ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

Seconda edizione

USES
Edizioni Scientifiche
Firenze

Digitized by Google

Comitato Scientifico Consultivo

GIUSEPPE GIUNCHI
Presidente

MASSIMO ALOISI
Professore f. r. di Patologia generale, Università di Padova

ETTORE AMBROSIONI
Professore di Farmacologia clinica, Università di Bologna

MICHELE ARSLAN
Direttore f. r. della Clinica otorinolaringoiatrica, Università di Padova

ANTONIO ASCENZI
Direttore del I Istituto di Anatomia e Istologia patologica, Università di Roma

GIUSEPPE C. BALBONI
Direttore dell'Istituto di Anatomia umana normale, Università di Firenze

CARISSIMO BIAGINI
Direttore dell'Istituto di Radiologia, I Cattedra, Università di Roma

PAOLO BIOCCA
Direttore della Clinica chirurgica generale e Terapia chirurgica, I Cattedra, Università di Roma

BRUNO BOLES-CARENINI
Direttore della Clinica oculistica, Università di Torino

MARIO BONI
Direttore della Clinica ortopedica, Università di Pavia

ROBERTO G. BURGIO
Direttore della Clinica pediatrica, Università di Pavia

LUIGI CAPOZZI
Direttore della Clinica odontoiatrica, I Cattedra, Università di Roma

ADRIANO CASTELLI
Direttore dell'Istituto di Chimica biologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

SERGIO CERQUIGLINI
Direttore dell'Istituto di Fisiologia umana, Università di Roma

CORNELIO FAZIO
Direttore della Clinica delle Malattie nervose e mentali, I Cattedra, Università di Roma

CESARE GERIN
Direttore dell'Istituto di Medicina legale e delle Assicurazioni, Università di Roma

GIUSEPPE GIUNCHI
Direttore della Clinica medica generale e Terapia medica, III Cattedra, Università di Roma

FRANCESCO INGRAO
Primario dell'Istituto C. Forlanini, Roma

PIER LUIGI IPATA
Ordinario di Chimica biologica, Università di Pisa

PAOLO LARIZZA
Direttore della Clinica medica generale e Terapia medica, Università di Perugia

GUERRINO LENARDUZZI
Professore f. r. di Radiologia, Università di Padova

BRUNO MAGNANI
Direttore dell'Istituto di Malattie dell'Apparato cardiovascolare, Università di Bologna

CARLO MAURI
Direttore della Clinica medica generale e Terapia medica I, Università di Pavia

GIUSEPPE MONTALENTI
Direttore dell'Istituto di Genetica, Università di Roma

GIAN GASTONE NERI SERNERI
Direttore della Clinica medica generale e Terapia medica I, Università di Firenze

ADRIANO OSSICINI
Ordinario di Psicologia dell'età evolutiva, Università di Roma

EMILIANO PANCONESI
Direttore della Clinica dermatologica, Università di Firenze

VITO PATRONO
Libero docente di Patologia medica, Università di Roma

GIANCARLO REDA
Direttore dell'Istituto di Clinica psichiatrica, Università di Roma

VINCENZO RICCI
Professore di Clinica otorinolaringoiatrica, Università di Padova, sede di Verona

GEO RITA
Direttore dell'Istituto di Virologia, Università di Roma

CARLO ALFONSO ROSSI
Direttore dell'Istituto di Chimica biologica, Università di Bologna

LORENZO SARTI
Primario chirurgo cardiotoracico, Ospedale Buzzi, Milano

UMBERTO SERAFINI
Direttore della Clinica medica generale e Terapia medica, I Cattedra, Università di Roma

Digitized by Google

Collaboratori del X volume

Enrico ADAMI
Farmacologo, Milano – OLIO DI VASELINA; OSSIDANTI SOSTANZE.
† Antonino ALIQUÒ
Ammiraglio medico della Marina, Roma – NAVALE IGIENE.
Fulvio ALLEGRA
Professore ord. di Clinica dermosifilopatica, Univ. di Parma – NECROBIOSI LIPOIDICA.
Maria Antonietta AMENDOLEA
Assistente biologo, Univ. « La Sapienza », Roma – ORGANOSPECIFICI E NON-ORGANOSPECIFICI AUTOANTICORPI.
Francesco AMENTA
Professore associato di Anatomia e Fisiologia, American College of Rome (a Costituent School of the Charleston University, Virginia, U.S.A.) – NERVOSI CENTRI E VIE; NERVOSO SISTEMA; NEUROVEGETATIVO SISTEMA; OCULOMOZIONE.
Gino AMICONI
Professore associato di Chimica biologica, Univ. «La Sapienza», Roma – OSSIDORIDUZIONE; OSSIGENO.
Rodolfo AMPRINO
Professore ord. di Anatomia umana normale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Bari – OSSEO TESSUTO.
Mario ANDREOLI
Professore ord. di Endocrinologia, Univ. «La Sapienza», Roma – ORMONI.
Italo ANTONOZZI
Professore associato di Neuropsichiatria infantile, Univ. «La Sapienza», Roma – OLIGOFRENIE; OMOCISTINURIA; ORGANICHE ACIDURIE; OROTICOACIDURIA.
Otto APPENZELLER
M. D., Ph. D., Professor of Neurology and Medicine, Univ. of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, New Mexico, U.S.A. – NEUROVEGETATIVO SISTEMA.
Italo ARCHETTI
Già dirigente di Ricerca, Ist. superiore di Sanità, Roma – NEWCASTLE, MALATTIA DI.
Mario ARDUINI
Lib. doc., chirurgo urologo, Roma – NICTURIA.
Antonio ASCENZI
Titolare I Cattedra di Anatomia e Istologia patologica, Univ. «La Sapienza», Roma – OSSEO TESSUTO.

Paolo ASCENZI
Ricercatore universitario confermato, Ist. di Chimica, Facoltà di Medicina, Univ. « La Sapienza », Roma – OSSIDORIDUZIONE.
Aldo BACCAREDDA-BOY
Professore emerito di Dermatologia, Univ. di Genova – NODULO.
Bruno BAGOLINI
Direttore Ist. di Clinica oculistica, Univ. di Modena – OROPTERO; ORTOTTICA E PLEOTTICA.
Francesco BASSETTI
Aiuto Ist. dermosifilopatico « S. Maria e S. Gallicano », Roma – NEVO-BASOCELLULARE SINDROME; NODOSITÀ IUXTARTICOLARI.
Tullio BAZZI
Lib. doc. in Neuropsichiatria, Univ. di Roma; membro per l'Italia del Comitato internazionale del Training Autogeno (I.C.A.T.) – OMOSESSUALITÀ.
Gaetano BENEDETTI
Professore di Psicoterapia e di Igiene mentale, Facoltà di Medicina, Univ. di Basilea, C.H. – NEUROPSICOLOGIA.
Marina BENTIVOGLIO
Ricercatore Ist. di Neurologia, Università cattolica « Sacro Cuore », Roma – OLFATTIVO NERVO.
Franco BERGAMI
Primario di Chirurgia pediatrica, Ospedale « Bambino Gesù », Roma – OMBELICO.
Antonio BERNABEI
Ist. di Psichiatria, Univ. di Roma – ONIRISMO.
Tito BERTI
Professore ord. di Farmacologia, Univ. di Padova – NITROFURANTOINA.
† Gianbattista BIETTI
Direttore Clinica oculistica, Univ. di Roma – OFTALMOBLENORREA.
Armando BINI
Assistente ord. neurologo, Ospedale « S. Giovanni Calibita Fatebenefratelli », Roma – NEUROMIELITE OTTICA; OFTALMOPLEGIA.
Patrizio BLANDINA
Ricercatore confermato, Ist. di Farmacologia e Tossicologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Firenze – NORADRENALINA.

Paolo BOCCASENA
Assistente neurologo, Ospedale « S. Giovanni Calibita Fatebenefratelli », Roma – NERVOSO SISTEMA.
Paolo BOLASCO
Aiuto I Clinica otorinolaringoiatrica, Univ. « La Sapienza », Roma – NASO E SENI PARANASALI.
Bruno BOLES-CARENINI
Direttore Ist. di Clinica oculistica, Univ. di Torino – ORBITA.
Ermanno BONUCCI
Professore ord. di Anatomia e Istologia patologica, Univ. « La Sapienza », Roma – OSSEO TESSUTO.
Giorgio BOREA
Direttore I Cattedra di Clinica odontoiatrica, Univ. di Bologna – ODONTALGIA.
Gianfranco BORTOLETTI
Professore associato di Parassitologia, Univ. di Cagliari – NECATOR GENERE; NEMATELMINTI; NEMATODI; NYCTOTHERUS GENERE; OESOPHAGOSTOMUM GENERE; ONCHOCERCA GENERE; ONCOCERCOSI; ONCOMELANIA GENERE; OPISTHORCHIS GENERE; OSSIURIASI.
Daniele BRACCHETTI
Primario Servizio di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna – NIFEDIPINA E ALTRI CALCIOBLOCCANTI.
Lucio BRACONI
Specialista in Clinica delle Malattie nervose e mentali, Roma – OMOSESSUALITÀ.
Mauro BROGI
Specialista in Malattie nervose e mentali; aiuto Divisione neurologica, Ospedale civile, Viterbo – NEUROSIFILIDE; NEVRITI.
Giovanni BUCCI
Professore ord. di Clinica pediatrica, III Cattedra, Univ. « La Sapienza », Roma – NEONATO.
Massimo G. BUCCI
Direttore Clinica oculistica, Univ. di L'Aquila – OCCHIO.
Angelo BURLINA
Patologo clinico, Istituti Ospitalieri, Verona – ORNITINA-CARBAMILTRANSFERASI.
Vito CAGLI
Dirigente Servizio ospedaliero per l'Ipertensione arteriosa e le Malattie renali, Policlinico « Umberto I », Roma – NEFROPATIE MEDICHE.
Pietro CALISSANO
Lib. doc. in Chimica biologica; direttore di Ricerca, Ist. di Biologia cellulare, C.N.R., Roma – NERVOSO TESSUTO.
Bruno CALLIERI
Lib. doc. in Clinica delle Malattie nervose e mentali e in Psichiatria, Univ. di Roma – ONICOFAGIA; OSSESSIONE.
Steward CAMERON
M. D., B. Sc., F.R.C.P., Professor of Renal Medicine, Department of Medicine, Guy' Hospital, London, U.K. – NEFROPATIE MEDICHE.
Emilio C. CAMPOS
Professore associato di Oftalmologia pediatrica, Univ. di Modena – OROPTERO; ORTOTTICA E PLEOTTICA.
Carlo CANGIANO
Ricercatore confermato, III Clinica medica, Univ. « La Sapienza », Roma – OCTOPAMINA.
Angelo CANIGGIA
Direttore Ist. di Clinica medica, Univ. di Siena – OSSEO TESSUTO.
Rocco CAPORALE
Professore associato di Clinica otorinolaringoiatrica, Univ. « La Sapienza », Roma – ORECCHIO.
Carlo CARPI
Direttore Ricerche e Sviluppo « GLAXO S.p.A. », Verona – NICOTINA.
Giorgio CASTELFRANCHI
Lib. doc. in Chimica organica, Univ. di Milano – NITRILI.
Antonio CASTELLANI
Docente di Psichiatria, Univ. di Roma – NEOLOGISMO.
† Cesare CAVALLERO
Professore ord. di Anatomia e istologia patologica, Univ. di Roma – NOCARDIOSI.
Carlo CAVALLOTTI
Professore straord. di Anatomia umana normale, Univ. « La Sapienza », Roma – NERVO; NERVOSE COMMESSURE; NERVOSI CENTRI E VIE; NERVOSO SISTEMA; NEUROVEGETATIVO SISTEMA; OLFATTO.
Bruno CECCARELLI
Direttore Cattedra di Farmacologia cellulare, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Milano – NEUROMUSCOLARE GIUNZIONE.
Luciano CECILIANI
Professore straord. di Clinica ortopedica, Univ. di Pavia – OLLIER, MALATTIA DI.
Antonio CENTI COLELLA
Professore ord. di Medicina nucleare, Univ. « La Sapienza », Roma – NUCLEARE MEDICINA.
Giovanni CERIOTTI
Già Direttore Laboratori Centro Tumori, Busto Arsizio – OSMIO.
Enrico CHELI
Professore ord. di Clinica pediatrica, Univ. di Modena – NEONATO; OBESITÀ.
Patrizia COLARIZI
Professore associato di Neonatologia, Clinica pediatrica, Univ. « La Sapienza », Roma – NEONATO.
Clelia COLLOTTI
Dirigente di Ricerca, Ist. superiore di Sanità, Roma – OPSONINE.
Mario COSA
Professore inc. di Igiene edilizia, Univ. di Pescara; docente di Fisica applicata all'Igiene, Univ. di Roma – OSPEDALE.
Dario CREMASCHI
Professore ord. di Fisiologia generale, Corso di Laurea in Scienze biologiche, Facoltà di Scienze M.F.N., Univ. di Milano – ONCOTICA PRESSIONE; OSMOSI E PRESSIONE OSMOTICA.
Agostino CROSTI
Professore emerito di Dermatologia, Facoltà di Medicina, Univ. di Milano – NEVI.
Massimo CUZZOLARO
Ricercatore Cattedra di Igiene mentale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. « La Sapienza », Roma – OBESITÀ.
Benedetto DE BERNARD
Professore di Chimica biologica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Trieste – OSSEO TESSUTO.
Russel DE JONG
Già Chairman of the Department of Neurology, Univ. of Michigan, Ann Arbor, Michigan, U.S.A. – NEUROLOGICO ESAME.
Domenico DEL PRINCIPE
I Cattedra di Clinica pediatrica, Univ. « La Sapienza », Roma – NEONATO.
Domenico DI MAIO
Primario Servizi psichiatrici, Ente ospedaliero Ospedale Fatebenefratelli-Oftalmico, Milano – NEUROLETTICI FARMACI.
Dario DE MARTIS
Professore ord. di Clinica psichiatrica, Univ. di Pavia – NEVROSI.
Franco D'ERMO
Direttore Clinica oculistica, Univ. di Padova – NICTALOPIA.

Digitized by Google

Cesare DE SANCTIS
Primario chirurgo Ospedale « S. Spirito in Sassia », Roma – OCCLUSIONI INTESTINALI.
Pietro DI MATTEI
Già Professore ord. di Farmacologia medica, Univ. di Roma – OPPIO.
Giorgio DI PIERO
Primario pediatra; dirigente Centro Rh e di Citogenetica, Ospedale provinciale generale, Sora – NEONATO.
Andrea DOTTI
Professore associato di Clinica psichiatrica, Univ. « La Sapienza », Roma – NITRAZEPAM E ANALOGHI; NOMIFENSINA.
Paolo DURAND
Direttore scientifico Ist. « G. Gaslini », primario III Divisione pediatrica Ist. « G. Gaslini », Genova – NIEMANN-PICK, MALATTIA DI.
Faustino DURANTE
Docente di Medicina legale, Univ. « La Sapienza », Roma – OMICIDIO.
Emanuele ERRIGO
Professore associato di Immunologia clinica, Univ. « La Sapienza », Roma – ORTICARIA; ORTICARIA PIGMENTOSA.
Aldo FABBRINI
Professore ord. di Clinica medica, Univ. di L'Aquila – NEFROBIOPSIA.
Marcello FAZIO
Primario Ist. dermosifilopatico « S. Maria e S. Gallicano », Roma – NODULI DEI MUNGITORI; NODULO DOLOROSO DELL'ORECCHIO.
Giovanni FEDERSPIL
Professore di ruolo associato di Endocrinologia e Medicina costituzionale, Univ. di Padova – OBESITÀ.
Franco FERRACUTI
Professore ord. di Medicina criminologica e Psichiatria forense, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. « La Sapienza », Roma – NECROFILIA.
Carlo FERRARESE
Ist. di Farmacologia e Terapia, Univ. di Brescia – NUCLEOTIDI.
Carlos D. FLOMBAUM
M. D., Assistant Attending Physician, Department of Medicine, Clinical Physiology and Renal Service and Clinical Nutrition Service, Memorial Hospital; Assistant Clinical Professor in Medicine, Cornell University, New York, U.S.A. – NUTRIZIONE PARENTERALE.
Flavia FRANCONI
Professore associato Ist. Interfacoltà di Farmacologia e Tossicologia, Univ. di Firenze – NORADRENALINA.
Umberto GALLI
Aiuto ospedaliero Clinica ortopedica, Univ. di Pavia – OLLIER, MALATTIA DI.
Gianni GAROTTA
Assistente ord. Cattedra di Immunologia, Univ. di Milano – NEUTRALIZZAZIONE, REAZIONE DI.
Brunello GHELARDUCCI
Professore associato di Fisiologia umana, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Pisa – NEUROVEGETATIVO SISTEMA.
Ennio GIANNÌ
Direttore Ist. di Clinica odontoiatrica e stomatologica; direttore Scuole di Specializzazione in Odontostomatologia e di Ortognatodonzia, Univ. di Milano – ORTOGNATODONZIA.
Maria Teresa GIORDANA
Aiuto II Clinica Neurologica, Univ. di Torino – NEUROVEGETATIVO SISTEMA.
Ludovico GIULIO
Professore ord. di Fisiologia generale e speciale veterinaria e Fisica biologica, Univ. di Torino – OLFATTO.
Martino GRANDOLFO
Dirigente di Ricerca Laboratorio di Fisica, Ist. superiore di Sanità, Roma – OSMOSI E PRESSIONE OSMOTICA.
Beniamino GUIDETTI
Professore ord. e direttore Ist. di Neurochirurgia, Univ. « La Sapienza », Roma – NEUROCHIRURGIA.
Pier Luigi IPATA
Direttore Ist. di Biochimica, Biofisica e Genetica, Univ. di Pisa – NUCLEOSIDI; NUCLEOTIDI.
Marian ISAACS
M. D., Associate Attending Physician Department of Medicine, Clinical Physiology and Renal Service and Clinical Nutrition Service, Memorial Hospital; Associate Clinical Professor in Medicine, Cornell University, New York, U.S.A. – NUTRIZIONE PARENTERALE.
Paola IZZO
Professore associato di Chimica biologica, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – ORNITINA.
Francesco LACQUANITI
Specialista in Neurologia, Ist. di Fisiologia dei Centri nervosi, C.N.R., Milano – NERVOSO SISTEMA.
Aldo LATERZA
Lib. doc. in Clinica delle Malattie nervose e mentali; primario neurologo Ospedale civile, Viterbo – NISTAGMO; OCULOMOZIONE.
Francesco LAURENTI
Lib. doc. e assistente Ist. di Clinica pediatrica, Univ. « La Sapienza », Roma – NEONATO.
Giuliana Maria LAURO
Professore associato di Citologia e Istologia, Facoltà di Scienze M.F.N., Univ. « La Sapienza », Roma – NERVOSO TESSUTO; NEUROBLASTOMA; NEUROFIBROMA; NEUROFIBROMATOSI.
Lucio G. LAZZARINO
Aiuto neurologo, Presidio ospedaliero, Gorizia – NEVRALGIA.
Maurizio LEONE
Assistente Clinica oculistica, Univ. di Torino – ORBITA.
Gabriel LEVI
Professore associato di Neuropsichiatria infantile, Univ. « La Sapienza », Roma – OLIGOFRENIE.
Giovanni LIOTTI
Ricercatore Ist. di Clinica psichiatrica, Univ. « La Sapienza », Roma – ORGASMO.
Vincenzo G. LONGO
Direttore Laboratorio di Farmacologia, Ist. superiore di Sanità, Roma – NEUROLETTICI FARMACI; OLOLIUQUI.
Giorgio MACCHI
Direttore Clinica Neurologica, Univ. cattolica « Sacro Cuore », Roma – OLFATTIVO NERVO.
Pier Cosimo MAGHERINI
Professore associato di Fisiologia generale, Univ. di Pisa – OMEOSTASI.
Mario MAIONE
Direttore Clinica oculistica, Univ. di Parma – OCCHIO; OFTALMOSCOPIA.
† Edmondo MALAN
Direttore II Clinica chirurgica, Univ. di Milano – OSCILLOMETRIA E OSCILLOGRAFIA.
Salvatore MANCUSO
Direttore Ist. di Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. di Cagliari – OGINO E KNAUS, METODO DI.
Corrado MANNI
Direttore Ist. di Anestesiologia e Rianimazione, Univ. cattolica « Sacro Cuore », Roma – OSSIGENOTERAPIA.
Tommaso MARULLO
Direttore I Clinica otorinolaringoiatrica, Univ. « La Sapienza », Roma – NASO E SENI PARANASALI.

Digitized by Google

Cesare MASALA
Professore associato di Fisiopatologia medica, Univ. « La Sapienza », Roma – ORGANOSPECIFICI E NON-ORGANOSPECIFICI AUTOANTICORPI.
Paola MASTRANTONIO
Ricercatore Laboratorio di Malattie batteriche e virali, Ist. superiore di Sanità, Roma – NEISSERIA GENERE.
Carlo MAXIA
Fondatore Ist. di Scienze antropologiche con annesso il Museo Sardo di Antropologia ed Etnologia, Facoltà di Scienze, Univ. di Cagliari – NASO E SENI PARANASALI.
Teresita MAZZEI
Professore associato Cattedra di Chemioterapia, Univ. di Firenze – NEOMICINA; NITROSOUREE.
Gianfranco MAZZUOLI
Direttore I Cattedra di Semeiotica medica, Univ. « La Sapienza », Roma – OSSALOSI E IPEROSSALURIE; OSSALURIA.
Modesto MENDICINI
Professore associato Ist. di Clinica pediatrica, Univ. « La Sapienza », Roma – NEONATO.
Hanna MICHALEK MORICCA
Direttore Reparto di Farmacologia biochimica, Ist. superiore di Sanità, Roma – ORGANOFOSFORICI ESTERI.
Quintino MINGOIA
Docente di Chimica farmaceutica, già cattedratico Facoltà di Farmacia, Univ. di San Paolo, Brasile – NITRICO ACIDO; NITROBENZENE; NITROGLICERINA.
Antonio MORETTI
Biologo farmacologo, Centro Ricerche « Carlo Erba », Milano – NICERGOLINA.
Giulio MORONE
Professore ord. di Chimica oculistica, Univ. di Pavia – OFTALMOPLEGIA.
† Enrico MORSELLI
Lib. doc. in Neuropsichiatria, Univ. di Milano; direttore Ospedale psichiatrico, Novara – NEGATIVISMO.
Agostino NAPPO
Aiuto neurologo, Ospedale Grande degli Infermi, Viterbo – NEVRITI.
† Pietro NICCOLINI
Direttore Ist. di Farmacologia, Univ. di Pisa – OMEOPATIA.
Marcello NICOLI
Dirigente di Ricerca, Ist. superiore di Sanità, Roma – OSPEDALE.
Francesco Luigi ODDO
Consulente O.M.S., Génève. – ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ.
Dario OLIVIERI
Professore associato di Pneumologia, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – OLEOTORACE.
Pietro OMODEO
Professore ord. di Zoologia, Univ. di Padova – OMINAZIONE.
Emanuela ORTOLANI
Medico chirurgo, Roma – NOCE VOMICA.
Guido PALLADINI
Professore associato di Biologia e Zoologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. « La Sapienza », Roma – NERVOSO TESSUTO; NEURINOMA; NEUROBLASTOMA; NEUROFIBROMA; NEUROFIBROMATOSI.
Giovanni Battista PANATTA
Direttore Ist. di Scienza dell'Alimentazione, Univ. di Ferrara – NUTRIZIONE.
Alessandra PANERO
Ricercatore Ist. di Clinica pediatrica, Univ. « La Sapienza », Roma – NEONATO.

Pina PAOLELLA
Aiuto neurologo I Clinica delle Malattie nervose e mentali, Univ. « La Sapienza », Roma – OFTALMOPLEGIA.
Giorgio PARMIANI
Direttore Divisione di Oncologia sperimentale B, Ist. nazionale Tumori, Milano – ONCOFETALI ANTIGENI.
Eugenio PAROLI
Direttore Ist. di Farmacologia medica, Univ. « La Sapienza », Roma – NICETAMIDE; NITRITI; OLIO DI RICINO.
Desiderio PASSALI
Professore associato di Otorinolaringoiatria pediatrica, Univ. « La Sapienza », Roma – OLFATTO.
Guglielmo PASSARO
Lib. doc. in Clinica pediatrica e in Puericultura, Univ. di Roma – NOMA.
Vito PATRONO
Endocrinologo; libero docente in Patologia medica, Univ. di Roma – NEUROGONADICHE DISPLASIE; ORMONOTERAPIA.
Maria Luigia PENNIELLO
Assistente Ospedale « S. Spirito in Sassia », Roma – OCCLUSIONI INTESTINALI.
Giuseppe PERETTI
Già Direttore Ist. di Fisiologia umana, Univ. di Cagliari – ORRIPILAZIONE.
Riccardo PESCE
Medico interno, Ist. di Farmacologia, Univ. di Milano – NEUROMUSCOLARE GIUNZIONE.
† Gerd PETERS
Direktor des Institutes für Neuropathologie, Univ. Bonn, R.F.T. – NERVOSO TESSUTO.
Federico PICCOLI
Professore associato di Clinica neurologica, Univ. di Palermo – NERVOSO SISTEMA.
Agostino PIRELLA
Direttore-sovraintendente Ospedali psichiatrici, Torino – OSPEDALE.
Flavio PIVA
Professore associato di Fisiologia generale, Univ. di Milano – NEUROENDOCRINOLOGIA; NEUROSECREZIONE.
Paola PIVETTI PEZZI
Professore associato di Neuro-oftalmologia, Univ. « La Sapienza », Roma – NEUROMIELITE OTTICA; OFTALMODINAMOMETRIA; ORZAIOLO.
Mario POLITO
Direttore Clinica urologica, Univ. di Ancona – ORCHITE ED EPIDIDIMITE.
Giuseppe PORCELLATI
Professore ord. di Chimica biologica; Direttore Ist. di Chimica biologica e Chimica e Propedeutica biochimica, Univ. di Perugia – NERVO.
Augusto PRETI
Professore ord. di Chimica biologica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Brescia – NEURAMINIDASI.
Silvia RESTA
III Clinica medica, Univ. « La Sapienza », Roma – OMOSESSUALITÀ.
Vincenzo RICCI
Direttore Clinica otorinolaringoiatrica, Univ. di Verona – NASO E SENI PARANASALI.
Alessandro RINDI
Ist. Nazionale di Fisica Nucleare, Roma – NEUTRONI.
Giovanni ROCCHI
Lib. doc. in Malattie infettive; aiuto Clinica medica generale e Terapia medica III, Univ. « La Sapienza », Roma – NON-A, NON-B EPATITE; OMOSESSUALITÀ; ORTOMIXOVIRUS.

Digitized by Google

Jean ROCHE
Membre de l'Académie des Sciences et de l'Académie nationale de Médecine; Professeur honoraire au Collège de France – OSSIDORIDUTTASI.
Piero ROSSI
Assistente medico, Ospedale civile, Genzano – NAUSEA.
Giuseppe ROTILIO
Professore ord. di Chimica biologica, Facoltà di Scienze M.F.N., Univ. « La Sapienza », Roma – OROTICO ACIDO; OSSALICO ACIDO; OSSIDAZIONI BIOLOGICHE.
Salvatore RUSSO-CAIA
Professore ord. di Istologia ed Embriologia, Facoltà di Scienze M.F.N., II Univ. di Roma – NUCLEOSOMA; ONTOGENESI; ORGANIZZATORI.
Ulrico SACCHI
Già primario neurologo, Spedali civili, Brescia – NERVO.
Michele SAGNELLI
Assistente ord. I Clinica otorinolaringoiatrica, Univ. « La Sapienza », Roma – ORECCHIO.
Francesco SALVATORE
Direttore Ist. di Chimica biologica, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – ORNITINA.
Paolo SANTONI
Aiuto ospedaliero Clinica otorinolaringoiatrica, Univ. di Verona – NASO E SENI PARANASALI.
Aristide SCANO
Direttore Scuola di Specializzazione in Medicina aeronautica e spaziale, Univ. « La Sapienza », Roma; docente di Fisiologia umana presso ISEF Statale, Roma – NEON; ORIENTAMENTO; OSSIMETRIA.
Giuseppina SCANO
Biologa, Ist. di Genetica, Univ. « La Sapienza », Roma – ORIENTAMENTO.
Davide SCHIFFER
Professore ord. di Clinica neurologica, Univ. di Torino – NERVOSO TESSUTO; NEUROVEGETATIVO SISTEMA.
Maria Cristina SCHMIDT
Medico chirurgo, Roma – NAUSEA.
Ciriaco SCOPPETTA
Clinica neurologica, Univ. cattolica « Sacro Cuore », Roma – NEUROGRAFIA.
Umberto SERAFINI
Professore ord. di Clinica medica generale e Terapia medica, I Cattedra, Univ. « La Sapienza », Roma – ORTICARIA; ORTICARIA PIGMENTOSA.
Pietro SERRA
Professore straord. di Semeiotica medica, Univ. « La Sapienza », Roma – NATAMICINA; NETILMICINA E AMIKACINA; NIFURATEL; NIMORAZOLO; NISTATINA; OLEANDOMICINA.
Donald SILVER
M. D., Professor and Chairman, Department of Surgery, Univ. of Missouri-Columbia, U.S.A. – NEUROVASCOLARI SINDROMI.
Mario P. SMORTO
Professore associato di Clinica neurologica, Univ. di Palermo – NERVOSO SISTEMA.
Alberto SOLDI
Lib. doc. in Tecnica e Legislazione farmaceutica, Univ. di Milano – ORGANOTERAPIA.
Fedele SORCETTI
Già aiuto Ist. Anatomia umana normale, Univ. di Perugia – OMBELICALE CORDONE.
Angelo STACCHINI
Dirigente di Ricerca, Ist. superiore di Sanità, Roma – NITROSAMINE.
Alberto STEFANELLI
Già professore ord. di Anatomia comparata, Univ. di Roma – ORGANOGENESI.
Emilia STELLA
Già docente di Idrobiologia, Univ. di Roma – ORTNITHODORUS GENERE.
Vanni TAGLIETTI
Professore ord. di Fisiologia generale, Facoltà di Farmacia, Univ. di Pavia – NERVO.
Emilio TARDITO
Lib. doc. in Semeiotica chirurgica, Univ. di Milano – NEUROVEGETATIVO SISTEMA.
Valentino TAVEGGIA
Dottore in Medicina e Chirurgia, Milano – OSSITOCICI FARMACI.
Carlo A. TERZUOLO
Direttore Ist. di Fisiologia dei Centri nervosi, C.N.R., Milano – NERVOSO SISTEMA.
Vincenzo TESSITORE
Professore ord. e direttore Ist. di Istologia ed Embriologia generale, Univ. di Palermo – NERVOSO TESSUTO; NEVROGLIA.
Guido TETTAMANTI
Professore ord. di Chimica biologica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Milano – NEURAMINIDASI.
Gianni TOGNONI
Capo Laboratorio di Farmacologia clinica, Ist. « Mario Negri », Milano – OMEOPATIA.
Giorgio TONIETTI
Specialista in Ematologia, Roma – NEFROBIOPSIA.
Antonio TONOLO
Già direttore Laboratorio di Tossicologia, Ist. superiore di Sanità, Roma – NOCARDIA GENERE.
William TOZZI
Ist. di Farmacologia medica, Univ. « La Sapienza », Roma – NEOSTIGMINA.
Mario TRABUCCHI
Direttore Ist. di Farmacologia e Terapia, Facoltà di Medicina, Univ. di Brescia – NUCLEOTIDI.
Fulvio VALASSI
Primario neurologo, Presidio ospedaliero, Gorizia – NEVRALGIA.
Luigi VALENZANO
Aiuto Ist. dermosifilopatico « S. Maria e S. Gallicano », Roma – ONICOMICOSI.
† Antonio VALLEJO-NÁGERA
Catedrático de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Madrid – ORIENTAMENTO.
Leonardo VALLETTI
Lib. doc. in Clinica chirurgica pediatrica, Univ. di Roma – NEONATO.
Parker VANAMEE
F.A.C.P., Attending Physician Department of Medicine; Chief, Clinical Physiology and Renal Service, Memorial Hospital; Associate Professor in Medicine, Cornell University, New York, U.S.A. – NUTRIZIONE PARENTERALE.
Stefano VELLA
III Clinica medica, Univ. « La Sapienza », Roma – ORTOMIXOVIRUS.
Franco ZAROTTI
Lib. doc. in Clinica ortopedica; primario Centro traumatologico ortopedico, Bologna – ORTESI.
Antonio ZOPPINI
Professore ord. di Reumatologia, Univ. di L'Aquila – OBO.

Digitized by Google

Abbreviazioni e simboli

A	ampère
Å	ångström
a	accelerazione
ac.	acido; acidi
ACTH	ormone adrenocorticotropo
ADH	ormone antidiuretico
ADP	adenosindifosfato
AMP	adenosinmonofosfato
APD (o LAP)	leucina-arilamidasi
atm	atmosfera
ATP	adenosintrifosfato
bar	bar
Bq	Becquerel ($1\ Bq = 2{,}7 \cdot 10^{-11}\ Ci$)
C	coulomb
°C	grado Celsius
ca.	circa
cal	caloria
cd	candela
cg	centigrammo
Ci	curie
cm	centimetro
cm^2	centimetro quadrato
cm^3	centimetro cubo
CP	creatinfosfato
CPK	creatinfosfochinasi
cpsec; cps	ciclo per secondo
d	densità relativa
dB	decibel
DE$_{50}$	dose efficace 50%
DL	dose letale
DL$_{50}$	dose letale 50%
DL- o (±)	racemico (otticamente inattivo per compensazione esterna)
dg	decigrammo
dl	decilitro
dm	decimetro
DML	dose minima letale
DNA	acido desossiribonucleico
dyn	dine
e	elettrone
e.v.	via endovenosa
η	viscosità
ECG	elettrocardiogramma
EDTA	acido etilendiaminotetracetico
EEG	elettroencefalogramma
EMG	elettromiogramma
ERG	elettroretioogramma
erg	erg
et al.	*et alii*
etc.	eccetera
eV	elettronvolt
E, W	energia
F	farad
F	forza
FAD	flavin-adenindinucleotide
FDP	fruttoso difosfato
FECG	elettrocardiogramma fetale
FEEG	elettroencefalogramma fetale
FMN	flavin-mononucleotide
FSH	ormone follicolostimolante
g	grammo
g/l	grammo a litro
g	accelerazione di gravità
Gy	Gray (1 Gy = 100 rad)
GGT (o γGT)	γ-glutammiltransferasi
GLDH	glutammicodeidrogenasi
g./min	giri al minuto
GOT	transaminasi glutammico-ossalacetica
GPT	transaminasi glutammico-piruvica
gtt	gocce
G (*W*, *P*)	peso
G-6-PDH	glicoso-6-fosfatodeidrogenasi
γ	fotone
γ, σ	tensione superficiale
h	ora
Hb	emoglobina
HB$_s$Ag	antigene di superficie del virus dell'epatite B
HCG	gonadotropina corionica umana
HGH (o STH)	ormone somatotropo
Hz	hertz
I	forza ionica
ICSH	ormone stimolante le cellule interstiziali
Ig (A, D, E, G, M)	immunoglubuline e relative classi
i.m.	via intramuscolare
I.R.	infrarosso
J	joule
°K	grado Kelvin
kat	katal (attività catalitica)
kcal	chilocaloria (ora kJ; 1 kJ = 0,2389 kcal)
kg	chilogrammo
kgm	chilogrammetro
km	chilometro
l; L	litro
LAD (o LDH)	lattatodeidrogenasi
LAP (o APD)	leucina arilamidasi
LH	ormone luteinizzante
lm	lumen
loc. cit.	luogo citato (riferimento bibliografico)
LPH	lipotropine
lx	lux
λ	lunghezza d'onda
M	molare
m	metro
m-	meta
m^2	metro quadrato
m^3	metro cubo
mbar	millibar
mCi	millicurie
mEq/l	milliequivalente al litro
MeV	megaelettronvolt
mg	milligrammo
mg/l	milligrammo a litro
min	minuto primo
ml	millilitro
mm	millimetro
mmHg	millimetro di mercurio; pressione (ora Pa [pascal]; 1 kPa = 7,50 mmHg)
mm^2	millimetro quadrato
mm^3	millimetro cubo
mol	mole
mol/l	mole a litro
msec; ms	millisecondo
MSH	ormoni melanotropi
mμ (o nm)	millimicron
μ (o μm)	micron
μbar (= dyn/cm^2)	microbar
μCi	microcurie
μg	microgrammo
μm	micrometro
μl	microlitro
N	normale (soluzione)
0,1 *N*	decinormale
n	neutrone
Na^+; Ca^{2+}; PO^{3-}	ionizzazione: indice dello stato di ionizzazione
n.a.	numero atomico
NAD	nicotinamide-adenindinucleotide
NADP	nicotinamide-adenindinucleotide fosfato
nm	nanometro
NEFA	ac. grassi non esterificati
N.R.	nome registrato
ν, *f*	frequenza
o-	orto
P	poise
Pa	pascal
p	pressione
p-	para
p.a.	peso atomico
p.e.	punto di ebollizione
p.f.	punto di fusione
pH	funzione della concentrazione idrogenionica ($\log \frac{1}{[H^+]}$)
PG	prostaglandine
PIK (o PK)	piruvatochinasi
p.m.	peso molecolare
p/p	peso/peso (per esprimere la concentrazione di una soluzione)
ppm	parti per milione
PRL	prolattina
p.s.	peso specifico
PTH	paratormone
p/v	peso/volume (per esprimere la concentrazione di una soluzione)
Π	pressione osmotica
Q	quantità di calore
q	carica elettrica
R; r	roentgen
ρ	densità
®	nome registrato
rad	rad (*r*adiation *a*bsorbed *d*ose)
rem	rem (*r*em *e*quivalent *m*an; dosimetria delle radiazioni)
rep	rep (*r*oentgen *e*quivalent *p*hysical; dosimetria delle radiazioni)
R.I.A.	dosaggio radio-immunologico
RNA	acido ribonucleico
SDH	sorbitolo deidrogenasi
sec; s	minuto secondo
Sv	Sievert (1 Sv = 100 rem)
T.A.C.	tomografia assiale computerizzata
sin.	sinonimo
s.l.m.	sul livello del mare
T	temperatura termodinamica
t	tonnellata
t	temperatura
τ	vita media (*mean-life*)
$T_{1/2}$	tempo di dimezzamento (*half-life*)
TCT	tirocalcitonina
Torr	pressione in mmHg (ora Pa [pascal]; 1 kPa = 7,5 Torr)
TSH	ormone tirotropo
T_3	triiodotironina
T_4	tiroxina
U.	unità
U.I.	unità internazionale
U.V.	ultravioletto
V	volt
V	volume (come grandezza fisica)
VES	velocità di eritrosedimentazione
v/v	volume/volume (per esprimere la concentrazione di una soluzione)
W	watt
W, A	lavoro
Ω	ohm

Prefissi per indicare i multipli o i sottomultipli di una unità

d	deci	(10^{-1})
c	centi	(10^{-2})
m	milli	(10^{-3})
μ	micro	(10^{-6})
n	nano	(10^{-9})
p	pico	(10^{-12})
h	etto	(10^{2})
k	chilo	(10^{3})
M	mega	(10^{6})
G	giga	(10^{9})
T	tera	(10^{12})

Simboli matematici

circa uguale	≈, ≃
differente	≠, ≠
infinito	∞
maggiore	>
maggiore o uguale	⩾, ≧, ≥
meno	−
minore	<
minore o uguale	⩽, ≦, ≤
molto maggiore	≫
molto minore	≪
per cento	%
per mille	‰
più	+
più o meno	±
proporzionale	~, ∝
uguale	=

Digitized by Google

ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

Volume X

NASO E SENI PARANASALI - OSSIURIASI

Digitized by Google

N

NASO E SENI PARANASALI

F. *nez et sinus paranasales.* - I. *nose and accessory sinuses.* - T. *Nase und seine Nebenhölen.* - S. *nariz y senos paranasales.*

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA

SOMMARIO

Generalità

Solo nell'uomo il naso si modella nettamente come rilievo mediano del piano facciale, stagliandosi al di sotto della fronte, al di sopra del labbro superiore. È già riconoscibile all'VIII settimana intrauterina, ma durante il periodo fetale è piccolo, appiattito, con le narici in avanti; alla nascita e nell'infanzia si presenta ancora

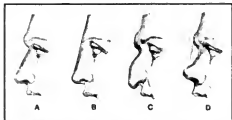



Fig. 1. Diversi tipi di naso, visti di profilo. *A*) Naso retto (Augusto); *B*) naso greco (Venere di Milo); *C*) naso aquilino (Dante); *D*) naso rincagnato (Socrate). (*Da Testut-Latarjet*).

corto, largo, con narici trasverse, essendo l'accrescimento notevole solo nelle epoche prepubere e pubere. Nella pubertà assume la forma propria di ciascun individuo, correlativamente alla morfogenesi della regione mascellare e dei seni frontali, continuando la crescita fino al termine di quella corporea.

Il n., essendo un importante elemento fisionomico ed estetico, la cui ereditarietà può anche conservarsi tenacemente, è un carattere razziale di primissimo ordine.

Il n. può essere lungo o corto, largo o stretto: per la direzione del dorso (fig. 1) esso apparirà *diritto* (rettilineo o d'Augusto), *convesso* (aquilino o dantesco), *concavo* (arricciato, rincagnato, socratico). Varietà del n. diritto sono il rarissimo n. *greco* (di statue greche antiche), continuantesi senza incavature con la fronte, e il n. *sinuoso* con una lieve convessità centrale nel profilo. Del convesso è varietà il n. *arcuato* (gibboso) con profilo a linea spezzata. Il famoso n. ebreo non è un n. semitico, come comunemente si crede, non riscontrandosi affatto tra i Beduini (Arabi nomadi), considerati come i rappresentanti più tipici della razza semitica. Il grosso n. adunco a dorso elevato e convesso, caratteristico di molti Ebrei, è invece armenoide o assiroide, avendolo essi ereditato per antiche mescolanze con gli Ittiti e gli Assiri. Il n. può essere un po' deviato di lato; dicesi *scoliotico* se tale deviazione si estende dall'alto in basso.

L'incavatura che separa la radice nasale dalla fronte è più o meno profonda; è pronunziata negli infanti per ragioni di organogenesi; può essere un carattere familiare; ma soprattutto è patologicamente depressa per usura delle ossa nasali nei soggetti affetti da lue congenita: n. *a sella*.

La base del n. può essere *rilevata* (all'insù), *orizzontale* o *abbassata*. In base al rapporto centesimale, sul vivente, fra la larghezza del n. a livello delle pinne e l'altezza misurata dalla radice alla base, si ottiene l'*indice nasale* [I. N.], in base alle cui variazioni possono distinguersi 5 varietà di n.:

iperleptorrinia (n. affilato):	I. N.	< 40
leptorrinia (n. stretto):	» »	40,1-47
mesorrinia (n. medio):	» »	47,1-51
camerrinia (n. largo):	» »	51,1-58
ipercamerrinia (n. a triangolo equilatero):	» »	> 58,1

Fig. 2. Diversi tipi di orifici inferiori delle narici. *A*) Tipo caucasoide; *B*) tipo delle razze gialle; *C*) tipo della razza negra. (*Da Testut-Latarjet*).

In generale gli appartenenti al gruppo europoide (*leucodermi*) sono leptorrini e leptomesorrini; quelli del gruppo mongoloide (*xantodermi*), non tutti, mesorrini, ed anche mesocamerrini; quelli dei gruppi pigmoide, australoide e negroide (*melanodermi*), camerrini e ipercamerrini con indice nasale massimo di 111 (in pigmoidi Batua di sesso maschile) (fig. 2).

Variazioni della forma del n. si osservano anche secondo il sottotipo endocrino: o. a spegnimoccolo (o di Pulcinella) negli iperpituitarici di grande mole corporea; corto, largo, carnoso negli ipotiroidei brevilinei; aquilino, lungo, delicato negli ipertiroidei; stretto, stenotico (alla Carlo V) negli ipertiroidei e nei soggetti affetti da linfatismo.

Negli adenoidei è corto, a radice e dorso larghi e base all'insù; nelle vecchie ostruzioni nasali è a «lama di coltello».

Nel n. si distinguono macroscopicamente un *n. esterno* (n. in senso stretto) impari e due *cavità nasali* (n. interno). Il primo nella sua sommità, *radice*, è in continuità diretta con la fronte fra i sopraccigli e si prolunga con il *dorso*, terminante in basso con un *lobulo* (*apex nasi*, punta) arrotondato, e mobile perché con scheletro cartilagineo, e di lato con superfici pianeggianti, inclinate verso le guance e molto mobili nella loro parte inferiore convessa, *ala* o *pinna nasale*. Il n. esterno termina con una *base* dove si aprono le *narici*, ciascuna delimitata dal margine inferiore di un'ala: *margine nasale*, e dal *setto mobile* o *sottosetto* impari.

Le cavità nasali al davanti dell'apertura piriforme costituiscono il *vestibolo* del n.; si continuano posteriormente nelle *fosse nasali* propriamente dette, aprentisi indietro nella rinofaringe con le *coane*, mentre nelle loro pareti laterali sboccano i seni paranasali [s. p.] e il canale lacrimonasale.

Architettura del naso

L'architettura del n. esterno risulta di: 1) la cute: sottile e mobile in alto, spessa e aderente in basso; ricca di ghiandole sudoripare e sebacee (facile punteggiatura nera da ristagno di sebo), con peli finissimi, ma che possono divenire grossi, sul lobulo, in maschi adulti; ricca di vasi sanguiferi nel sottocutaneo scarso di adipe, onde l'arrossamento frequente per loro dilatazione e varicosità negli alcolisti o per cause morbose, e la vitalità di questa cute in innesti chirurgici; 2) uno strato di muscoli mimici (procero, capo angolare del quadrato del labbro superiore, nasale, depressore del setto), innervati dal VII paio; 3) il periostio e il pericondrio; 4) l'impalcatura osteocartilaginea (ossa nasali; processi frontale e palatino del mascellare; cartilagini nasali, pari ed impari, situate nel contesto di una *membrana fibrosa*), scheletro che può mancare in tutto o in parte; 5) la cute che si riflette alle narici e che nel vestibolo si trasforma gradatamente in mucosa, continuandosi nella mucosa nasale, respiratoria o schneideriana (da Konrad Viktor Schneider, 1614-80), detta pure pituitaria.

La cavità nasale negli adulti è larga, mediamente, 1,5 cm in basso; 2-3 mm in alto anteriormente, poco di più posteriormente. Specialmente ristretto è il lume a livello dei cornetti medio e inferiore, i quali possono porsi a contatto del setto (specialmente del tubercolo del setto), sia per un aumento della loro convessità, sia viceversa, per deviazione del setto. Queste stenosi sono più frequenti in iperleptorrini e leptorrini stenotipi. La forma delle cavità nasali e paranasali può predisporre ad alcune loro malattie. Si verificano restringimenti e rare atresie (per diaframmi o per saldature) delle narici e delle coane.

La mucosa delle fosse nasali è ineguale, umida, rosea, cosparsa di orifizi puntiformi ghiandolari; invece nella zona superiore (olfattoria) è liscia e presenta la colorazione gialla (*macchia gialla* o *lutea*), che la differenzia dalla mucosa schneideriana negli altri mammiferi. Macroscopicamente si riconoscono, nell'in-

Digitized by Google

terno delle narici e nel seno del vestibolo corrispondente al lobulo, le *vibrisse*, peli che depurano l'aria inspirata di una parte del pulviscolo, arrestando corpi estranei ed hanno annesse grosse ghiandole sebacee.

Nella parete laterale si vedono (figg. 3 e 4): 1) la *soglia nasale* (*limen nasi*), sporgenza determinata nel vestibolo dal margine inferiore della cartilagine laterale; 2) la *carena nasale* (*carina nasi*), tra il vestibolo e i cornetti nasali, la quale ha sporgenze che ricordano la maggior complessità di altri animali, comprendente in alto l'*argine nasale* (*agger nasi*), piccolo rigonfiamento al davanti del cornetto medio, e in basso l'*atrio del meato medio* tra l'*agger nasi* e il meato medio; 3) il sottile *solco olfattorio*, tra l'*agger nasi* e la volta, nel quale penetra aria nell'annusare (rinforzo della capacità olfattiva); 4) i cornetti inferiore, medio, superiore e supremo del Santorini (quest'ultimo incostante) e gli interposti meati; 5) un leggero solco verticale presso le coane: *meato nasofaringeo*. Con la demolizione dei cornetti medio ed inferiore (fig. 4) appaiono gli sbocchi dei s. p. e del canale lacrimonasale, che porta le lacrime nel meato inferiore; sulla parete laterale del meato medio si scopre pure un solco, un po' concavo dorsalmente, detto *iato semilunare*, circoscritto dalle pieghe mucose che rivestono, anteriormente il *processo uncinato*, posteriormente la *bolla etmoidale* dell'etmoide.

Nella parete superiore delle cavità nasali, indietro nel recesso sfenoetmoidale, è l'ostio di ciascun seno sfenoidale.

Nella parete inferiore, o pavimento, una piccola depressione della sola mucosa è il rudimento del canale incisivo di Stensen, pervio in altri mammiferi, attraverso il quale può, in questi, essere aspirata saliva dalla cavità orale.

Nella parete mediale o settale, comprendente una *porzione ossea* (rappresentata dalla lamina perpendicolare etmoidale e dal vomere) e una *cartilaginea* (costituita dalla cartilagine del setto e dalle cartilagini vomeronasali, una per lato), si osserva di contro all'estremo anteriore del cornetto medio un *tubercolo del setto* sporgente per accumulo di ghiandole e per un plesso venoso; inferiormente, in corrispondenza della cartilagine vomeronasale, sta, incostante negli adulti, un piccolo canale a fondo cieco (*tubo di Ruysch*), rudimento dell'*organo vomeronasale del Jacobson* di alcuni mammiferi (Roditori), nei quali persiste per tutta la vita.

Porzione respiratoria della mucosa nasale

La mucosa respiratoria si presenta spessa in particolari zone come il meato inferiore, il margine libero del cornetto medio, la regione settale inferiore e il versante posteriore del meato superiore. Essa aderisce tenacemente al periostio o pericondrio sottostante. La mucosa respiratoria ha colorito roseo. Come tutte le mucose (v. MUCOSA) si presenta costituita da un epitelio di rivestimento e da una tonaca propria (fig. 5).

L'*epitelio* è del tipo cilindrico pluristratificato, in cui la maggior parte delle cellule si presenta provvista di ciglia vibratili (fig. 6) il cui movimento crea una corrente diretta verso la faringe. Intercalate tra queste vi sono numerose cellule caliciformi mucipare (v. GHIANDOLE), responsabili dell'elaborazione del muco che umetta tutta la superficie della mucosa svolgendovi un compito essenzialmente protettivo. Altri tipi cellulari che si possono riscontrare nell'epitelio di rivestimento della mucosa respiratoria sono: cellule basali, poco differenziate, che servono da rimpiazzo, e scarse cellule a orletto striato.

La *tonaca propria* è formata da connettivo fibroso scarsamente elastico, più denso verso il periostio o il pericondrio e più lasso in superficie ove sono presenti linfociti, a volte organizzati in veri e propri follicoli, e ghiandole tubuloacinose ramificate, in genere di tipo misto, cioè a secrezione sia mucosa sia sierosa (lisozima, immunoglobuline, etc.).

Particolare è la *vascolarizzazione* (arteriosa, venosa e linfatica) della tonaca propria. Soprattutto in alcuni territori, quali il meato inferiore e la parte media del setto nasale, essa può assumere atteggiamenti molto simili a quelli di un organo erettile. Le arterie vanno quasi pa-

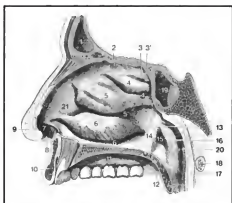



Fig. 3. Parete laterale della cavità nasale destra. 1) Seno frontale; 2) lamina cribrosa dell'etmoide; 3) conca nasale suprema; 3') recesso sfenoetmoidale; 4), 5) e 6) conche nasali superiore, media e inferiore, con 5') e 6') meati nasali medio e inferiore; 7) vestibolo del naso; 8) margine destro e 9) apice del naso; 10) labbro superiore; 11) palato duro; 12) palato molle; 13) doccia nasofaringea; 14) labbro anteriore del 15) orificio faringeo della tuba uditiva; 16) suo labbro posteriore; 17) parete posteriore della faringe; 18) arco anteriore dell'atlante; 19) seno sfenoidale; 20) recesso faringeo; 21) *agger nasi*. (*Da Testut-Latarjet*).

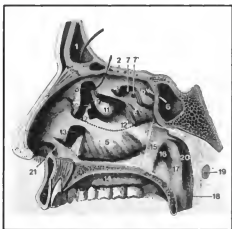



Fig. 4. Parete laterale della cavità nasale destra. Le conche sono state parzialmente asportate per mettere in evidenza i vari orifici che si aprono nei meati. 1) Seno frontale; 2) lamina cribrosa dell'etmoide; 3), 4) e 5) conche superiore, media e inferiore; 6) seno sfenoidale con 6') suo sbocco nel recesso sfenoetmoidale; 7) e 7') orifici di sbocco delle cellule etmoidali posteriori; 8) infundibolo etmoidale e sbocco del seno frontale; 9) iato semilunare; 10) processo unciforme e 11) bolla etmoidale dell'etmoide rivestiti dalla mucosa; 12) e 12') orifici principale e accessorio del seno mascellare; 13) orificio inferiore del condotto nasolacrimale; 14) palato duro; 15) labbro anteriore del 16) orificio faringeo della tuba uditiva; 17) suo labbro posteriore; 18) parete posteriore della faringe; 19) arco anteriore dell'atlante; 20) recesso faringeo; 21) *limen nasi*. (*Da Testut-Latarjet*).

Digitized by Google

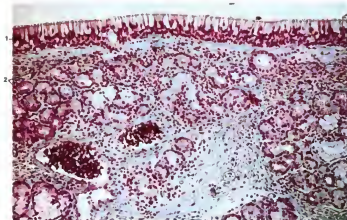



Fig. 5. Mucosa respiratoria nasale umana. Nell'epitelio di rivestimento si osservano cellule caliciformi mucipare accanto a numerose cellule batiprismatiche ciliate; la tonaca propria è assai ricca di ghiandole nasali. 1) Epitelio respiratorio; 2) tonaca propria. 160 ×. (*Da Zaccheo, Cattaneo e Grossi*).

rallele dalla profondità in superficie: qui formano una densissima rete capillare da cui nascono venule a parete molto povera in muscolatura e confluenti tra di loro. In profondità esse danno origine a vene in cui la componente muscolare diviene sempre più cospicua sino a formare veri sfinteri in grado di arrestare il deflusso del sangue e quindi determinare l'aumento brusco dello spessore della mucosa. Nella particolare zona di transizione tra cute e mucosa, situata medialmente nel vestibolo nasale (*locus Valsalvae*), la tonaca propria si solleva in papille molto alte e molto ricche in capillari che possono spingersi anche nell'epitelio sovrastante. È questa la base anatomica delle emorragie nasali o *epistassi* (v.). Tutta questa abbondante vascolarizzazione riscalda l'aria inspirata.

La mucosa respiratoria ha buone capacità di assorbimento nei confronti di molti medicamenti.

L'*innervazione* sensitiva è di pertinenza del nervo trigemino (v. TRIGEMINO NERVO) con le sue branche oftalmica e mascellare. L'innervazione vegetativa parasimpatica proviene dal ganglio sfenopalatino, mentre l'ortosimpatica arriva mediante i plessi perivascolari. Il nervo terminale si distribuisce alla porzione antero-inferiore del setto. La mucosa nasale è una zona riflessogena di notevole interesse pratico (v. anche sotto: *sindromi nasali riflesse*, col. 62).

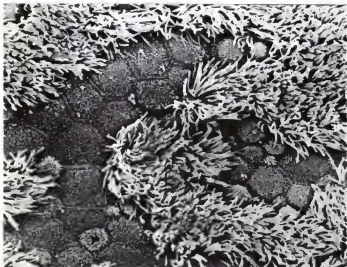



Fig. 6. Mucosa nasale respiratoria di ratto osservata al microscopio elettronico a scansione. Si noti la presenza sia di cellule ciliate sia di cellule prive di ciglia ma provviste di corti microvilli e il cui contorno (esa-o pentagonale) è ben delineato. 1750 ×. (*Da Motta, Andrews, Porter*).

Digitized by Google

Porzione olfattiva della mucosa nasale

La regione olfattiva (estendentesi per ca. 250 mm^2 per lato) corrisponde lateralmente alla mucosa che riveste il cornetto supremo (ove esista), il cornetto superiore e la parte alta del cornetto medio, medialmente alla mucosa che riveste il terzo superiore della parete settale. L'estensione della mucosa olfattiva, relativamente più ampia nei feti, è relativamente assai minore nell'uomo, *microosmatico*, che in altri animali detti *macrosmatici*, nei quali è maggiormente sviluppato l'apparato recettore olfattivo e pertanto anche la porzione dell'encefalo contenente le vie e i centri dell'olfatto (*rinencefalo*).

La mucosa olfattiva si distingue dalla mucosa respiratoria per il colorito giallastro.

La mucosa olfattiva ha un epitelio di rivestimento costituito da due categorie di cellule intercalate tra loro: cellule epiteliali e cellule nervose. Tra le epiteliali una parte è di *cellule basali*, poco sviluppate in altezza, piramidali, disposte in una fila prossimale al confine con la tonaca propria della mucosa, poggiando sulla membrana basale; l'altra parte è di *cellule di sostegno*, allungate, che dalla fila delle cellule basali giungono alla superficie cavitaria. Le cellule basali si considerano di sostituzione a quelle di sostegno. Le *cellule olfattive* dello Schultze, intercalate fra le cellule epiteliali, sono veri e propri neuroni spostati in superficie, che si possono ascrivere al tipo bipolare con un *prolungamento distale* dendritico, fornito all'estremo di 6-8 peluzzi olfattivi corti e rigidi, stimolati dalle particelle odorose giunte a contatto della mucosa, e di un *prolungamento prossimale* neuritico, sottile ed ondulato, che si continua in una fibra nervosa che, facendo parte dei nervi olfattivi, si dirige al rinencefalo.

La tonaca propria di questa mucosa, aderente al periostio, è ricca d'infiltrazioni linfocitarie, in qualche punto formanti veri linfonodi. I vasi sanguiferi arrivano fin nell'epitelio; i vasi linfatici comunicano con lo spazio aracnoideo. Numerose sono le ghiandole sierose, *ghiandole olfattive*, o *del Bowman*, il cui condotto escretore presenta una dilatazione a vescicola prima di attraversare l'epitelio di rivestimento. La tonaca propria è attraversata anche da fibre nervose appartenenti al nervo trigemino e da fibre vegetative per i vasi e per le ghiandole (v. OLFATTO).

Seni paranasali

Nelle cavità nasali si aprono cavità accessorie dette s. p. (figg. 4 e 7), contenute nel frontale, etmoide, sfenoide e mascellare, che fin dall'infanzia hanno subito un particolare processo di pneumatizzazione, utile per l'alleggerimento dello splancnocranio, per aumentare la distanza orbitobuccale (minore nei primi anni), per il riscaldamento dell'aria che vi circola, contribuendo così a non far arrivare aria troppo fredda nelle vie aerifere inferiori, per la formazione, infine, di un apparecchio di risonanza per la voce. Queste cavità hanno importanza per il medico pratico per la loro patologia (sinusiti, empiema dei seni, pansinusiti), che consiste, in genere, in processi infiammatori della loro mucosa.

I seni frontali. – Sono due cavità pari scavate nel frontale presso la glabella sopra le arcate sovraorbitarie; separati da un sottilissimo setto mediano, che spesso devia da un lato, possono essere ineguali per forma e per ampiezza. Talora l'ampiezza può essere tale per cui i seni frontali occupano gran parte della volta orbitaria raggiungendo indietro anche i seni sfenoidali.

L'orifizio del seno si apre in una cellula etmoidale anteriore, detta *infundibolo*, che si continua nel canale frontonasale che sbocca nel meato medio.

Le cellule etmoidali. – Esse, oltre che occupare le parti laterali dell'etmoide (*cellule centrali*), si estendono (*cellule periferiche*) dai due lati nel processo frontale della mascella, nel lacrimale, nel corpo sfenoidale, nel processo orbitario del palatino, nel frontale, e si classificano quindi

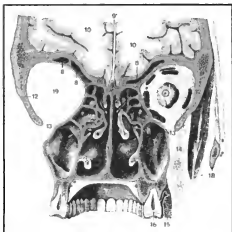



Fig. 7. Sezione frontale delle fosse nasali, passante per l'ultimo molare: soggetto congelato; segmento rostrale della sezione. 1) Setto nasale; 2) cornetto superiore; 3) cornetto medio; 4) cornetto inferiore; 5) cellule etmoidali posteriori, con 5') loro sbocco nel meato superiore; 6) seno mascellare, con 6') sua apertura nel meato medio; 7) promontorio o bolla etmoidale; 8) seno frontale; 9) apofisi *crista galli*, con 9') falce del cervello; 10) encefalo; 11) globo oculare e suoi muscoli; 12) grande ala dello sfenoide; 13) fessura sfenomascellare; 14) tessuto adiposo della fossa zigomatica; 15) muscolo buccinatore; 16) terzo molare; 17) volta del palato; 18) processo zigomatico; 19) orbita sinistra. (*Da Testut-Latarjet*).

in *anteriori*, *medie*, *posteriori*, *postreme*. Le anteriori e medie sboccano nel meato nasale medio, nella doccia semilunare, sul promontorio e nel recesso frontale; le posteriori nel meato superiore; le postreme sopra al cornetto superiore. Possono esservi variazioni in questi sbocchi, come anche cellule possono aprirsi nei vicini seni mascellare e sfenoidale, o nella cavità orbitaria.

I due *seni palatini*, uno per lato, di scarsa importanza, si considerano come parti delle cellule etmoidali posteriori.

I seni sfenoidali. – Scavati nel corpo dello sfenoide, sono di forma cubica e sono separati da una lamella ossea sagittale. A prescindere dalle minori dimensioni nella fanciullezza e prepubertà, possono essere piccoli o vasti, in dipendenza dell'entità del processo di pneumatizzazione, che può interessare le ali dello sfenoide, i processi pterigoidei, il basicranio raggiungendo i seni frontali e mascellari. Importanti, anche per la pratica clinica, sono i rapporti di ciascun seno col soprastante foro ottico e con l'estremo mediale della fessura orbitale superiore, col seno cavernoso, con l'ipofisi, con le cellule etmoidali posteriori e postreme, con la fossa cerebrale media e, se i seni sono estesi in avanti e nel basicranio, con le fosse craniche anteriore e posteriore. Attraverso gli osti sfenoidali sboccano nel recesso sfenoetmoidale delle fosse nasali.

I seni mascellari. – Presenti uno per mascella, si chiamano anche *antri di Higmoro*, ma in realtà li aveva visti Leonardo da Vinci («vacuo dell'osso sostenitore o armadura della guancia»). La loro cavità, generalmente ampia, con variazioni individuali e legate all'età, può pre-

Digitized by Google

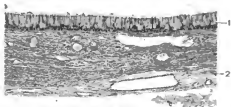



Fig. 8. Mucosa del seno frontale. 1) Epitelio di rivestimento cilindrico semplice vibratile; 2) tonaca propria. Colorazione ematossilina-eosina. 140 ×. (*Osservazione Renda*).

sentare numerosi e ampi diverticoli; talora, invece, si mostra piccola; in più può armarsi di creste o di lamelle ossee capaci di sepimentare la cavità in numerose nicchie che rendono anfrattuose le pareti. I seni mascellari contraggono rapporti (e questa condizione anatomica facilita la propagazione di processi morbosi) col pavimento orbitario, coi seni vicini, con gli alveoli dentali superiori, con la fossa canina; più sottile è la parte in corrispondenza dei molari, specialmente del II molare. Ciascun seno si apre nella doccia semilunare del meato nasale medio; nel 10% dei soggetti esiste un orifizio accessorio, sotto il primo, presso la metà del margine superiore del cornetto inferiore.

Struttura. — I s. p. sono rivestiti da una mucosa (fig. 8) che è in continuazione con quella delle cavità nasali. Rispetto alla mucosa respiratoria nasale, quella dei s. p. si presenta molto più sottile, con un epitelio cilindrico semplice vibratile, con poche cellule caliciformi. Nella tonaca propria vi sono poche ghiandole e manca il tipico atteggiamento delle reti vascolari. Il movimento delle ciglia è diretto verso le cavità nasali. Dato che le aperture, che fanno comunicare i s. p. con la cavità nasale corrispondente, sono piuttosto anguste, non è raro il caso che esse vengano occluse in seguito a tumefazione, in genere di natura infiammatoria, della mucosa che le riveste, con conseguente ristagno di secrezione all'interno dei seni stessi.

Note embriologiche

Dalla regione frontale, verso la fine della III settimana intrauterina, scende fra i due abbozzi oculari un *processo* (o *bottone*) *frontale*, che da ciascun lato si divide in due: *processo nasale mediale* o *globulare* e *processo nasale laterale*: tra questi rimane compresa ciascuna *fossetta olfattiva* derivata da un ispessimento ectodermico (*placode olfattivo*). I processi nasali scendono a fondersi con i *processi mascellari*, derivati dal I arco branchiale, per cui le fossette olfattive diventano dei diverticoli, abbozzi delle *fosse nasali*, chiuse indietro da una *membrana nasoboccale*, che poi si perfora: *coane primitive*. La formazione delle lamine palatine tra la VI e la XII settimana separa poi le fosse dalla cavità orale; inoltre le fosse rimangono divise fra loro da un *setto nasale* mediano. Dall'evoluzione dei processi nasali traggono origine 2 prominenze, una per lato, che, avvicinandosi l'una con l'altra e unendosi ai derivati della parte del processo frontale rimasta fra i processi globulari, costituiscono, in definitiva, un unico rilievo a piramide triangolare nel mezzo della faccia: *n. esterno*, con un setto continuato da un solco verso il labbro superiore (*filtro*). Nelle pareti di questi organi in formazione e in accrescimento si organizza, dal III mese fetale, la *capsula nasale* cartilaginea, che dà origine alle varie ossa e cartilagini della regione nasoboccale attraverso modificazioni complesse che possono sfociare in anomalie più o meno gravi, quali il labbro leporino, la palatoschisi, la gola di lupo.

I s. p. si evolvono come diverticoli della mucosa entro lo scheletro cartilagineo ed osseo circostante: il loro primo abbozzo appare fin dal periodo fetale; tuttavia non comincia a rendersi manifesto che dopo la nascita, raggiungendo solo dopo la pubertà il completo sviluppo. I primitivi *recessi* della mucosa, nella loro espansione, determinano un'usura dello scheletro cartilagineo e osseo, costringendolo ad adattarsi alla loro presenza, e divengono infine *seni*.

Bibliografia

Balboni G. *et al.*, *Anatomia umana*, 1976, Ermes, Milano.
Chiarugi G., Bucciante L., *Istituzioni di anatomia dell'uomo*, 1977, Vallardi, Milano.
Chiarugi G., *Trattato di embriologia*, 1940, Soc. Ed. Libraria, Milano.
Maxia C., Cossu D., *Rass. Med. Sarda*, 1950, **52**, 215.
Motta P., *Anatomia microscopica*, 1974, Vallardi, Milano.
Motta P., Andrews P. M., Porter K. R., *Microanatomy of Cell and Tissue Surfaces*, 1977, Lea & Febiger, Philadelphia.
Testut L., Latarjet A., *Trattato di anatomia umana*, 1959, UTET, Torino.
Töndury G., *Angewandte und topographische Anatomie*, 1949, Fretz & Wasmuth, Zurich.
Tuchmann-Duplessis H., *Embriologia umana*, 1971, UTET-Masson, Torino-Paris.
Zaccheo D., Cattaneo L., Grossi C. E., *Anatomia microscopica degli organi dell'uomo*, 1973, UTET, Torino.

CARLO MAXIA*

FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

SOMMARIO

Il n. fa parte, con la faringe nasale e i s. p., di un complesso anatomofisiologico altamente differenziato, le cui principali funzioni sono: quella olfattoria, peculiare della cavità nasale, quella respiratoria e quella fonatoria.

Nell'ambito della funzione respiratoria il n. regola le caratteristiche termoigrometriche dell'aria inspirata, ed è in grado di mettere in atto meccanismi autonomi capaci di facilitare o di ostacolare all'interno della cavità nasale il flusso aereo al fine di mantenere costanti le concentrazioni ematiche di CO_2, di O_2 e dello ione H^+ (Defares, 1966).

Sul piano fisiopatologico, numerosi dati confermano l'esistenza di intimi rapporti tra il n. e le altre sezioni dell'albero respiratorio; è stata persino segnalata la risoluzione di quadri d'insufficienza polmonare dopo correzione di stenosi nasali che li avevano provocati (Ogura, 1970).

Respirazione nasale

Nell'inspirazione l'aria che penetra nelle cavità nasali viene frazionata dai cornetti inferiore e medio in più correnti, la cui traiettoria ha forma arcuata a concavità verso il basso. La corrente principale fluisce nello spazio compreso tra cornetto medio e inferiore, mentre una corrente minore raggiunge la zona olfattoria (fig. 9); solo nell'atto dell'annusare questo recesso viene raggiunto da una quota d'aria più cospicua.

Nell'espirazione le linee di flusso sono meno definite, presentano numerosi vortici, e si dirigono prevalente-

Digitized by Google

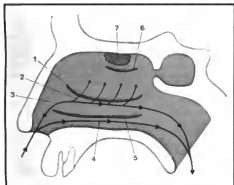



Fig. 9. Schema della ripartizione dei flussi aerei respiratorio e olfattivo nella fossa nasale. 1) Turbinato medio; 2) corrente inspiratoria superiore destinata a raggiungere la zona olfattoria; 3) corrente inspiratoria del meato medio; 4) corrente inspiratoria del meato inferiore o respiratoria; 5) turbinato inferiore; 6) turbinato superiore; 7) area olfattoria. (*Da G. Portman, modificata e ridisegnata*).

mente al di sopra del meato medio e verso la zona olfattoria.

La presenza di molteplici linee di flusso permette una ventilazione completa delle anfrattuosità e dei recessi della fossa nasale, consentendo un contatto uniforme tra aria, epitelio ciliare e muco.

La quantità d'aria che fluisce in una fossa nasale non è costante, ma, in rapporto al cosiddetto *ciclo nasale* (Kayser, 1895), varia per l'alternanza periodica nella fossa stessa di fasi di vasodilatazione e di vasocostrizione, cui corrispondono, nella fossa controlaterale, eventi opposti; ogni ciclo nasale ha durata di ca. 3 h e durante questo tempo, pur variando la resistenza respiratoria nella singola fossa nasale, non varia la quantità di aria globale inspirata. Il ciclo nasale viene influenzato dal decubito, nel senso che la fossa nasale più declive risulta essere meno ventilata dell'altra (Heetderks, 1927) e la sua funzione è quella di permettere alle due fosse nasali di alternarsi nel loro lavoro di condizionamento dell'aria inspirata.

Oltre a queste variazioni vasomotorie costanti, di tipo cronobiologico, dobbiamo ricordare che la mucosa nasale subisce anche variazioni «dinamiche» del suo tono vasale secondarie a stimoli esogeni, ambientali, e a stimoli endogeni (Taylor, 1973).

Il muco nasale

In condizioni normali la mucosa nasale è interamente rivestita da muco; questo è disposto in due strati: l'esterno è denso e vischioso, mentre l'interno è sieroso e fluido. Il muco — che è formato per il 95% di acqua, per il 2,5-3% dal glicoproteide denominato mucina, e per il restante da sali di sodio e di calcio — viene prodotto principalmente da ghiandole sieromucose e in minor quantità dalle cellule caliciformi; è probabile che una piccola quantità di liquido plasmatico proveniente per trasudazione dalla parete dei vasi della membrana basale contribuisca, assieme al vapore che si condensa sulla mucosa nasale durante l'espirazione, ad arricchire il muco del suo contenuto acquoso.

In condizioni normali lo spessore dello strato di muco è costante. La quantità prodotta è influenzata dalle caratteristiche dell'aria ambiente e dalla velocità impressa al muco dal movimento ciliare; qualitativamente la produzione è in rapporto al ciclo nasale: nel lato in cui si verifica la vasocostrizione il muco secreto è estremamente fluido, mentre nella fossa opposta è più denso.

Proprietà del muco

Il muco partecipa alla difesa attiva nei confronti di batteri e virus, alla difesa passiva nei confronti di corpi estranei inerti veicolati dall'aria, e infine al condizionamento dell'aria inspirata.

La funzione di difesa attiva è legata al lisozima, del quale sono da tempo note le proprietà batteriolitiche; di recente, inoltre, è stata dimostrata la presenza nel secreto nasale di anticorpi specifici che in alcune affezioni virali, come l'influenza e il raffreddore, possono raggiungere concentrazioni superiori a quelle plasmatiche (Taylor, 1974).

All'azione batteriolitica e antivirale del muco si aggiunge quella di depurazione dell'aria inspirata, cui partecipano, per una parte del tutto secondaria, le vibrisse del vestibolo nasale. Il pulviscolo e i germi veicolati dall'aria entrando in rapporto col secreto nasale rimangono invischiati sullo strato esterno più denso; si ammette che germi e pulviscolo possano essere attirati sul muco stesso anche da fenomeni di elettricità statica ancora poco noti. Una volta depositatesi, le particelle di sostanze non solubili e quelle di minori dimensioni vengono lentamente fagocitate dai macrofagi e trasportate col muco verso la rinofaringe; quelle solubili vengono disciolte. Le particelle più grosse, che non possono essere trasportate, si espellono soffiandosi il n.

Le cellule ciliate imprimono allo strato di muco un movimento costante che veicola le particelle estranee verso la faringe con un meccanismo simile a quello di un nastro trasportatore. La velocità del muco è minore nella parte anteriore delle fosse nasali (ca. 0,5 cm/min) e più accentuata (ca. 2-3 cm/min) nella parte posteriore.

Funzione ciliare

Il lavoro compiuto dal muco non sarebbe possibile senza il contributo fornito dall'epitelio ciliare. Le ciglia, la cui porzione libera è immersa nello strato più fluido del muco nasale, si muovono al ritmo di 8-12 battiti al sec alternando una fase di propulsione attiva a una di ritorno passiva (fig. 10). Nella fase propulsiva gli elementi ciliari curvati in avanti si innalzano rispetto alla posizione di riposo, e compiono un movimento rapido (ca. 1/6 dell'intero ciclo di lavoro) nella direzione del flusso del muco. Nella fase di ritorno l'estremità libera si abbassa e compie un movimento lento, opposto al precedente, che non interferisce sulla progressione anteroposteriore del muco. La distribuzione delle cellule ciliate non è uniforme in tutte le aree della mucosa nasale: ad es., esse sono quasi assenti nelle zone molto ventilate come il vestibolo e la zona olfattoria, mentre sono molto numerose nelle regioni posteriori.

Proetz (1953), utilizzando tecniche cinemicrofotografiche, ha potuto osservare che il battito ciliare non è sincrono nei vari punti della mucosa, ma che vicino a gruppi di ciglia in fase attiva ve ne sono altri in fase di ritorno: questo particolare movimento, simile a quello di un campo di grano mosso dal vento e noto come *ritmo metacrono* (fig. 10), assicura continuità al flusso del muco. Si ritiene che il meccanismo che regola il ritmo metacrono

Digitized by Google

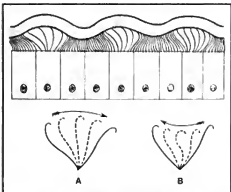



Fig. 10. Schema del sistema mucociliare, rappresentato dalle ciglia e dalla pellicola mucinica nel cui strato profondo, meno viscoso, battono le ciglia stesse. Il battito ciliare presenta due distinte fasi: *A*) fase propulsiva; *B*) fase di recupero. (*Da Proetz A. W., Essay of Applied Physiology of the Nose, 1953, Annals Publ. Co., St. Louis*).

sia legato a un'onda di depolarizzazione che si propagherebbe di cellula in cellula. L'automatismo del movimento ciliare, paragonabile a quello cardiaco, è sensibile a numerosi fattori esogeni: tra questi, determinante è il grado di fluidità del muco e la sua concentrazione in acqua. La disidratazione del muco si traduce, infatti, in un aumento di viscosità, con conseguente aumento degli attriti tra ciglia e secreto e con progressivo rallentamento dell'attività ciliare fino all'arresto e alla morte della cellula ciliata, nei casi più gravi. Studi sperimentali condotti su mucose esposte a vari gradi di umidità hanno messo in evidenza che con un grado di igrometria del 70% l'attività delle ciglia si protrae fino a 1 h, mentre a valori del 30% il movimento ciliare si arresta in pochi minuti (Dahlmann, 1956).

In generale si può affermare che sia l'aumento che la diminuzione della viscosità del muco, alterando il ritmo metacrono ciliare e diminuendo le capacità difensive proprie del secreto, costituiscono il presupposto di un'alterazione della mucosa nasale, più o meno duratura e reversibile a seconda della natura e del prolungarsi dell'evento causale.

Di recente vi è stato crescente interesse intorno ad altri fattori che, oltre alla fluidità del muco, sono capaci di influire sulla regolarità del battito ciliare; questi sono: la *temperatura delle fosse nasali*, che deve essere compresa tra 18 e 40 °C con *optimum* a 33 °C; il *pH* delle mucose nasali, che deve essere vicino alla neutralità; la *pressione osmotica*; l'*equilibrio ionico*; infine il *contenuto in* O_2 dell'aria inspirata.

Condizionamento dell'aria inspirata

Le modificazioni indotte sullo stato fisico dell'aria inspirata sono essenziali per la respirazione, poiché gli scambi gassosi che avvengono a livello degli alveoli polmonari si svolgono in maniera ottimale solo in presenza di aria satura di umidità (100% di umidità relativa) e alla temperatura costante di 37 °C. Il processo di condizionamento dell'aria è reso possibile dalla presenza del muco, che, nell'ambito di questa funzione, ha il compito di arricchire il contenuto in acqua dell'aria inspirata. Nel n. il grado di umidità relativa dell'aria è mantenuto costante intorno a valori del 79%; esso sale nella faringe al 94% e raggiunge il 100% negli alveoli. Dalle leggi della fisica è noto che tale progressivo aumento della concentrazione di acqua non sarebbe possibile se non si verificasse un contemporaneo aumento di temperatura dell'aria. L'apporto di energia termica necessario al processo di umidificazione viene fornito dalla mucosa, la quale assicura, quindi, la possibilità di incrementare, sia il grado di umidità relativa, sia il riscaldamento dell'aria. Misurazioni effettuate indicano che nelle fosse nasali la temperatura dell'aria è mantenuta a 32 °C anche in condizioni ambientali esterne di —8 °C o di +40 °C; a temperature di molto inferiori allo 0 °C (—20-25 °C) la temperatura dell'aria nelle fosse nasali scende a 31 °C, mentre per valori esterni di +50 °C sale a 37 °C. Dal valore di 32 °C a livello nasale, la temperatura dell'aria inspirata sale progressivamente a 34 °C nella laringe e a 36 °C nella trachea.

Il lavoro di termoregolazione, legato principalmente alla ricca e particolare vascolarizzazione della mucosa nasale, viene influenzato dalla velocità della corrente aerea endonasale, che può essere variata grazie a un dispositivo valvolare situato in prossimità del vestibolo. Questo dispositivo è costituito dal tessuto erettile della testa dei turbinati medio e inferiore, dal *tuberculum saepti* e dai muscoli nasali.

Per quel che riguarda la funzione termoregolatrice, la mucosa nasale si comporta come un vero e proprio scambiatore di calore che cede vapore acqueo e sottrae o cede calore, a seconda dei casi, con un dispendio energetico estremamente ridotto: infatti, a ogni espirazione la mucosa recupera gran parte del calore e dell'umidità che aveva ceduto nella fase precedente, fino al 30-40% secondo Tremble (1948).

Il meccanismo attraverso il quale lo stato termico e igrometrico dell'aria stimola il sistema di regolazione autonomo della vascolarizzazione e della secrezione del muco non è ancora noto. Sono note, invece, le modificazioni dell'attività delle ghiandole sieromucose che avvengono in alcune condizioni ambientali: l'attività ghiandolare aumenta in presenza di aria secca e rallenta nella condizione opposta; per quanto riguarda la vascolarizzazione, il problema è più complesso, poiché intervengono due sistemi circolatori, uno capillare superficiale termoregolatore e l'altro venoso, più profondo, da cui dipende il turgore dei turbinati e quindi la quantità e la velocità del flusso di aria.

Funzione fonatoria

Il suono (musicale o vocalico) fondamentale prodotto nella glottide, grazie alle variazioni periodiche della pressione dell'aria che passa tra le corde vocali, viene arricchito di numerose armoniche nelle cavità di risonanza sopraglottidee, che conferiscono all'emissione laringea le caratteristiche timbriche.

La rinofaringe, le fosse nasali e i s. p. costituiscono la porzione fissa, rigida, delle cavità di risonanza della voce umana; queste strutture rinforzano specialmente i suoni acuti, e intervengono, sia quando la corrente aerea sonorizzata nella laringe sfugge in parte dal n. (risonanza soprapalatina diretta: vocali nasalizzate e consonanti nasali), sia quando l'aria esce esclusivamente dalla bocca ma trasmette le sue vibrazioni al palato molle innalzato per chiudere la comunicazione bucconasale (risonanza soprapalatina indiretta).

Digitized by Google

Fisiopatologia nasale

Il delicato equilibrio che regola la fisiologia del complesso mucociliare può essere turbato in vario modo da fattori interni o esterni, con conseguenti alterazioni della dinamica respiratoria, della condizione delle mucose delle vie aeree, della funzione olfattoria e di quella fonatoria.

Tra i fattori interni sono determinanti le condizioni capaci di indurre alterazioni del flusso aereo nasale, come le stenosi e le substenosi nasali. Le alterazioni della dinamica ventilatoria delle cavità nasali fanno sì che zone circoscritte della mucosa nasale siano esposte a quantità eccessive di aria, mentre altre zone rimangono totalmente escluse dal flusso. Ciò influisce negativamente sia sul condizionamento dell'aria inspirata, e di conseguenza sugli scambi gassosi che avvengono a livello degli alveoli polmonari, sia sul trofismo della mucosa nasale giacché nelle zone in cui vi sia un eccesso di ventilazione l'aria potrà costituire uno stimolo irritativo capace di dare luogo a processi degenerativi.

Tra i fattori esogeni che più frequentemente sono responsabili di alterazioni del complesso funzionale mucociliare citiamo le esposizioni prolungate a condizioni ambientali poco salubri, come lo *smog* delle grandi città industriali, l'eccesso di fumo di tabacco, e i microclimi secchi degli ambienti riscaldati artificialmente.

La sofferenza del complesso mucociliare induce nella mucosa nasale una condizione di grave vulnerabilità, grazie alla quale i germi saprofiti e patogeni, e specialmente i virus, hanno la possibilità di attraversare lo strato protettivo di muco, e provocare un'infezione. La conseguente morte cellulare con moltiplicazione dei virus favorisce l'estensione del processo con interessamento della mucosa in più punti. In condizioni di flogosi il pH del muco diviene alcalino; sono presenti vasodilatazione, edema, ipersecrezione e accumulo di muco, che, non potendo essere veicolato come di norma per la depressione dell'attività ciliare, ristagna offrendo un buon terreno di coltura per i germi.

Quando la respirazione nasale viene meno è sostituita da quella orale: questa, che avviene fra l'altro con un maggior dispendio energetico, è fisiologica durante gli sforzi fisici mentre è un sintomo patologico nelle dispnee secondarie ad affezioni circolatorie o respiratorie.

L'insieme dei fenomeni patologici che conseguono a un'insufficiente respirazione nasale dà luogo alla *sindrome da ostruzione*, caratterizzata dalla sofferenza della mucosa nasale, dalla difficoltà di adattare le caratteristiche del respiro alle varie esigenze di respirazione, dall'assenza della risonanza nasale nella voce (rinolalia chiusa) e dalla facilità con cui si manifestano affezioni infiammatorie dell'albero respiratorio e dell'orecchio medio. La gravità della sindrome è in rapporto con l'età del paziente e con la durata dell'ostruzione: il quadro è particolarmente grave nel lattante, in cui il deficit dell'ossigenazione e le turbe che ne conseguono, insieme con la difficoltà nella suzione, portano a un progressivo decadimento delle condizioni generali di salute. Nell'adolescenza il perdurare di una sindrome da ostruzione nasale, inoltre, impedendo una buona ventilazione della cavità dell'orecchio medio, della tuba e dei s. p., può essere causa di ipoacusia e di malattie sinusali. Si ritiene anche che questa situazione potrebbe interferire sull'accrescimento della gabbia toracica.

L'insufficiente ventilazione nasale si accompagna spesso a una diminuzione della capacità olfattiva (iposmia o anosmia): il meccanismo di questo deficit può essere legato a insufficiente aerazione della mucosa olfattoria, a un difetto di umidificazione dello strato di muco o a sofferenza dell'epitelio neurosensoriale.

In alcune condizioni patologiche, funzionali e organiche, la forma che assume il risonatore nasale e la sua proporzione rispetto agli altri risonatori buccali e faringei possono determinare una iperrinolalia o una iporinolalia. Nel primo caso (*rinolalia aperta*) si tratta di situazioni di abnorme comunicazione tra cavo orale e n., o per difetti organici (palato corto, palatoschisi) o per atteggiamenti funzionali (imitazione inconscia da parte dei bambini di voci iperrinolaliche; limitazione volontaria dei movimenti dei veli palatini dopo tonsillectomia). Nel secondo caso (*rinolalia chiusa*) si tratta di situazioni determinate da ostruzioni nasali anteriori e/o posteriori, o da atteggiamenti funzionali di ipercontrazione del velo. Nella rinolalia chiusa, che è una iporinolalia, tutti i fonemi nasali (ad es., *m*, *n*) sono sostituiti dalle corrispondenti articolazioni non nasali (*b*, *d*); nella rinolalia aperta, fonemi non nasali vengono sostituiti da corrispondenti realizzazioni nasali, e queste ultime vengono rinforzate.

Fisiologia dei seni paranasali

Le cavità paranasali comunicano con la cavità nasale attraverso gli osti (v. *anatomia*) situati in corrispondenza dei meati medio e superiore, che, in condizioni normali, consentono la ventilazione e il drenaggio delle secrezioni prodotte all'interno dei seni.

Lo scambio aereo tra n. e seno può avvenire nei due sensi ed è condizionato, per la maggior parte, da fenomeni di diffusione legati all'attività molecolare; il valore di quest'ultima dipende dalla temperatura e dalla pressione. Le variazioni pressorie che si creano nelle cavità nasali durante gli atti respiratori sembrano influire poco sulla ventilazione sinusale; sembra, inoltre, che l'alternanza di pressioni positive e negative che si crea durante la respirazione non ostacoli minimamente la circolazione d'aria dovuta al fenomeno della diffusione.

L'aria contenuta nelle cavità sinusali ha una temperatura di 37 °C e un grado di umidità relativa del 100%, ma, dati lo scarso volume e la lentezza della velocità di diffusione, il contenuto aereo sinusale è praticamente privo di effetto sul condizionamento dell'aria respirata.

Le secrezioni, che la mucosa sinusale elabora senza sosta, prodotte da cellule e ghiandole mucipare, vengono lentamente eliminate attraverso gli osti. Poiché spesso l'ostio, come nel caso del seno mascellare, si trova a un livello superiore a quello del pavimento del seno, il drenaggio del muco sinusale non avviene per gravità, ma grazie all'attività ciliare della mucosa sottostante. Tale movimento si compie con caratteristiche identiche a quelle già descritte per la mucosa pituitaria.

Numerosi AA. sostengono che i s. p. abbiano un ruolo importante nel conferire le caratteristiche timbriche alla voce; di recente Perello ha negato, con argomentazioni precise, la funzione fonatoria dei s. p., sottolineandone invece l'importanza nella sola voce cantata.

Da quanto esposto non è facile comprendere il ruolo fisiologico delle cavità paranasali nel contesto dell'economia generale dell'organismo e numerose sono, a tale proposito, le teorie proposte dai vari AA. Tra queste ricordiamo quella secondo la quale i s. p. rappresenterebbero il tentativo delle ossa facciali di adeguarsi al volume del cranio: in assenza di sviluppo sinusale la faccia rimarrebbe confinata all'interno del cosiddetto angolo sfenoidale, formato dallo sfenoide e dal *clivus*. Proetz sottolinea, invece, il ruolo di isolante termico svolto dalle cavità aeree sinusali a protezione delle delicate strutture nervose della base cranica.

Digitized by Google

Fisiopatologia dei seni paranasali

L'intima correlazione tra n. e s. p., e l'identità, sul piano fisiologico, tra le mucose che rivestono questi due distretti spiegano come gli eventi fisiopatologici già descritti a proposito delle mucose nasali possano essere riproposti anche per quelle sinusali. In accordo con la teoria di Sender, molti AA. sostengono a tutt'oggi che l'esclusione di un seno, secondaria alla chiusura del suo ostio, causi, per riassorbimento dell'aria, una depressione endosinusale (*vacuum sinus*); sul piano sintomatologico questa condizione si manifesta con la comparsa di dolore. Poiché una depressione artificiale di —50 cm di acqua, anche se prolungata per 2-3 min, non causa dolore, la sintomatologia algica, più che al vuoto, è probabilmente da imputarsi alla sofferenza della mucosa secondaria alla mancanza di O_2.

Molto interesse ha suscitato la fisiopatologia dell'ostio sinusale, per il fatto che esso costituisce il punto più debole di tutta la fisiologia sinusale. Sono sufficienti, infatti, piccoli rallentamenti del ritmo ciliare, particolarmente intenso in prossimità dell'ostio, oppure un lieve ristagno mucoso, o infine una modesta condizione di edema, perché il diametro dell'ostio e le sue capacità funzionali vengano ridotti, creando i presupposti per una patologia di tutta la cavità.

SEMEIOTICA NASALE

SOMMARIO

Esame clinico del naso

Lo studio clinico del paziente deve cominciare con un'accurata anamnesi e svilupparsi in base ai rilievi dell'esame obiettivo.

L'ispezione consentirà di apprezzare malformazioni o deformazioni più o meno complesse del n. (v. sopra: *anatomia*; v. sotto: *malformazioni*).

Il rilievo di un'irregolarità del dorso, che si può esprimere con una curvatura verso destra o sinistra o con un infossamento (n. a sella), è indice certo di patologia del setto nasale e come tale meritevole di accertamenti ulteriori.

L'esame esterno consentirà anche di diagnosticare ferite, flogosi o neoformazioni cutanee; importante è anche l'apprezzamento del colore della cute, della vascolarizzazione (stasi, cianosi, teleangettasie) e della eventuale presenza di tumefazioni dovute a versamenti ematici, a enfisema sottocutaneo, o a deformità dello scheletro.

La forma delle narici potrà essere alterata per cicatrici, da traumi o ustioni pregresse; l'ispezione del vestibolo narinale, che può essere effettuata esercitando una leggera pressione, dal basso verso l'alto, sulla punta del n., consente di apprezzare la presenza di eventuali deviazioni anteriori del setto, di masse polipoidi esuberanti, di secrezioni provenienti dalla cavità nasale, o di ragadi dolorose, situate di solito nel recesso apicale del vestibolo.

L'esame della piramide nasale viene completato dall'ispezione delle cavità nasali per via anteriore (v. RINOSCOPIA, *rinoscopia anteriore*) o per via posteriore (v. RINOSCOPIA, *rinoscopia posteriore*).

La *rinoscopia anteriore* permette di esaminare il vestibolo nasale, la parte più anteriore delle fosse nasali, la testa e il corpo dei cornetti o turbinati, e il setto cartilagineo. Questa manovra viene eseguita introducendo nella narice uno speculo nasale fornito di due piccole valve il cui scopo è quello di dilatare l'orifizio narinale. In condizioni normali la mucosa nasale si presenta rossa per la ricca vascolarizzazione, e lucida per la presenza del film di muco che la ricopre uniformemente; l'esame rinoscopico anteriore consente di constatare una condizione di normalità o di rilevare segni riferibili a patologie infiammatorie, malformative, traumatiche e neoplastiche.

La *rinoscopia posteriore* consente l'esame della parte più posteriore delle fosse nasali e del cavo rinofaringeo ed è quindi complementare alla rinoscopia anteriore. Si esegue servendosi di un abbassalingua per deprimere il corpo linguale e di un piccolo specchietto che, introdotto oltre l'istmo delle fauci e rivolto verso l'alto, permette di osservare indirettamente la parte posteriore del setto nasale, le code dei turbinati e il cavo rinofaringeo. Questa manovra consente di rilevare la presenza e le condizioni delle vegetazioni adenoidee, la presenza di secrezioni nel cavo rinofaringeo o provenienti dalle fosse nasali, e l'eventuale presenza di malformazioni e di neoplasie.

La palpazione può essere manuale o strumentale. La prima viene effettuata con le dita di una o di ambo le mani, e consente di apprezzare l'eventuale mobilità patologica di alcune zone della piramide, rumori di scroscio o dolorabilità. In presenza di enfisema sottocutaneo, spesso secondario a traumi di una certa violenza, si repertano zone crepitanti (rumore di neve fresca).

La palpazione costituisce, in genere, una manovra assai semplice e poco pericolosa; solo nel caso di un foruncolo dell'ala del n. (v. sotto: *dermatiti e dermatosi nasali*), la palpazione deve essere compiuta con molta cautela.

La palpazione digitale del cavo rinofaringeo può fornire elementi per una valutazione del volume dell'adenoide; questa manovra viene effettuata introducendo l'indice nel cavo orale e facendolo passare dietro il velo.

La palpazione strumentale delle fosse nasali si giova dell'uso di specilli a punta smussa o di portacotone che, al bisogno, possono essere utilizzati anche per effettuare prelievi di secrezioni. La palpazione strumentale è particolarmente utile per saggiare la consistenza di formazioni nasali sospette e per valutare la sensibilità della mucosa nasale.

Il passaggio forzato di aria all'interno delle fosse nasali può tradursi in un rumore apprezzabile; in caso di piccole perforazioni del setto si possono rilevare fischi.

Esame della funzionalità respiratoria nasale

La semeiotica nasale, oltre all'esame morfologico della piramide e delle cavità nasali prevede una serie di esami funzionali che sono in grado di fornire informazioni utili sulla capacità respiratoria, olfattoria e fonatoria. Alcuni ragguagli sullo stato di queste funzioni possono essere dedotti già dall'esame morfologico, giacché, ad es., in presenza di una stenosi è facile prevedere l'esistenza di una difficoltà alla respirazione nasale; nelle occlusioni complete, come nella poliposi nasale in fase avanzata, saranno di certo presenti anche iposmia e rinolalia chiusa (voce nasale). Tuttavia, ciò che può essere dedotto con l'esame obiettivo non può essere utilizzato come elemento per una quantificazione esatta dell'alterazione in questione.

È possibile effettuare una valutazione preliminare della pervietà delle fosse nasali servendosi di un piccolo specchio, meglio se provvisto sulla sua superficie di alcune linee, utilizzabile come indice di misura (specchio di Glatzell); lo specchio viene posto al di sotto delle narici, perpendicolarmente alla cute tra n. e labbro superiore. Invitando il soggetto in esame ad espirare con il n., la superficie dello specchio si appannerà: la larghezza della

zona di condensazione e il tempo necessario alla scomparsa di questa, possono fornire una idea approssimativa sulla quantità del flusso aereo di ogni fossa nasale e sulla capacità di umidificazione.

Esistono più precise tecniche strumentali per valutare il flusso di aria e le variazioni di pressione che si realizzano all'interno di ogni fossa nasale; la misurazione di questi due valori (*rinomanometria*) esprime la resistenza delle fosse nasali (RN). Nel soggetto normale la RN è la somma delle resistenze che si oppongono al flusso aereo nasale, e principalmente della resistenza vestibolare e di quella dovuta alla presenza dei cornetti.

La misurazione della resistenza nasale può effettuarsi con tecniche anteriori, attive o passive a seconda che la respirazione sia volontaria o il flusso aereo nasale venga comandato meccanicamente, e con tecniche posteriori in cui mediante un sondino endorale, vengono effettuate misurazioni anche a livello delle coane.

Gli apparecchi usati consentono di rilevare e di registrare su carta le differenze pressorie tra narice e coana, la resistenza endonasale in rapporto alla quantità del flusso aereo e il ciclo respiratorio nasale. La rinomanometria consente, in campo clinico, di valutare le stenosi nasali e di distinguerle obiettivamente in insufficienze respiratorie nasali statiche e dinamiche.

Le apparecchiature rinomanometriche hanno raggiunto un grado di affidabilità notevole; tuttavia l'esecuzione delle misurazioni introduce alcuni elementi di errore per la difficoltà di tenuta delle olive nasali, e soprattutto, nella diagnosi delle stenosi nasali anteriori, per la deformazione che la presenza di olive a tenuta determina a livello del vestibolo nasale.

Le metodiche per lo studio delle capacità di condizionamento dell'aria inspirata sono ancora ad uno stadio sperimentale e non hanno applicazione clinica.

Esame della funzionalità olfattoria

Ai valori di soglia di sensazione, a una stimolazione olfattoria corrisponde una sensazione generica, aspecifica, non in grado di fornire elementi sulla qualità dell'odore; raggiunta la soglia di percezione, la stimolazione olfattiva permette di riconoscere una sostanza nota. Agli apparecchi destinati sia al rilievo della soglia di sensazione (misurazioni quantitative) che al rilievo della soglia di percezione (misurazioni qualitative) è stato dato il nome generico di *olfattometri*.

L'olfattometria clinica ha limitazioni legate alla difficoltà di valutare, attraverso risposte soggettive, un organo di senso, che ha cospicue variabilità individuali di funzione legate a fattori fisiologici (sesso, età, razza, luogo e momento in cui viene effettuato l'esame).

Gli olfattometri più recenti derivano da quello di Elsberg che era costituito da una bottiglia chiusa contenente una sostanza odorosa; a questa bottiglia sono collegati due tubi, uno da inserire nella fossa nasale e l'altro collegato a una siringa. L'immissione nella bottiglia di aria in quantità nota (a partire da 3 cm^3) provocherà l'afflusso alla fossa nasale di una corrispondente quantità di aria contenente lo stimolo odoroso.

L'olfattometro di Fortunato e Niccolini (fig. 11) è costituito da 6 bottiglie contenenti sostanze odorose note, alcune capaci di stimolare le sole terminazioni olfattorie (odore di rosa e di muschio), altre stimolanti le terminazioni olfattorie e trigeminali (citrale e guaiacolo), un'altra stimolante le fibre olfattorie e gustative (vaniglia) e l'ultima (piridina) capace di stimolare congiuntamente le vie olfattiva, trigeminale e gustativa.

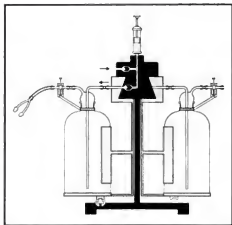



Fig. 11. Rappresentazione schematica dell'olfattometro di Fortunato-Niccolini. *In nero*, la parte metallica fissa; *in tratteggiato*, la parte girevole. La boccia in funzione è quella di sinistra, che porta il pezzo nasale. È rappresentata anche la boccia diametralmente opposta alla precedente; le altre 4 bottiglie non sono rappresentate (cfr. spiegazione nel testo). (*Da Fortunato e Niccolini, ridisegnata*).

Le tecniche olfattometriche obiettive si basano sul rilievo di alcune reazioni riflesse a partenza nasale, secondarie a stimoli olfattori; i rilievi vengono compiuti sull'attività palpebrale (riflesso olfattopalpebrale), sulle modificazioni della resistenza elettrica della pelle (riflesso psicogalvanico) e recentemente (Monserrat-Viladin, 1978) sulle modificazioni della resistenza nasale rilevata rinomanometricamente. Dobbiamo infine ricordare lo studio delle modificazioni del tracciato elettroencefalografico per stimoli olfattivi e, in particolare, gli studi di Herberhold (1976) sulla olfattometria computerizzata.

Esame radiologico della piramide nasale

Lo studio radiologico dello scheletro della piramide nasale si basa fondamentalmente sull'uso di due proiezioni: quella laterale e quella assiale od occlusale.

La proiezione laterale, nella quale l'asse centrale del fascio di raggi è perpendicolare al piano del setto, consente lo studio delle ossa proprie del naso e del tratto

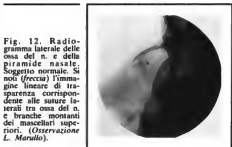



Fig. 12. Radiogramma laterale delle ossa del n. e della piramide nasale. Soggetto normale. Si noti (*freccia*) l'immagine lineare di trasparenza corrispondente alle suture laterali tra ossa del n. e branche montanti dei mascellari superiori. (*Osservazione L. Marullo*).

BIBLIOTECA NAZ. ROMA VITTORIO EMANUELE

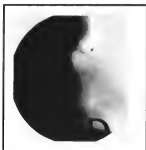



Fig. 13. Radiogramma delle ossa del n. Frattura pluriframmentata delle ossa proprie con dislocazione a gradino superiore dei frammenti distali (*freccia*). Concomita evidente frattura a più frammenti delle apofisi montanti dei mascellari superiori. (*Osservazione L. Marullo*).

della branca montante del mascellare superiore, che è prossimo alla sutura con le ossa nasali (fig. 12). In tale proiezione non sono visibili né il vomere né la lamina perpendicolare dell'etmoide perché coperti da altre strutture, né le cartilagini nasali perché dotate di scarsa radiopacità. La proiezione laterale è utile per lo studio delle fratture delle ossa proprie del naso e della branca montante del mascellare (fig. 13); è importante non confondere le rime di frattura con la sutura nasofrontale

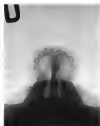



Fig. 14. Radiogramma e schema della proiezione assiale delle ossa proprie del n. 1) Ossa nasali; 2) setto nasale cartilagineo; 3) spazi respiratori anteriori naricolari; 4) parti molli anteroinferiori della piramide; 5) spazi respiratori delle fosse nasali. Si intravede bilateralmente l'inizio della sutura maxillonasale (*frecce*). (*Osservazione L. Marullo*).

Fig. 15. Radiogramma e schema della proiezione assiale della piramide nasale. 1) Ossa proprie del n.; 2) apofisi montante del mascellare; 3) suture maxillonasali; 4) setto nasale cartilagineo; 5) diastasi traumatica delle ossa proprie a livello del dorso nasale. Le rime di frattura sono indicate dalle frecce. (*Osservazione L. Marullo*).

o con l'immagine dei solchi vascolonervosi delle ossa nasali, la cui direzione è parallela alle ossa stesse.

La proiezione occlusale mette in evidenza singolarmente, e senza sovrapposizioni con altre strutture, le ossa proprie del n. e le due branche montanti dei mascellari (fig. 14); è necessaria, in caso di frattura, per individuare il lato verso il quale è avvenuta la dislocazione delle ossa proprie del n. e, nel caso di frattura di una delle due branche montanti dei mascellari, per indicare quale sia il lato interessato (fig. 15). Il radiogramma viene eseguito con una piccola lastra endorale: il raggio centrale, perpendicolare al film, incide in corrispondenza del *nasion*.

SEMEIOTICA DEI SENI PARANASALI

SOMMARIO

Esame clinico dei seni paranasali

La semeiologia dei s. p. si basa sulla raccolta dei dati anamnestici, sull'ispezione, sulla palpazione, ma, soprattutto, sull'impiego di metodiche particolari, di cui alcune molto complesse. La necessità di effettuare accertamenti spesso non semplici e a volte numerosi nasce dalla difficoltà di formulare una diagnosi basandosi sul solo esame clinico. Questo deve quindi essere molto accurato, soprattutto nella raccolta dei dati anamnestici, che in molti casi, come nelle cefalee, o più in generale nelle algie di cui si sospetti una etiologia sinusale, possono offrire al medico elementi decisivi; è importante conoscere l'orario di insorgenza della sintomatologia dolorosa, la sua localizzazione e la frequenza con cui si presenta.

L'ispezione dei seni viene effettuata indirettamente mediante l'esame delle superfici cutanee corrispondenti, ma soprattutto mediante l'osservazione delle fosse nasali con particolare riguardo ai meati in cui i seni drenano. L'esame della cute consente di individuare zone iperemiche o lieve turgore in corrispondenza del seno o dei seni interessati, oppure modificazioni più cospicue nel caso di estrinsecazione della patologia al di fuori della limitante ossea: quest'ultima eventualità è frequente nelle sinusiti dell'infanzia per l'incompletezza delle suture ossee.

L'esame rinoscopico è utile per valutare lo stato delle mucose nasali, che, per i motivi di fisiologia già descritti (v. sopra, col. 18), costituiscono lo specchio di quelle sinusali; inoltre la rinoscopia anteriore e/o posteriore consente di localizzare la zona, o meglio il meato, da cui fuoriescono eventuali secrezioni patologiche sinusali, fornendo un elemento obiettivo importante per l'individuazione del gruppo di seni interessati (v. sopra: *anatomia*).

La palpazione manuale della cute soprastante i seni è possibile solo per i mascellari, i frontali e gli etmoidali. La pressione sulle pareti ossee di un seno in flogosi suscita dolore vivo; per avere valore diagnostico, essa non deve essere esercitata sui punti di emergenza dei nervi sopraorbitario e sottorbitario. La pressione esercitata su questi punti, se suscita dolore, è segno di irritazione del tratto nervoso corrispondente, ma non, specificamente, di patologia sinusale. Mediante la palpazione è possibile, inoltre, valutare la consistenza, o eventualmente la fluttuazione, di zone cutanee rilevate in corrispondenza dei seni suddetti, oppure svelare la presenza di enfisema sottocutaneo secondario a un trauma.

Come abbiamo detto, la semeiotica dei s. p. prevede, quando il medico specialista lo giudichi opportuno, l'im-

Digitized by Google

piego di altre metodiche; tra queste le più importanti sono la diafanoscopia (v.), la puntura esplorativa della cavità sinusale e l'esame radiologico.

L'esame del contenuto sinusale è possibile solo per il mascellare; l'esplorazione può essere effettuata attraverso l'ostio, e in tal caso la manovra prende il nome di cateterismo sinusale, o creando artificialmente una piccola apertura nella parete sinusale (puntura esplorativa). Si tratta di manovre spesso non facili da eseguirsi in anestesia locale e che richiedono notevole manualità: lo scopo è quello di aspirare il contenuto del seno; se il materiale rivela la presenza di un'infezione si potrà sfruttare lo stesso cateterismo per compiere lavaggi endosinusali con soluzioni eventualmente contenenti antibiotici.

Il *cateterismo del seno mascellare* è possibile nel 50% dei soggetti e viene praticato introducendo una speciale cannula a punta smussa nel meato medio e quindi nell'ostio del seno, situato sulla parete laterale della fossa nasale tra la *bulla* etmoidale anteriormente e l'apofisi unciforme posteriormente.

La *puntura esplorativa del seno mascellare* viene di solito praticata a livello del meato inferiore servendosi dell'agocannula diritta di Liébault o di quella a punta curva di Krause. La parete viene perforata, con la semplice pressione manuale, ca. 2 cm posteriormente alla testa del turbinato inferiore, in corrispondenza delle fontanelle di Zuckerkandl. In presenza di alterazioni morfologiche della parte inferiore della fossa nasale, si potrà effettuare la puntura a livello del meato medio.

Per la puntura esplorativa del seno frontale si rimanda a col. 50; il cateterismo del seno frontale e del seno sfenoidale, oltreché indaginoso, è da evitare poiché traumatizza la mucosa dell'ostio. La puntura esplorativa del seno sfenoidale viene spesso sostituita dall'apertura del seno stesso (col. 53).

Esame radiologico dei seni paranasali

Si basa correntemente sull'uso di quattro proiezioni fondamentali del cranio e sulla tecnica stratigrafica.

La proiezione laterolaterale (v. CRANIO, fig. 14) è utile per studiare lo spessore delle pareti e la profondità dei seni frontali, le strutture della volta cranica, la morfologia della sella turcica e dei seni sfenoidali.

La proiezione fronto-occipitale (v. CRANIO, fig. 13) fornisce rilievi utili sulla morfologia dei seni frontali, delle fosse nasali e del setto.

La proiezione assiale submento-vertice (v. CRANIO, fig. 15) offre ragguagli importanti sulle cellule etmoidali (anteriori, medie e posteriori), sui seni sfenoidali e sui seni mascellari, ed è indispensabile nello studio dei rapporti tra parete posteriore del seno mascellare e fossa pterigomascellare. Tale proiezione consente, inoltre, una buona panoramica della base cranica.

La proiezione occipitobuccale (fig. 16) offre l'immagine radiologica ottimale dei seni mascellari: infatti l'immagine delle rocche petrose, sfalsata in un piano inferiore, non interferisce con la rappresentazione radiologica dei seni.

Da quanto detto risulta evidente che l'esame radiologico delle cavità paranasali necessita dell'impiego di tutte le proiezioni descritte, poiché ognuna di esse completa le informazioni fornite dalle altre. Gli orientamenti radiologici più moderni prevedono, inoltre, che le quattro proiezioni fondamentali per lo studio radiologico dei s. p., specie se il quesito riguarda il complesso etmoidosfenoidale, siano sistematicamente integrate dalla stratigrafia (v. CRANIO, figg. 23 e 24). A tale scopo sono sufficienti quattro stratigrammi sul piano frontale, eseguiti a una profondità dai 5 agli 8 cm rispetto al piano di appoggio anteriore. Qualora dall'esame radiografico così eseguito scaturiscano elementi dubbi, tali da suscitare la perplessità del radiologo e dell'otorinolaringoiatra, si procederà a un esame stratigrafico più dettagliato.

Poiché il contenuto delle cavità sinusali è aereo, in condizioni normali l'immagine radiologica sarà quella di cavità scure limitate da pareti chiare corrispondenti ai piani ossei non radiotrasparenti. In condizioni patologiche si potranno apprezzare velature e opacamenti, totali o parziali.

Le velature sono modificazioni di trasparenza di lieve entità, di solito secondarie a reazioni infiammatorie semplici della mucosa che tappezza la cavità sinusale.

Il riscontro di un opacamento è invece indice di impegno sinusale di una certa entità, e può esprimere una condizione infiammatoria (fig. 17), neoplastica o degenerativa (poliposi; fig. 18). Quando il suddetto opacamento è dovuto a un versamento (trasudatizio, purulento o ematico) nei radiogrammi eseguiti in posizione eretta potrà comparire un'immagine di livello idroaereo. Frequente è il riscontro di un opacamento a limiti tondeggianti (immagine a sole nascente) che, se situata nella parte inferiore del seno mascellare, è imputabile, il più delle volte, a una cisti.

Nello studio del radiogramma il radiologo deve porre particolare attenzione alla morfologia delle limitanti ossee delle varie cavità, poiché, in condizioni patologiche, vi si possono osservare usure o ispessimenti. Mentre

Fig. 16. *A*) Proiezione occipitobuccale. *B*) Schema della proiezione occipitobuccale. 1) Seno frontale; 2) setto divisorio dei seni frontali; 3) recessi sopraorbitari dei seni frontali; 4) piccole ali sfenoidali; 5) fessura sfenosfenoidale; 6) grande ala sfenoidale; 7) pavimento dell'orbita; 8) osso malare; 9) forame sottorbitario; 10) seno mascellare; 11) foro grande rotondo; 12) cellule etmoidali; 13) turbinato inferiore; 14) setto nasale; 15) bordo alveolare; 16) recesso alare del seno sfenoidale; 17) profilo superiore della rocca. (*Osservazione T. Marullo e P. Bolasco*).

Digitized by Google

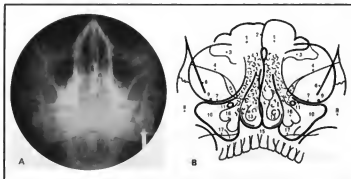
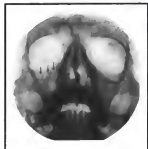
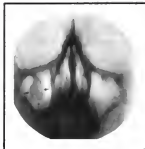



Fig. 17. Proiezione occipitobuccale. Evidente decalcificazione del pavimento orbitario di destra (*frecce*) e, in grado minore, della parete anteroesterna del seno mascellare omolaterale. Tutte le cavità paranasali anteriori e posteriori appaiono opaceate omogeneamente. Polisinusite acuta. (*Osservazione L. Marullo*).

Fig. 18. Lo stratigramma, eseguito in proiezione occipitobuccale, evidenzia la presenza di un polipo (*frecce*) peduncolato solitario del seno mascellare destro impiantato sul pavimento orbitario. (*Osservazione L. Marullo*).

questi ultimi sono tipici segni che accompagnano processi flogistici cronici dei s. p., ove esprimono la reazione della compagine ossea alla flogosi, le usure sono spesso dovute a infiltrazione neoplastica (figg. 19 e 20). In questi casi il contributo dell'esame radiologico risulta decisivo per la diagnosi; le usure neoplastiche sono caratterizzate da contorni irregolari e sfumati, mentre quelle secondarie a processi infiammatori acuti o a neoplasie benigne sono a contorni regolari (fig. 17).

In presenza di neoplasie del massiccio facciale lo studio radiologico della parete mediale dell'orbita, di quella laterale del n. a livello del turbinato medio e della parete posteriore del seno mascellare contribuisce in modo decisivo alla scelta della terapia e alla formulazione prognostica.

A B

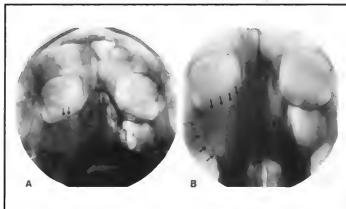



Fig. 19. Proiezione standard (*A*) e stratigramma (*B*) in occipitobuccale. Si noti in *A*, l'opacamento massivo ed omogeneo del seno mascellare, delle cellule etmoidali e della fossa nasale di destra; l'assottigliamento e l'apparente parziale usura del pavimento orbitario e della parete mediale del seno mascellare (*frecce*). L'esame stratigrafico (*B*) ha reso bene evidenti (*frecce*) le usure, per altro grossolane, di altre pareti del seno mascellare destro, del massiccio malare e della parte inferiore del setto nasale e l'invasione da parte della massa neoplastica, oltre che della fossa nasale destra, anche di quella controlaterale. È evidente anche l'usura del pavimento della fossa nasale destra non apprezzabile nel radiogramma standard. (*Osservazione L. Marullo*).

A B

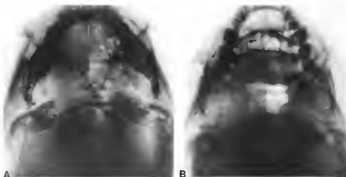



Fig. 20. Stesso caso della fig. 19. *A*) Radiogramma assiale normale. *B*) Radiogramma assiale sfalsato caudocranialmente di 20°. Sono evidenti in (*B*) (*frecce*) l'usura delle pareti mediale e posteriore del seno mascellare destro, l'invasione della fossa pterigomascellare, e l'usura delle strutture della base cranica nella regione del *carrefour* petrososfenoidale; quest'ultimo dato è meglio apprezzabile in (*A*) (*frecce*). (*Osservazione L. Marullo*).

Digitized by Google

Fig. 21. *A*) Rinoscopia posteriore: atresia ossea e membranosa. *B*) Schema. (*Da Becker et al., «Atlante di otorinolaringologia e broncoesofagologia», 1970, Minerva Medica, Torino; per gentile concessione della Casa editrice*).

PATOLOGIA

SOMMARIO

Malformazioni

Per l'importanza che il n. ha nell'armonia del volto, malformazioni nasali anche lievi possono causare deformità estetiche notevoli. Le deformazioni più complesse, spesso associate a quelle di altre strutture della faccia (occhi, labbra, ossa della faccia, etc.), danno luogo a vere e proprie mostruosità (v. anche: FACCIA).

Le malformazioni esterne del n., congenite o acquisite, sono poco frequenti.

I criteri della classificazione morfologica permettono di distinguere: arinie (mancanza assoluta della piramide e delle fosse nasali); iporinie; n. a forma di proboscide; aplasia di una o di tutte e due le ossa proprie del n.; rinodidimie (n. doppio); fistole e cisti nasali; denti nel pavimento nasale e malformazioni del n. esterno associate a schisi della faccia. Sono rare le malformazioni che impegnino congiuntamente la piramide e le fosse nasali; tra queste ricordiamo il meningoencefalocele intranasale.

Le malformazioni che interessano le fosse nasali sono essenzialmente le atresie e le sinechie.

Le atresie, o imperforazioni, possono essere anteriori o posteriori, uni- o bilaterali, complete o incomplete.

Le *atresie anteriori* congenite sono rare; più frequenti le forme acquisite, esiti di processi necrotico-ulcerativi ad etiopatogenesi specifica (*lues*, tbc, difterite) o secondarie a ferite o a ustioni. La diagnosi delle atresie anteriori acquisite è semplice: l'unico problema è quello di individuare il fattore etiologico in causa.

Le *atresie posteriori* o *coanali* (fig. 21) sono sempre di natura congenita, e sono conseguenza del mancato riassorbimento, al V-VI mese di vita intrauterina, della membrana di Hochstetter, situata tra le fosse nasali e il cavo rinofaringeo. Il diaframma coanale può essere costituito da tessuto osseo, cartilagineo oppure membranoso, ed è rivestito da mucosa.

Le forme coanali, se unilaterali e incomplete, possono rimanere a lungo asintomatiche e venire diagnosticate solo in età avanzata per un banale fatto sopravvenuto. Le forme bilaterali sono, all'opposto, causa di eventi anche drammatici, al momento della nascita e alla prima suzione, sia per la possibile inalazione di latte con conseguente broncopolmonite *ab ingestis*, sia per il fatto che il neonato incontra grave difficoltà alla respirazione orale. L'aspirazione sistematica delle prime vie digestive e aeree subito dopo la nascita consente precocemente la diagnosi di atresia, evitando decessi che nei tempi passati venivano spesso classificati come causati da «gravi debolezze» o polmoniti.

L'atresia posteriore monolaterale completa ha un decorso clinico meno drammatico; la diagnosi viene posta nei giorni seguenti al parto per il ristagno di secrezioni in una delle due fosse nasali; il quesito diagnostico può essere ulteriormente chiarito con un esame radiografico eseguito con mezzo di contrasto. La terapia delle atresie coanali è chirurgica e, in caso di forme bilaterali, deve essere effettuata al più presto possibile servendosi di uno strumento a punta smussa introdotto attraverso la fossa nasale.

Le sinechie, quasi esclusivamente di natura acquisita, rappresentano l'esito cicatriziale di soluzioni di continuo che interessano punti simmetricamente contrapposti tra parete laterale e mediale della fossa nasale. A parte le sinechie secondarie a piccoli traumi accidentali causati da corpi estranei o da incaute manovre per rimuoverli, le sinechie più frequenti sono quelle secondarie a piccoli interventi sui turbinati o a elettrocauterizzazioni di varici del setto: ciò spiega come la zona più colpita sia quella tra turbinato inferiore e setto dove parete laterale e parete mediale delle fosse nasali sono più vicine.

Le sinechie sottili e filiformi hanno scarse conseguenze sulla funzione nasale; quelle più cospicue possono anche occludere, in parte o totalmente, le fosse nasali.

La terapia è chirurgica.

Traumi della piramide nasale

Le lesioni traumatiche della piramide nasale, spesso associate a fratture dello scheletro craniofacciale costituiscono un evento assai frequente nella traumatologia moderna.

Tra le cause più comuni troviamo gli incidenti stradali (nei quali, appunto, è raro il riscontro di una frattura nasale isolata), gli infortuni sul lavoro, le percosse, i traumi accidentali e alcuni sport violenti.

La frequenza della traumatologia nasale è legata alla posizione del n. il quale è sporgente sul profilo facciale.

In questo capitolo faremo riferimento soprattutto alla patologia traumatica recente, poiché la problematica le-

Digitized by Google

gata agli esiti di traumi nasali non curati o mal curati è svolta nella voce RINOPLASTICA.

Come in tutti i traumi è importante tenere presente l'intensità, la direzione e il punto in cui viene esercitata la forza traumatica.

Dall'intensità dipenderà la gravità della lesione: nei casi lievi sarà interessata solo la cute con semplici contusioni, escoriazioni, ferite lacerocontuse o da taglio. Le contusioni hanno effetti più gravi a livello del dorso osseo per la mancanza di tessuto sottocutaneo che possa attutire il trauma.

In seguito a traumi di media gravità si possono avere lussazioni e fratture cartilaginee od ossee di solito senza spostamento.

Nei casi più gravi si avranno fratture ossee e cartilaginee con spostamento, eventualmente accompagnate ad altre fratture e ai segni clinici dello shock.

Quando la forza vulnerante agisce con direzione anteroposteriore sul dorso nasale dà luogo a infossamenti nasali più o meno cospicui fino a produrre, nei casi estremi, un vero e proprio schiacciamento nasale. Le rime di frattura, in questo caso, interessano le due branche montanti delle ossa mascellari, le ossa nasali e il setto.

Traumi con direzione anteroposteriore che agiscono sulla punta del n., specie se lievemente obliqui dal basso verso l'alto (*uppercut*), danno luogo alla cosiddetta frattura di Chevalet caratterizzata da una linea di frattura verticale della cartilagine, la cui parte anteroinferiore tende a disporsi su di un piano frontale (fig. 22, *A*). Sul piano estetico si avrà una deviazione verso destra o verso sinistra della punta nasale e sul piano funzionale una stenosi di ambedue le fosse nasali.

In conseguenza di traumi che agiscano sulla piramide nasale dall'alto verso il basso può verificarsi una frattura a rima orizzontale della parte inferiore del setto cartilagineo in prossimità della giunzione condrovomeriana (frattura di Jarjavay) con deformità del dorso e stenosi nasale monolaterale (fig. 22, *B*).

Fig. 22. Fratture del setto cartilagineo. La forza traumatizzante a direzione anteroposteriore e dal basso in alto (*frecce sottili*) provoca una frattura a rima verticale; se questa è posteriore (A) si ha un tipico sovrapporsi dei due frammenti (frattura di Chevalet). La forza traumatizzante che agisca sul dorso nasale (*freccia spessa*) può portare ad una frattura (B) a rima orizzontale (frattura di Jarjavay), la cui obiettività può essere simile a quella della lussazione condrovomeriana. (*Da Filipo*).

Fig. 23. Contenzione di frattura nasale con benda gessata. (*Da Aubry, modificata e ridisegnata*).

L'applicazione di una forza proveniente lateralmente rispetto alla piramide nasale determina una frattura della branca montante del mascellare controlaterale nel punto di applicazione della forza, una disgiunzione omolaterale della sutura nasomascellare e una frattura del setto osseo a livello della lamina perpendicolare dell'etmoide. Si tratta della classica frattura a «colpo di vento», cosiddetta per la caratteristica deviazione della piramide nasale.

Alcune considerazioni particolari devono essere fatte per i traumi nasali dell'infanzia; nel bambino, infatti, la particolare lassità dei tessuti determina più frequentemente fratture senza spostamento; inoltre, per la lassità delle suture osteocartilaginee, traumi di poco conto possono dare luogo a lussazioni che sul momento passano inosservate mentre in età adulta saranno causa di deviazioni del setto. Pur nella varietà delle forme anatomopatologiche che abbiamo descritto, dal punto di vista clinico il quadro sintomatologico delle fratture nasali è abbastanza uniforme.

Il dolore è costante, ma mai eccessivo, e si esacerba durante la palpazione; l'epistassi è un sintomo sempre presente, e generalmente cessa spontaneamente dopo qualche minuto.

L'edema è assente subito dopo il trauma; la valutazione clinica delle fratture sarà dunque, in questa fase, più agevole di quanto potrà essere successivamente.

Contemporaneamente all'edema si manifesta spesso nel sottocutaneo delle due palpebre inferiori un versamento ematico (a farfalla), che permane per 10-15 giorni, e il cui colore varia con il tempo a seconda delle trasformazioni dell'emoglobina (rosso, blu, verde, giallo).

Nei casi di frattura con interessamento dei piani mucosi nasali si potrà apprezzare alla palpazione un modesto enfisema sottocutaneo.

La diagnosi delle fratture senza spostamento della piramide nasale si basa essenzialmente sullo studio radiologico; nelle fratture con spostamento l'informazione radiologica identificherà, oltre alla sede, la dislocazione dei frammenti ossei (v. *esame radiologico della piramide nasale*).

La terapia delle fratture nasali senza spostamento dei monconi consiste nella sola contenzione, che viene effettuata tamponando ambedue le fosse nasali e applicando sul dorso una benda gessata (fig. 23), la contenzione può anche essere tralasciata avendo cura di evitare manipolazioni o traumi anche di lieve entità nei giorni successivi al trauma. La terapia delle fratture con spostamento dei monconi è sempre chirurgica, e si fonda sui principi generali dell'ortopedia: riduzione e contenzione.

Le operazioni di riduzione vengono compiute in anestesia generale o locale; nei casi più complessi possono essere indaginose, e comunque variano a seconda del tipo di frattura (fig. 24).

Per la mancanza di fasci muscolari capaci di dislocare nuovamente i frammenti ridotti, la contenzione delle fratture nasali non presenta, in genere, eccessive difficoltà.

Le infezioni sono rarissime anche in presenza di fratture esposte, giacché la ricca vascolarizzazione dei piani mucosi assicura un'efficace difesa. Una possibile complicanza è costituita dall'ematoma del setto, la cui presenza viene diagnosticata all'esame rinoscopico (v. sotto: *patologia del setto nasale*).

Lesioni traumatiche del massiccio facciale

Gli agenti causali sono gli stessi della traumatologia nasale che agiscono con forza lesiva di notevole intensità.

Le lesioni circoscritte a una zona ristretta dello scheletro facciale sono rare, e quando si verificano sono dovute all'azione di corpi piccoli appuntiti o taglienti.

Per la classificazione delle fratture del massiccio facciale si fa riferimento agli studi di Le Fort (1900), il quale studiò sperimentalmente su crani gli effetti di varie forze traumatizzanti (fig. 25).

Nella frattura Le Fort III, o disgiunzione cranio-facciale, secondaria, di solito, a forti traumi a direzione anteroposteriore, si realizza un distacco pressoché completo tra cranio e faccia lungo una linea che va dalla radice del n. fino alla sutura frontomalare sezionando la profondità ossea della cavità orbitaria lungo un piano orizzontale.

La frattura Le Fort II si differenzia dalla precedente per il fatto che le estremità laterali della linea di frattura sono situate su di un piano inferiore: esse, rispettando l'orbita, interessano il seno mascellare.

La frattura di Le Fort I o di Guérin provoca il distacco dell'infrastruttura dalla mesostruttura lungo una linea orizzontale.

In tali casi, se si invita il paziente ad aprire la bocca, questi non riesce ad allontanare le due arcate dentarie, che rimangono serrate.

Oltre alle fratture orizzontali di Le Fort I, II e III dobbiamo ricordare le fratture parcellari e verticali del bordo alveolare la cui riduzione e contenzione pongono problemi minori rispetto alle altre fratture precedentemente descritte.

I traumi laterali del massiccio facciale danno frequentemente luogo a fratture del complesso zigomaticomalare; nella sintomatologia delle fratture in cui è coinvolto il processo zigomatico dell'osso temporale è tipica la difficoltà ad aprire la bocca. Le forme più semplici sono quelle in cui è interessato solo l'osso malare; nelle forme più complesse sono coinvolte le pareti laterale e orbitaria del seno mascellare; in particolare, quest'ultima frattura, se non diagnosticata, è frequente causa di diplopia.

Ciò che più colpisce nei soggetti che hanno subito traumi dello scheletro facciale è l'edema del volto, in particolare quello orbitario. Spesso alla deformazione estetica concorre la presenza di enfisema sottocutaneo per passaggio di aria attraverso la fissurazione della parete ossea di una cavità paranasale.

Il paziente è spesso in stato di shock, a volte in coma, di frequente ha difficoltà respiratorie. In tali casi è importante distinguere le insufficienze respiratorie dovute a caduta della lingua nell'ipofaringe da quelle secondarie allo stato di coma. Il trattamento di questi traumatizzati cranici è chirurgico; l'intervento deve essere guidato da

Fig. 24. *A sinistra*, riduzione di frattura laterale. *A destra*, riduzione di frattura con spostamento anteroposteriore dei monconi. (*Da Aubry, modificata e ridisegnata*).

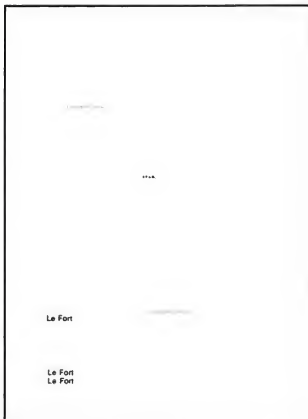



Fig. 25. Rime delle fratture trasversali del massiccio facciale o fratture di Le Fort. (*Da Filipo*).

2.-X

un accurato esame radiografico e seguito da ripetuti controlli postoperatori che confermino la buona posizione dei frammenti ridotti.

V. anche: FACCIA (VI, 584).

Corpi estranei. Rinoliti

La presenza di corpi estranei nella cavità nasale rappresenta un'evenienza non rara nell'infanzia, meno frequente in età adulta; si tratta, per lo più, di piccoli oggetti usati dai bambini nei loro giochi e la via di introduzione è nella maggior parte dei casi anteriore. Se il corpo estraneo, una volta penetrato, raggiunge una certa profondità all'interno della fossa nasale, non può più essere né espulso per azione dell'aria espirata, né estratto con le dita. Più raramente il corpo estraneo entra attraverso l'orifizio coanale, come può verificarsi durante il vomito o in seguito a un violento colpo di tosse, o ancora nella deglutizione in presenza d'insufficienza o di paralisi del velo palatino.

Si distinguono corpi estranei inorganici (duri) e organici (molli): mentre i primi (bottoni, viti, sassolini, etc.) non subiscono modificazioni durante la loro permanenza a contatto con la mucosa nasale (fig. 26), i corpi estranei organici (semi, noccioli di frutta, frammenti di erba, foglie, etc.) per la loro natura igroscopica, diventano molli, aumentano di volume, e in alcuni casi (semi) possono addirittura germogliare. Per i corpi estranei penetrati per via anteriore, la sede di localizzazione è generalmente il meato inferiore mentre quelli penetrati attraverso le coane di solito si collocano nella porzione posteriore del meato medio; localizzazioni diverse sono rare, ed il loro riscontro è generalmente secondario a errate manovre di estrazione.

Dobbiamo ricordare, infine, l'eventualità di corpi estranei *iatrogeni* il più delle volte costituiti da garza o cotone.

I corpi estranei di natura organica, specie se di vecchia data, possono subire modificazioni di forma e di consistenza in seguito alla deposizione concentrica attorno a essi di concrezioni calcaree; si formano così i *rinoliti*. L'esistenza di rinoliti primitivi o spontanei è oggigiorno negata e si ritiene che la rinolitiasi abbia sempre come punto di partenza un corpo estraneo il cui mancato rinvenimento è da attribuirsi al suo riassorbimento. La patogenesi della rinolitiasi è oscura, e numerose sono state le teorie proposte. Alcuni ne hanno ritenuto elemento determinante la particolare ricchezza di sali calcarei nelle secrezioni lacrimali di taluni individui; altri chiamano in causa l'azione di germi specifici (*Leptothrix*); altri ancora ritengono responsabile lo stato infiammatorio cronico della mucosa, specie in presenza di una particolare ristrettezza delle cavità nasali: quest'ultima teoria renderebbe ragione della maggiore incidenza della rinolitiasi nel sesso femminile.

Fig. 26. Corpi estranei nasali. Viti metalliche nella narice destra di un bambino di 4 anni, che lamentava dolori al n. (*Da Becker et al., «Atlante di otorinolaringologia e broncoesofagologia», 1970, Minerva Medica, Torino; per gentile concessione della Casa editrice*).

Fig. 27. Estrazione di corpo estraneo dalla fossa nasale impiegando l'uncino di Lange.

Il contatto di un corpo estraneo o di un rinolita con la mucosa nasale determina modificazioni che variano in relazione alla durata della permanenza; esse vanno dalla semplice reazione infiammatoria con iperemia, edema e ipersecrezione, fino all'iperplasia con aspetto granuleggiante e polipoide della mucosa. Infrequente, seppur riscontrata da taluni AA., è la comparsa di una lesione ulceronecrotica con perforazione del setto o della parete laterale della fossa nasale e conseguente comunicazione tra n. e cavità sinusale adiacente.

La sintomatologia è caratterizzata, in una prima fase, da segni aspecifici, come starnuti, algie facciali o infezioni nasolacrimali; solo in un secondo momento compaiono sintomi più definiti, quali l'ostruzione nasale, sempre unilaterale, e la rinorrea mucopurulenta, talora fetida. Può essere presente anche cacosmia soggettiva, e si possono avere ripetuti episodi di epistassi. La diagnosi non pone particolari problemi e, in presenza di un corpo estraneo radiopaco, può avvalersi con successo anche dell'esame radiologico.

Di fronte a un corpo estraneo ritenuto da molto tempo, la secrezione abbondante che occupa la fossa nasale rende necessario procedere anzitutto a un'accurata pulizia mediante l'aspirazione, mentre la flogosi richiede l'applicazione di un vasocostrittore per ridurre la congestione della mucosa; l'aver effettuato queste manovre rende più agevole l'individuazione del corpo estraneo e la sua estrazione nella maniera meno traumatica. L'estrazione avviene in genere mediante appositi strumenti (uncini smussi, pinze), evitando manovre incaute che possano provocare emorragie (fig. 27). Solo in rari casi è necessario intervenire chirurgicamente effettuando, come via di accesso, la rinotomia sottolabiale.

Nel corso di eventi bellici, o in seguito a incidenti stradali o sul lavoro, è possibile rinvenire corpi estranei all'interno delle cavità sinusali o nei tessuti cutanei che le circondano. La localizzazione di questi frammenti è facile con l'ausilio della radiologia: si tratta infatti generalmente di costituenti metallici; può essere invece difficile localizzare frammenti di vetro penetrati nella cute o nelle cavità nasali.

Digitized by Google

Patologia del naso esterno

Dermatiti e dermatosi nasali

Si tratta di lesioni che interessano la cute nasale ma che spesso si estendono al vestibolo narinale; esse possono avere eziologia batterica (foruncolo, follicolite, erisipela), allergica (eczema) e virale (*herpes*).

Foruncolo nasale. – È causato dall'infezione del complesso pilosebaceo; si manifesta con rossore e tumefazione dell'ala del n. e del vestibolo nasale, dolore spontaneo intenso, edema anche cospicuo della cute adiacente che può estendersi fino alla palpebra inferiore. Particolarmente temibile è la diffusione dell'infezione per via retrograda, lungo la vena angolare del n., alla circolazione venosa endocranica con conseguente tromboflebite del seno cavernoso. La terapia si giova della somministrazione di antibiotici a dosi massicce e, nelle forme più ostinate, ci si avvale dell'associazione di antibioticoterapia e radioterapia a dosi antinfiammatorie per ridurre il numero delle vibrisse.

Follicolite. – Si tratta dell'infezione di uno o più follicoli piliferi del vestibolo nasale, sostenuta spesso dallo stafilococco aureo; il decorso ha andamento meno acuto della forma precedente ed è quindi caratterizzato da una sintomatologia meno dolorosa.

Di questa affezione — frequente nei bambini con riniti catarrali o purulente recidivanti, nelle donne in prossimità del ciclo mestruale e nei lavoratori esposti alle polveri — è tipico l'andamento cronico e la frequenza delle recidive facilitate dalla presenza di crosticine nel vestibolo nasale che stimolano il paziente a grattarsi.

Il dolore è scarso: più spesso il paziente riferisce bruciore, fastidio o prurito; obiettivamente si reperta una piccola crosta giallastra, situata nel vestibolo, dolorosa alla palpazione strumentale e difficilmente staccabile.

La terapia consiste nel favorire il distacco della crosta con applicazioni locali di sostanze oleose e di pomate contenenti antibiotici; nei casi più ribelli si ricorre alla radioterapia a dosi antinfiammatorie (50-100 rad al dì).

Erisipela. – L'infezione, sostenuta dallo streptococco piogene, colpisce soprattutto soggetti debilitati e origina da una lesione cutanea dell'ala o del dorso nasale (occhiali); si localizza al tessuto sottocutaneo estendendosi rapidamente alla guancia e al volto o, nei casi più gravi, a distanza per via linfatica.

La cute colpita è arrossata, lucida, dolente e ben delimitata da uno scalino dalla cute circostante sana.

La malattia, che in era preantibiotica poteva essere mortale, è oggi facilmente controllata e curata con la somministrazione locale e generale di antibiotici; è comunque importante tener presente la contagiosità dell'affezione, che ne rende obbligatoria la denuncia, e la tendenza, in alcuni casi, alla recidiva.

Eczema. – Si tratta di una dermatosi nasale cui si riconosce etiologia allergica; obiettivamente si riscontra una zona cutanea arrossata, secca o umida a seconda dei casi, accompagnata da prurito e da bruciore.

Agenti frequentemente responsabili possono essere alcune sostanze chimiche, spesso rappresentate da farmaci e prodotti di bellezza, e batteri.

Concorrono inoltre al verificarsi di questa affezione condizioni individuali, tra cui importante la tendenza ereditaria a manifestare allergie.

Spesso la lesione eczematosa si complica per lo sviluppo di germi patogeni; la lesione assume allora le caratteristiche di una flogosi batterica o, spesso, di una dermopiodermite suppurata sostenuta da germi banali. Espressione tipica di queste complicanze è la cosiddetta impetigine contagiosa o eczema impetiginoso, caratterizzato, come suggerisce il nome stesso, da una notevole contagiosità e dalla formazione di vescicole che si rompono dando luogo a numerose crosticine giallastre.

Dermatiti nasali virali. – Sono principalmente l'*herpes simplex* e l'*herpes zoster*.

La forma sostenuta dal virus dell'*herpes simplex* inizia con sintomi generali di malessere, disturbi gastrointestinali, febbre di solito non elevata e bruciore non intenso sulla zona di cute dove compariranno di lì a poco piccole vescicole contenenti liquido chiaro. La malattia dura 10-15 giorni; il trattamento è sintomatico, tranne nei casi di superinfezione batterica delle vescicole.

La forma sostenuta dal virus dell'*herpes zoster* si caratterizza per la sintomatologia generale più violenta di quella della forma precedente, cui segue l'eruzione cutanea nella zona innervata dalla I branca del trigemino, accompagnantesi a dolori violenti, urenti, in tutta l'area interessata.

Spesso l'*herpes zoster* nasale è associato a manifestazioni oftalmiche, per cui alla sintomatologia descritta si aggiungono ulcere corneali e, più raramente, alterazioni della motilità oculare.

La terapia locale deve controllare l'eventuale superinfezione batterica e lenire il dolore locale, vivissimo, mediante l'applicazione di pomate anestetiche; la terapia generale si basa sulla somministrazione di antibiotici e di Vit. B_1 e B_{12}.

Lesioni da agenti chimici e ustioni

Non verranno prese qui in considerazione le lesioni interessanti il n. esterno. Si tratta generalmente di lesioni accidentali, talvolta di natura professionale. Per quanto riguarda le ustioni può trattarsi di liquidi caldi introdotti nelle narici nel corso di incidenti che interessano per lo più anche la faccia (frequenti nei bambini). Sono state descritte anche ustioni da vapore surriscaldato (scoppio di caldaie). Per quanto concerne le lesioni da agenti chimici, si tratta generalmente di acidi, sia allo stato gassoso che, meno frequentemente, allo stato liquido (ac. solforico, ac. nitrico e ac. cloridrico), o di alcali (soda caustica). Tali lesioni possono interessare le parti molli e, nei casi più gravi, lo scheletro cartilagineo e osseo. Come esiti di questi incidenti si possono formare sinechie e stenosi nelle fosse nasali o ulcerazioni croniche difficili a guarire.

Tumori

Per i tumori del n. esterno, si rinvia alla voce FACCIA (VI, 575; 580).

Patologia del setto nasale

Deviazione del setto

Gli studi compiuti da Gray (1967) sulla deviazione del setto nasale, e in particolare sull'incidenza di questa patologia, mettono in evidenza i seguenti dati: su 2112 crani di adulti di razze diverse (europei, indiani, cinesi, africani e aborigeni dell'Australia) sono stati riscontrati il 31% di speroni, il 27% di deviazioni e il 42% di normalità. Queste cifre ci permettono di avere un'idea dell'estrema diffusione delle malformazioni del setto.

In contrasto con l'elevata incidenza di questa patologia solo un numero relativamente esiguo di soggetti lamenta disturbi.

Una deviazione del setto nasale di grado lieve può infatti rimanere del tutto asintomatica e può essere rilevata

Digitized by Google

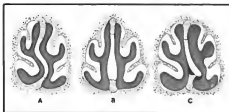



Fig. 28. Alcuni tipi di deformazione del setto nasale: *A*) deviazione del setto a S corsiva; *B*) ispessimento generalizzato del setto senza deviazione; *C*) lussazione del bordo inferiore della cartilagine quadrangolare; le zone più scure indicano aree di fibrosi. (*Da Portman, modificata e ridisegnata*).

occasionalmente durante una visita specialistica; all'opposto vi sono casi in cui deviazioni anche modeste si accompagnano a disturbi notevoli sia nasali, sia in altri distretti delle vie aeree.

La patogenesi della deviazione del setto nasale ha suscitato l'interesse di numerosi studiosi; le loro conclusioni hanno portato alla formulazione di varie ipotesi; la teoria patogenetica più accreditata, anche se interpretata in vario modo, è senza dubbio quella traumatica.

Gray sostiene l'importanza dei traumi subiti dal neonato durante il passaggio nel canale del parto, e sottolinea la maggiore incidenza di deviazioni del setto nei soggetti nati da parti in cui sono state compiute manovre ostetriche sul feto nei confronti dei nati con parto cesareo.

Il riscontro costante nelle deviazioni del setto di alterazioni del profilo della parte inferiore dell'apertura piriforme, di malocclusioni dentarie e di asimmetria di sviluppo delle pareti laterali delle fosse nasali (ipertrofia ossea del turbinato opposto alla concavità del setto) confermerebbe l'ipotesi di forze agenti al momento del parto sul mascellare superiore e, in particolare, sulla linea intermalare, punto di maggior diametro del cranio del neonato.

Inoltre, a conferma della teoria perinatale sono l'identità tra le percentuali di deviazioni riscontrate alla nascita e quelle riscontrate negli adulti, e il fatto che i neonati sottoposti a correzione precoce presentano in età adulta setti nasali ben allineati sulla linea mediana (Gray).

Altri AA. sottolineano l'importanza dei microtraumi o dei traumi subiti anche inavvertitamente nell'infanzia, quando ancora esiste una certa cedevolezza delle giunzioni osteocartilaginee.

Fig. 29. Ematoma suppurato bilaterale da frattura del setto. (*Da Becker et al., «Atlante di otorinolaringologia e broncoesofagologia», 1970, Minerva Medica, Torino; per gentile concessione della Casa editrice*).

L'origine traumatica è certa nelle deviazioni che permangono come esiti di fratture non ridotte o mal ridotte.

Una classificazione morfologica delle deviazioni del setto nasale è senza dubbio difficile; è possibile distinguere deviazioni a S corsiva, deviazioni sinistro- o destro-convesse, speroni del setto situati in basso e, infine, vere e proprie angolazioni settali, quasi sempre secondarie a fratture cartilaginee od osteocartilaginee (fig. 28).

Sul piano anatomopatologico dobbiamo tener presente che esistono deviazioni cartilaginee e deviazioni combinate osteocartilaginee.

In presenza di un setto deviato l'esame obiettivo rinoscopico evidenzia quasi sempre una concomitante sofferenza della mucosa nasale, secrezione densa a volte raccolta in croste e, quando la deviazione presenta una concavità, un'ipertrofia della mucosa del turbinato inferiore nella fossa nasale più ampia.

All'alterazione della dinamica respiratoria nasale sono riconducibili numerosi disturbi che i pazienti lamentano: secchezza delle fauci, faringiti recidivanti o croniche, otiti, laringiti, tracheobronchiti. Ne consegue che la terapia causale di queste complicanze richiede la correzione della deviazione.

Può accadere che il paziente trovi difficoltà a comprendere come la condizione nasale, anatomicamente così distante dalla zona in cui vengono accusati i disturbi, possa essere responsabile della malattia; soprattutto nei casi in cui la respirazione nasale è soggettivamente normale. In questi casi la rinomanometria consente diagnosi obiettive delle alterazioni del flusso aereo nasale (v. sopra: *semeiotica nasale*).

La diagnosi di deviazione del setto nasale presenta scarse difficoltà nelle forme anteriori: infatti esse possono essere visibili all'ispezione del n. esterno come una sporgenza nella narice del bordo anteriore della lamina quadrangolare; la diagnosi può essere più difficile nelle deviazioni posteriori, o per quelle situate in alto; in questi casi l'esame radiografico può dare una conferma del sospetto diagnostico e fornire una visione completa dell'estensione della deformità.

La terapia delle deviazioni del setto è sempre chirurgica (v. sotto: *interventi chirurgici sul setto nasale*).

Ematoma del setto

Un trauma nasale, specie nell'infanzia, può dar luogo a uno stravaso emorragico nella parte anteroinferiore del setto, tra cartilagine e pericondrio. La raccolta è sempre bilaterale, poiché il liquido ematico passa da un lato all'altro a livello del bordo anteriore della cartilagine quadrangolare (fig. 29). È possibile che si formi un ematoma anche in seguito a un intervento chirurgico sul setto, qualora non sia stato effettuato un buon tamponamento delle fosse nasali.

A meno che non sopraggiungano complicazioni, la sintomatologia è modesta; essa consta di ostruzione nasale e di lieve senso di tensione. La terapia consiste nell'incisione ampia della mucosa corrispondente all'ematoma, nel drenaggio e nel tamponamento delle fosse nasali per prevenire una recidiva.

Ascesso del setto

È quasi sempre la complicanza di un ematoma, più raramente di un foruncolo o di un'erisipela. La sintomatologia è caratterizzata da febbre, dolore locale, rossore della piramide nasale specie della columella. È importante ricordare che l'ascesso del setto nasale, determinando una sofferenza della cartilagine sottostante e quindi la ne-

Digitized by Google

crosi, dà come esito una deformazione della piramide nasale. È importante quindi prevenire questa complicanza e, quando si verifica, curarla al più presto, favorendo il drenaggio, medicando la cavità con antibiotici e instaurando un'idonea terapia per via generale.

Perforazioni del setto

È opportuno anzitutto distinguere le perforazioni iatrogene e postraumatiche (ematomi, ascessi) da quelle legate a una distrofia della mucosa nasale.

Le perforazioni iatrogene sono secondarie a una lesione mucosa, come, ad es., quella che può verificarsi negli interventi sul setto nasale quando è presente uno sperone osseo. In questi casi può verificarsi una lacerazione simmetricamente contrapposta nelle due fosse nasali, che darà luogo a un riassorbimento della zona cartilaginea rimasta priva di pericondrio.

L'etiologia delle forme distrofiche (ulcera perforante del setto) è legata a disturbi circolatori localizzati nel distretto anteroinferiore della mucosa del setto, a microtraumi ripetuti, all'inalazione di polveri irritanti (marmo) o all'inalazione voluttuaria di tabacco o di cocaina; in tutti i casi si verifica inizialmente una distrofia mucosa cui segue una piccola perdita di sostanza; la cartilagine messa a nudo va incontro a un progressivo riassorbimento, cui seguirà la distrofia della mucosa controlaterale nella zona corrispondente. La sintomatologia può essere assente; altre volte si possono manifestare lievi difficoltà alla respirazione nasale o sibili.

La terapia chirurgica, vanificata da frequenti insuccessi, specie nelle forme distrofiche, consiste nel colmare il difetto facendo scivolare la mucosa da una zona del setto adiacente alla perforazione, o facendo ruotare un lembo peduncolato dal turbinato inferiore.

Tumori benigni del naso e dei seni paranasali

Tumori benigni possono manifestarsi nelle fosse nasali e nei s. p. o a carico della piramide.

Tra i tumori benigni della piramide nasale vengono spesso descritte alcune malformazioni congenite caratterizzate da tumefazione; tra queste hanno maggiore frequenza gli emangiomi e le cisti dermoidi. I primi si presentano sotto forma di una rilevatezza di colore vinoso a superficie liscia o lievemente irregolare, di consistenza molle. La terapia deve iniziare precocemente: per gli angiomi più estesi consiste nell'impiego cauto di radiazioni (pericolo di necrosi cartilaginea!) seguito dall'asportazione chirurgica; negli angiomi di dimensioni limitate la terapia è l'escissione chirurgica.

Le cisti dermoidi si presentano come tumefazioni lisce, ricoperte di cute normale, situate di solito in prossimità del dorso nasale (fig. 30). La terapia è chirurgica, l'incisione cutanea deve essere eseguita sempre lungo il dorso nasale, anche in presenza di cisti laterali.

Tra i tumori benigni delle fosse nasali, tutti estremamente rari, descriveremo gli angiomi, i papillomi, i condromi e gli osteomi, ricordando che sono stati descritti anche adenomi, cisti del setto, lipomi, odontomi, adamantinomi e gliomi.

Angioma: si tratta di una neoformazione rara, più frequente nel sesso femminile e riscontrabile in tutte le età. Il sintomo dominante è l'epistassi recidivante; più raramente l'ostruzione nasale. Una forma particolare è il cosiddetto polipo sanguinante, che secondo molti AA. non sarebbe un vero angioma ma un granuloma che riconoscerebbe come fattore etiologico microtraumi nasali ripetuti (dita nel naso). Anche questa malformazione predilige il sesso femminile; la terapia è chirurgica.

Fig. 30. Cisti dermoide; è presente anche una fistola nasale mediana infetta. (*Da Becker et al., «Atlante di otorinolaringologia e broncoesofagologia», 1970, Minerva Medica, Torino; per gentile concessione della Casa editrice*).

Papilloma: questa neoformazione, cui molti AA. riconoscono un'etiologia virale, può confondersi all'esame obiettivo con alcune forme di rinite cronica circoscritta caratterizzate dall'ipertrofia della mucosa di uno dei turbinati. A dirimere il dubbio concorrono: l'esame clinico, che evidenzia la monolateralità; l'aspetto villoso tipico del papilloma; l'andamento incredibilmente lento; i reperti radiologici di usura; infine l'esame istologico.

Il trattamento è chirurgico e può essere eseguito con l'impiego del laser CO_2; l'asportazione è necessaria se si tiene conto che il papilloma, tra i tumori benigni è quello che più spesso dà luogo a degenerazioni maligne, specie nel sesso maschile.

Condroma: origina dalle strutture cartilaginee del setto, ma secondo alcuni AA. deriverebbe da residui del primitivo abbozzo cartilagineo del cranio e dovrebbe essere considerato una malformazione.

Come gli osteomi, i condromi preferiscono la localizzazione al seno frontale e a quello etmoidale e hanno andamento lentamente espansivo: pur essendo istologicamente benigno, il condroma ha capacità di dare metastasi a distanza (Berendes, Link, Zöllner). Questa nozione, e il fatto che i condromi recidivano spesso, consigliano l'asportazione completa, da compiersi subito dopo averne accertata la presenza.

Osteoma: le ipotesi più accreditate sulla genesi dell'osteoma sono due: una suggerisce l'origine dal periostio del seno; l'altra ipotizza una genesi da cellule cartilaginee embrionarie, come per il condroma.

La struttura ossea può differire a seconda della pneumatizzazione; ciò consente di distinguere osteomi eburnei, spongiosi e misti.

Secondo Eckel e Palm gli osteomi prediligono il sesso maschile; per l'evoluzione lenta e per i numerosi casi che non vengono diagnosticati è difficile dare indicazioni precise sull'età d'insorgenza del tumore.

Gli stessi AA. in uno studio condotto sulle radiografie del cranio di 15.947 pazienti registrarono un'incidenza di osteomi di ca. lo 0,4% di cui solo l'8% diagnosticato per la sintomatologia cui aveva dato luogo.

La localizzazione nasale più frequente degli osteomi è a livello del seno frontale, sia sulla parete posteriore che

Digitized by Google

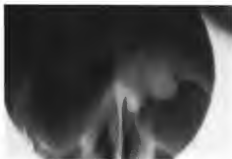



Fig. 31. Il radiogramma evidenzia un voluminoso osteoma del seno frontale di sinistra che occupa la cavità del seno stesso e l'etmoide omolaterale; il pavimento del seno frontale è usurato e la massa tumorale sporge all'interno della cavità orbitaria. (*Osservazione T. Marullo e P. Bolasco*).

sul pavimento (fig. 31); segue la localizzazione in una delle due metà delle masse etmoidali.

Il sintomo più costante è la cefalea, di cui il paziente non riesce a precisare la localizzazione, ma che, comunque, riferisce al lato malato; gli osteomi che originano dal pavimento del frontale, realizzando un'ostruzione del canale nasofrontale, possono determinare l'insorgenza di mucoceli, di *vacuum sinus* o di sinusiti frontali acute rimanendo ignorati fino a quel momento.

I segni neurologici dovuti all'interessamento endocranico sono rarissimi; meno rare le diplopie secondarie a estrinsecazione orbitaria.

La terapia degli osteomi è chirurgica e riguarda solo le neoformazioni più voluminose o quelle che hanno dato luogo a complicanze, poiché gli osteomi più piccoli devono essere solo controllati radiologicamente nel loro lento accrescimento.

Gli osteomi frontali di piccole dimensioni vengono aggrediti dall'esterno, con un'incisione che segue la linea del sopracciglio.

Gli osteomi frontali più voluminosi verranno asportati con un'incisione dello scalpo lungo la linea d'inserzione dei capelli (v. sotto: *interventi sul seno frontale*).

Nelle localizzazioni etmoidali si preferisce, di regola, affidarsi all'incisione paralateronasale, che consente, in caso di neoformazioni più estese del previsto, di avere una luce chirurgica sufficiente.

Tumori maligni del naso e dei seni paranasali

Nelle fasi avanzate, le lesioni neoplastiche dei seni e delle fosse nasali non offrono più possibilità di diagnosi certa del punto d'insorgenza; si deve parlare, in questa fase, di neoplasie del massiccio facciale, ed effettivamente i problemi terapeutici relativi devono essere considerati nell'ambito di questa visione regionale. È vero, d'altra parte, che nelle fasi più iniziali si possono distinguere tumori delle fosse nasali e tumori delle cavità paranasali, tra i quali i più frequenti restano indiscussamente gli epiteliomi che insorgono nella mucosa del seno mascellare. Ai fini della diagnosi precoce è dunque importante porsi il problema della diagnosi dei tumori dei seni e delle fosse nasali nella fase endosinusale ed endonasale, quando essi non hanno ancora manifestato capacità invasiva nei confronti del massiccio facciale.

Pur consci della particolare difficoltà di riuscire a identificare queste neoplasie durante la fase iniziale riteniamo concettualmente indispensabile, al fine di poter formulare diagnosi precoci, descrivere separatamente i tumori maligni del seno mascellare, dell'etmoide e del setto nasale.

Tumori maligni del seno mascellare

Dal punto di vista etiologico, le neoplasie del seno mascellare colpiscono indifferentemente tutte le razze e quasi tutte le età con una preferenza per il 6° decennio di vita e per il sesso maschile (2 : 1) (Tabb e Barranco, 1971).

Tra i fattori predisponenti hanno notevole importanza le flogosi croniche o ripetute del seno mascellare, con un intervallo medio tra inizio della flogosi sinusale e inizio della patologia neoplastica di 20-40 anni (Morgan, 1958). È da segnalare l'alta frequenza di cancro del seno mascellare tra gli operai di calzaturifici, tra quelli del legno e tra i Bantu, ove è diffusa la pratica di annusare una mistura di erbe contenente alcune ceneri ad alto contenuto di 3-4-benzopirene. Al contrario di altre neoplasie, l'influenza del fumo di tabacco sembra essere del tutto trascurabile.

Lo studio istologico di questi tumori evidenzia una netta prevalenza delle forme epiteliali, in particolare del *carcinoma epidermoide* che costituisce in assoluto il tumore più frequente del n. e dei s. p. (80%: Pizzetti e coll., 1972); questo tumore può presentarsi in forma istologicamente ben differenziata, in forma intermedia e in forme tanto indifferenziate da rendere difficile il riconoscimento del tessuto di derivazione. A seconda della diversa tendenza a corneificare i carcinomi epidermoidi si distinguono in cheratinizzanti e non cheratinizzanti; quest'ultima varietà tumorale è caratterizzata sul piano clinico da grande capacità invasiva, dalla capacità di dare metastasi e dalla sensibilità alle radiazioni ionizzanti.

Tra le altre neoplasie che originano dal tessuto epiteliale ricordiamo: gli adenocarcinomi, e in particolare la varietà papillifera, scarsamente radiosensibile e poco metastatizzante; i carcinomi basocellulari; i tumori misti; il carcinoma adenoide cistico a evoluzione locale lenta, ma caratterizzato da una potenzialità metastatizzante simile a quella del carcinoma mucoepidermoide.

I tumori della componente mesenchimale, come i sarcomi e i linfosarcomi, sono molto rari, e così pure i melanomi.

Il comportamento sintomatologico delle neoplasie è quello tipico di tutte le neoformazioni sinusali; a una fase così detta silente, corrispondente allo sviluppo endocavitario, segue la fase di *stato*, con lesioni limitate all'ambito delle pareti del seno, e infine la fase di estrinsecazione, caratterizzata dall'invasione delle altre strutture della faccia e dalla deformazione del volto.

Il periostio contiene per un certo tempo la capacità aggressiva della neoplasia, ma già nella fase in cui non è superato consente di rilevare segni a carico delle strutture contigue; nella fase di estrinsecazione queste vengono invase e deformate. In questa fase tardiva non si può più parlare di tumore del seno bensì di tumore del massiccio facciale. Il decorso clinico è in relazione più alle vie di estrinsecazione che al tipo istologico; comune a tutte le forme è il fatto che per lungo tempo i segni dello stadio preinvasivo sono erroneamente interpretati come espressioni di sinusiti croniche o di mal di denti. Per questo i segni delle sinusiti croniche vanno sempre vagliati nell'ottica costante del sospetto di una forma neoplastica e interpretati con l'ausilio di studi radiografici e citologici.

In ordine di frequenza, secondo Sakai *et al.* (1972), i

Digitized by Google

sintomi al momento della diagnosi sono: l'ostruzione nasale (35%), la parestesia buccale (33%), lo scolo nasale unilaterale (26%), il gonfiore buccale (27%), l'epistassi (20%), le parestesie dentali (19%) i dolori dentali (11%).

L'evoluzione del tumore è varia e legata, in genere, alla sede d'insorgenza sulla parete del seno; si distinguono: una via di propagazione inferolaterale e inferomediale (forma dentaria e forma palatale); una superomediale (forma nasoetmoidale); una superolaterale (forma oculorbitaria); una anteriore con invasione dei piani sottocutanei (forma superficiale); infine una via posteriore con invasione della fossa pterigomascellare (forma pterigoidea) (Baclesse, 1952).

La diagnosi sarà tanto più precoce quanto più il medico terrà presente la possibilità di una neoplasia in presenza di quei segni, apparentemente banali, che abbiamo segnalato come presenti nell'anamnesi al momento della diagnosi; nevralgie dentarie che non cedono a terapie mediche o a estrazioni, epistassi recidivanti apparentemente senza causa, ostruzione nasale monolaterale di lunga durata, secrezioni nasali mucoematiche sono segni di grave sospetto. Oltre che sui sintomi lamentati dal paziente, la diagnosi si basa sugli esami rinoscopico del cavo orale, radiologico (v. sopra: *esame radiologico dei seni paranasali*) e microscopico; quest'ultimo può essere effettuato, sia con l'esame citologico del liquido di lavaggio del seno, sia con prelievo diretto sulla massa sospetta.

Il comportamento terapeutico dipenderà dalla natura del tumore e dalla sua estrinsecazione.

Il trattamento chirurgico (v. sotto, col. 53) è d'obbligo e dà buoni risultati a distanza nelle forme alveolari (infrastruttura) e nelle forme endocavitarie pure (mesostruttura), in cui l'asportazione in blocco del seno mascellare consente un comportamento ineccepibile secondo i canoni della terapia oncologica.

Le forme mesenchimali (linfo- e reticolosarcomi) rispondono bene alle terapie radianti.

Per le altre forme, specie per quelle a estrinsecazione etmoidale e orbitaria (sovrastruttura), il comportamento è vario, e si basa sull'integrazione tra trattamento chirurgico, radioterapia e chemioterapia.

Per quanto riguarda il trattamento dei tumori del massiccio facciale con citostatici dobbiamo anzitutto distinguere due modalità di somministrazione: quella per via generale e quella locale per via intrarteriosa.

La chemioterapia per via generale, usata spesso in combinazione con la radioterapia, consente raramente di ottenere risultati terapeutici apprezzabili; questo vale soprattutto per i tumori di natura epiteliale, mentre i tumori mesenchimali sembrano essere più sensibili. I risultati migliori si hanno con l'impiego dei derivati della mostarda azotata, dei derivati etileniminici e con la mercaptopurina. Haas (1960) consiglia la protezione citostatica preoperatoria, che deve essere iniziata prima dell'intervento e deve proseguire anche alcuni giorni dopo l'atto chirurgico. L'uso topico di citostatici direttamente nelle cavità sinusali è sconsigliabile (Naumann, 1960) per le possibili emorragie da erosione che ne potrebbero derivare. Ovviamente la chemioterapia richiede un costante controllo delle condizioni generali del paziente e in particolare della leucocitosi, che, di norma, non deve scendere mai al disotto dei 2000-2500 leucociti per mm^3.

Risultati migliori possono essere conseguiti con la perfusione di citostatici nel torrente arterioso della carotide esterna, incannulando l'arteria temporale superficiale e facendo scendere il catetere perfusore appena al disotto del punto in cui l'arteria carotide esterna si divide nei suoi due rami terminali: l'arteria temporale superficiale e la mascellare interna, che provvede, appunto, all'irrorazione del seno mascellare e di gran parte dei tessuti circostanti.

Fig. 32. Carcinoma bilaterale ad epitelio pavimentoso dell'etmoide. La neoplasia aveva interessato la fossa cranica anteriore e invaso l'orbita e il seno mascellare. (*Da Becker et al., «Atlante di otorinolaringologia e broncoesofagologia», 1970, Minerva Medica, Torino; per gentile concessione della Casa editrice*).

Tumori maligni dell'etmoide

I tumori del seno etmoidale hanno analogie di decorso con i tumori del seno mascellare; hanno, peraltro, individualità clinica per: la precocità dei segni di invasione orbitaria ed endocranica (fig. 32), la costanza dei segni nasali e, sul piano istologico, la netta prevalenza di adenocarcinomi, che solo in questo distretto facciale sono più frequenti degli epiteliomi.

Sul piano etiologico segnaliamo l'altissima incidenza di queste neoplasie tra i lavoratori del legno, soprattutto nella forma adenocarcinomatosa (93,7%). I sintomi iniziali sono più spesso nasali: ostruzione ed epistassi, mentre più raramente si riscontrano segni oculari o dolore; nella fase di estrinsecazione, i tumori etmoidali, come gli altri delle soprastrutture, hanno prognosi particolarmente infausta.

La diagnosi, oltre che sull'esame rinoscopico anteriore e posteriore, si basa sull'esame radiografico e, ovviamente, su quello istologico.

La terapia chirurgica, quando consigliabile, prevede l'aggressione del tumore per via anteriore con incisione paralateronasale (v. sotto: *chirurgia*).

Tumori maligni del setto nasale

Sono assai rari, ma costituiscono un'entità nosologica a sé stante per l'eccezionalità delle metastasi a distanza e per la frequenza delle recidive locali.

Istologicamente gli epiteliomi rappresentano il 70% dei tumori di questa sede. Si distinguono localizzazioni anteriori, della porzione cartilaginea, e localizzazioni posteriori, della porzione ossea; i sintomi iniziali delle forme anteriori sono simili a quelli di una foruncolosi o di una vestibolite, mentre le forme posteriori si manifestano con ostruzione e con secrezione ribelli a ogni medicamento, spesso accompagnate da epistassi.

In alcuni casi l'estrinsecazione del tumore può dare luogo a deformità della piramide nasale. Talvolta la neoplasia maligna è associata a degenerazioni polipoidi che nascondono il tumore sottostante. Tra gli altri segni clinici ricordiamo il dolore, quando è presente osteomielite e cellulite, e l'epifora quando è ostruito il dotto nasolacrimale.

La terapia è chirurgica e l'accesso viene di solito effettuato per via paralateronasale; questa via consente una buona luce chirurgica e, in caso d'invasione etmoidale, permette di allargare l'intervento.

Digitized by Google

CHIRURGIA

SOMMARIO

Terapia chirurgica dei seni paranasali

Per non privare irreparabilmente le cavità paranasali dell'attività ciliare, dove e fino a quando sarà possibile si preferiranno terapie mediche.

Le condizioni patologiche più comuni delle cavità paranasali per le quali è indicato un trattamento chirurgico sono: le infezioni batteriche o fungine che non rispondono alla terapia medica; le sinusiti acute che manifestano segni di una diffusione intracranica (meningiti, ascesso extradurale e cerebrale) e le sinusiti croniche; le sinusiti vegetanti, come la poliposi nasale allergica e vasomotoria; le osteomieliti e le necrosi sinusali; il mucocele; le neoplasie.

Alcune di queste condizioni possono trarre giovamento da manovre chirurgiche semplici, capaci di favorire il drenaggio del seno compromesso (ad es. la puntura esplorativa a livello del turbinato inferiore). Quando è possibile è bene preferire tecniche intranasali.

Interventi sull'etmoide

È possibile intervenire sul seno etmoidale per via intranasale o attraverso il seno mascellare o per via esterna; si tratta di interventi che richiedono perizia ed estrema accortezza durante la loro esecuzione, sia per gli stretti rapporti tra etmoide e fossa cranica anteriore, sia perché la linea di separazione tra cavità orbitaria e cavità etmoidale è costituita da un sottile setto osseo (lamina papiracea) facilmente vulnerabile.

1. *Etmoidectomia per via nasale.* – Può essere eseguita in anestesia generale o locale.

Per ottenere una migliore visione delle fosse nasali, e in particolare della loro parete laterale, è preferibile indurre vasocostrizione delle mucose; ciò è possibile anche in anestesia generale, quando i comuni anestetici impiegati lo consentono.

Se la ristrettezza della fossa nasale non consente un buon accesso al labirinto etmoidale, potrà essere utile amputare la testa del turbinato medio.

L'apertura della parete mediale dell'etmoide viene effettuata in corrispondenza della *bulla* etmoidale, anche se in molti casi le modificazioni anatomiche indotte dalla condizione patologica potranno rendere difficile l'individuazione di questo punto di repere.

Manovrando con accortezza e usando appositi cucchiai, angolati verso l'alto, si procede, quindi, a svuotare del contenuto mucoso e osseo il labirinto etmoidale fino a raggiungere il tetto (fig. 33); questo viene percepito come una superficie perfettamente liscia che contrasta con la sensazione di crepitio tipica delle cellule etmoidali.

Il limite posteriore della cavità, costituito dalla parete anteriore del seno sfenoidale, viene percepito anch'esso come una superficie liscia e resistente.

Nei casi in cui si sospetti una patologia sfenoidale l'intervento di etmoidectomia consente l'esplorazione dello sfenoide e, se necessario, anche lo svuotamento del medesimo.

2. *Intervento attraverso il seno mascellare* (*Pietrantoni-De Lima*) (fig. 34). – La tecnica è quella di Caldwell-Luc (v. sotto); dopo aver praticato la toilette del seno mascellare si aggredisce con una pinza di Weil l'angolo superomediale della cavità mascellare e si penetra nelle cavità aeree etmoidali anteriori. A questo punto si procede a svuotare il contenuto dell'etmoide con le modalità già illustrate. Questa tecnica è particolarmente indicata nei casi in cui la patologia del seno etmoidale sia concomitante a quella del seno mascellare omolaterale.

Lo svuotamento etmoidale per via intranasale viene compiuto quasi sempre con una visione molto limitata della cavità chirurgica, sia per la sua particolare posizione anatomica, sia perché l'intervento si accompagna sempre a un'emorragia locale, non molto copiosa ma costante; l'esperienza del chirurgo e la sua perizia sono quindi determinanti nell'esecuzione di questo intervento che avviene principalmente sotto la guida della palpazione strumentale.

Una volta terminato lo svuotamento, se l'emorragia si è ridotta, la cavità può essere lasciata libera; solo se l'epistassi persiste si effettuerà un tamponamento con garza medicata, che verrà rimosso in 4ª o 5ª giornata. La copertura antibiotica è d'obbligo, meglio se guidata dall'antibiogramma.

Il disagio dovuto al naturale formarsi di croste ematiche nei 10-15 giorni seguenti alla rimozione dei tamponi potrà essere attenuato con l'instillazione nelle cavità nasali di gocce oleose, mentre 2 settimane dopo l'intervento si potranno effettuare alcune piccole manovre chirurgiche supplementari per rimuovere residui di mucosa di aspetto polipoide, o per prevenire l'eventuale formazione di sinechie tra turbinati e setto.

3. *Etmoidectomia per via esterna.* – L'accesso all'etmoide per via esterna viene preceduto da un'incisione

A a c D

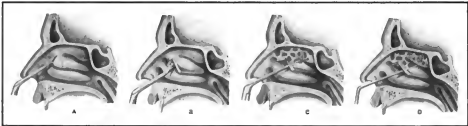



Fig. 33. Etmoidectomia per via nasale. Per la spiegazione, v. testo. (*Da T. Marullo*).

Digitized by Google

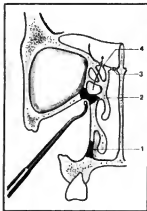



Fig. 34. Intervento di Pietrantoni-De Lima. 1) Controapertura nasale; 2) accesso all'etmoide attraverso l'angolo superomediale del seno mascellare; 3) la lamina cribrosa è situata in un piano più mediale rispetto a quello del cornetto medio che viene conservato; 4) orifizio di sbocco sinusale del canale nasofrontale. (*Da Aubry, modificata e ridisegnata*).

naturale deve essere sempre evitato, poiché questa manovra causa danno irreversibile alla mucosa del dotto con frequente esito in stenosi.

Trapanazione del seno frontale. – In presenza di una patologia sospetta del seno frontale, e comunque nei casi in cui è richiesta una biopsia o un drenaggio, può essere sufficiente ricorrere a una semplice apertura esplorativa del seno, effettuata attraverso la porzione anteromediale del suo pavimento.

L'intervento, che può anche essere eseguito ambulatoriamente e in anestesia locale, inizia con un'incisione orizzontale sulla cute della parete superomediale dell'orbita, ca. 1/2 cm al di sotto del sopracciglio. Se al momento dell'apertura si reperta liquido infetto, la breccia ossea effettuata sul pavimento viene mantenuta beante per mezzo di un drenaggio; in tal modo possono essere effettuati dei lavaggi quotidiani con soluzione fisiologica eventualmente contenente gli antibiotici indicati dall'antibiogramma effettuato sul liquido prelevato.

Per tutta la durata del trattamento il paziente viene tenuto sotto copertura antibiotica per via generale.

Quando, dall'aspetto del liquido di lavaggio, si è sicuri

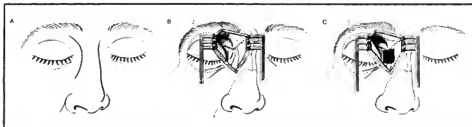



Fig. 35. Accesso all'etmoide per via esterna. *A*) Linea di incisione cutanea. *B*) Si può riconoscere: in alto, il pavimento del seno frontale e l'angolo superoesterno dell'orbita; in basso, la cresta lacrimale; al centro, le suture frontonasale (limite superiore della trapanazione) e frontomascellare; medialmente l'osso proprio del n.; lateralmente, la parete orbitaria papiracea dell'etmoide. *C*) Apertura dell'etmoide. (*Da Aubry, modificata e ridisegnata*).

cutanea curvilinea, di 2-3 cm di lunghezza, effettuata con direzione verticale tra il dorso nasale e l'angolo interno dell'occhio (fig. 35, *A*).

Dopo aver separato i piani sottocutanei e aver cauterizzato i vasi sanguigni, si scolla il periostio sottostante avendo cura di divaricare delicatamente il sacco lacrimale.

Dopo aver individuato i vari piani ossei presenti in questa area (fig. 35, *B*), si procede all'asportazione della lamina papiracea e quindi delle cellule etmoidali situate medialmente a essa, fino a identificare il setto nasale (fig. 35, *C*).

Questa tecnica offre una visibilità sicuramente migliore rispetto alla precedente; è particolarmente indicata in presenza di neoformazioni benigne o maligne, di mucocele o di flogosi etmoidali croniche.

Interventi sul seno frontale

È importante ricordare, anzitutto, come molte manifestazioni patologiche di questo seno possano trarre beneficio da una corretta e paziente terapia medica basata su farmaci decongestionanti la mucosa nasale, e come spesso le flogosi croniche del seno frontale possano trarre benefici dagli svuotamenti etmoidali.

Il *cateterismo del seno frontale* attraverso il suo ostio

dell'avvenuta guarigione si pratica un lavaggio con soluzione fisiologica contenente del blu di metilene; l'immediata fuoriuscita del liquido colorato nella fossa nasale corrispondente testimonia l'avvenuto ripristino funzionale anche del dotto nasofrontale. Le flogosi croniche del seno frontale complicate da crisi dolorose o da fistole cutanee, il mucocele, l'osteomielite del seno, le neoplasie benigne e maligne richiedono un trattamento chirurgico diverso da quello descritto precedentemente. A tal scopo sono state proposte numerose tecniche il cui impiego può essere più o meno indicato a seconda delle varie condizioni patologiche.

L'*intervento di Ogston-Luc* (fig. 36) consiste nell'apertura del seno frontale in corrispondenza della sua parete anteriore, attraverso un'incisione cutanea estesa dalla metà mediale del sopracciglio fino alla radice del n. e nell'asportazione radicale della mucosa onde ristabilire una sicura pervietà del canale infundibolare, che viene ampliato a spese delle cellule etmoidali.

In caso di recidiva si può procedere a interventi di *osteoplastica monolaterale* o *bilaterale* del seno. Si pratica un'incisione lungo tutto il sopracciglio; quindi, dopo aver scollato la cute della fronte verso l'alto, si incide il periostio dell'osso frontale lungo il profilo dell'apertura ossea, che verrà praticata tenendo conto delle informazioni

Digitized by Google

Fig. 36. Intervento sul seno frontale secondo Ogston-Luc. Per la descrizione, cfr. testo delle coll. 50 e 51. (*Da T. Marullo*).

desunte dall'esame radiologico. Lo sportello osseo viene praticato in modo da avere una «cerniera» in basso lungo la linea sopraorbitaria.

Una volta aperto il seno, e dopo avere asportato tutta la mucosa, si oblitera la cavità con tessuto adiposo prelevato dalla parete addominale. Al fine di consentire una precoce vascolarizzazione di questo innesto adiposo, dovrà essere asportata la corticale interna dello sportello osseo.

L'obliterazione del seno frontale previene la recidiva del processo flogistico, il cui verificarsi è quasi sempre legato a una cattiva funzionalità del dotto nasofrontale.

In presenza di un interessamento contemporaneo dei due seni frontali si potrà praticare un'incisione coronale 1 o 2 cm posteriormente alla linea d'inserzione dei capelli, o un'incisione ad ali di gabbiano lungo le due sopracciglia, procedendo nei due seni come già descritto.

Con questa tecnica, Montgomery, su 208 casi di flogosi croniche, segnala il 93% di successo a distanza di 8 anni dall'intervento.

Interventi sul seno mascellare

La chirurgia di questa cavità paranasale prevede, come per gli altri seni, interventi limitati e interventi radicali.

Dobbiamo precisare, anzitutto, che le manovre compiute sull'ostio del seno, da molti suggerite, devono essere evitate poiché danneggiano irreparabilmente la vitalità del seno, che, come è noto, è strettamente legata alla funzionalità di questa zona.

L'*antrostomia*, o *puntura esplorativa*, la cui esecuzione è stata descritta nel capitolo della semeiotica dei s. p., offre buone possibilità di successo terapeutico nei casi di flogosi non complicata del seno mascellare.

Poiché è noto che le stomie di piccole dimensioni tendono a chiudersi rapidamente, ricordiamo che è buona norma creare una comunicazione nasosinusale ampia affinché il drenaggio del seno venga assicurato per un tempo sufficientemente lungo per una guarigione completa.

Lo svuotamento mascellare, o *intervento di Caldwell-Luc* (fig. 37), costituisce la soluzione terapeutica più efficace: nei casi di flogosi croniche ribelli alla terapia medica; nelle flogosi croniche in cui l'antrostomia si sia rivelata insufficiente; nelle sinusiti vegetanti; nelle flogosi complicate da necrosi o da osteomielite e nelle sinusiti odontogene.

L'intervento può essere compiuto, sia in anestesia generale, sia in anestesia locale: in questo ultimo caso, dopo aver anestetizzato la mucosa nasale e gengivale con strisce di garza imbevute di anestetico locale, si infiltra con soluzione anestetica contenente un vasocostrittore il solco gengivobuccale, fino a giungere in prossimità del nervo sottorbitario.

Si pratica, quindi, un'incisione della mucosa gengivobuccale un poco superiormente alla radice dei denti, estesa dall'incisivo laterale fino al II molare.

Una volta inciso e scollato il periostio in corrispondenza della fossetta canina, si pratica con la sgorbia una breccia ossea, tenendo conto che in questa zona l'osso è di solito particolarmente cedevole; nei casi in cui sia presente una certa resistenza può essere necessario ricorrere a un trapano.

La breccia ossea deve essere ampliata fino a consentire una buona visione della cavità sinusale; si procede, quindi, ad asportare la mucosa del seno o le formazioni patologiche in esso contenute, servendosi di un cucchiaio per mucosa e di pinze di Weil.

Una volta terminato questo tempo, si pratica un'apertura ampia sulla parete mediale del seno a livello del pavimento nasale; la cavità nasale e sinusale vengono quindi tamponate con garza.

L'incisione della mucosa geniena non richiede necessariamente una sutura, poiché la cicatrizzazione della ferita avviene egualmente anche in assenza di essa.

I tamponi vengono rimossi in 4-5ª giornata; tuttavia, se l'edema del volto è cospicuo, potranno essere rimossi parzialmente già dopo le prime 24 h.

La copertura antibiotica per via generale è d'obbligo e

Fig. 37. Intervento sul seno mascellare secondo Caldwell-Luc. Per la descrizione, cfr. testo della col. 52.

Digitized by Google

può essere iniziata anehe alcuni giorni prima dell'intervento.

Interventi sul seno sfenoidale

Poiehé è raro ehe si abbia la necessità d'intervenire isolatamente sul seno sfenoidale, le tecniche ehirurgiche per l'aggressione di questo seno sono spesso modificazioni di altri interventi; nel corso di una operazione di Caldwell-Lue, dopo aver aperto il seno mascellare e l'etmoide, è possibile raggiungere la parete anteriore del seno sfenoidale. L'aggressione può avvenire anche per via nasale con le modalità già illustrate nel paragrafo dedicato alla chirurgia dell'etmoide.

Quando le condizioni patologiche richiedono di intervenire solo sul seno sfenoidale, si potrà seguire la tecnica intranasale di Hirsch-Segura (fig. 38): questa prevede lo scollamento delle mucose del setto nasale fino al rostro vomeriano, e quindi l'apertura della parete anteriore del seno per consentire l'accesso alla cavità sinusale.

Trattamento chirurgico dei tumori maligni del seno mascellare

I migliori risultati a distanza si ottengono nei casi di neo-

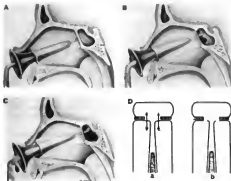



Fig. 38. Intervento sui seni sfenoidali per via transettale secondo Hirsch-Segura: inizia come per una normale resezione sottomucosa del setto nasale però fino al rostro sfenoidale, continua con lo scollamento della mucosa della faccia anteriore dello sfenoide dei due lati (*A*) e con la demolizione dell'osso circostante il rostro a mezzo della sgorbia di Segura e di pinze ossivore a branca lunga (*B*). Si cercherà quindi di estendere verso il basso la breccia praticata e si asporteranno con il lungo cucchiaio di Segura — prudentemente usato — le manifestazioni della flogosi della mucosa (*C*). Alla fine dell'intervento il drenaggio e l'aerazione dei seni sono largamente assicurati nella fossa nasale con l'incisione della mucosa nasale nella corrispondenza della breccia ossea (*D*). (*Da T. Marullo*).

TAB. I. CLASSIFICAZIONE TNM DEL CANCRO DEL SENO MASCELLARE

(A.J.C., 1978*)

Tumore primitivo (T)

TX	tumore non accertato
T0	tumore primitivo non dimostrabile
T1	tumore confinato alla mucosa antrale dell'infrastruttura senza usura o distruzione ossea
T2	tumore confinato alla mucosa della sovrastruttura o con distruzione delle pareti ossee mediale o inferiore
T3	tumore più esteso che invade o la cute della guancia, o l'orbita, o le cellule etmoidali anteriori o il muscolo pterigoideo
T4	tumore massivo con invasione della lamina cribrosa, della parte posteriore dell'etmoide, dello sfenoide, della rinofaringe, delle lamine pterigoidee, o della base del cranio

Coinvolgimento linfonodale (N)

NX	linfonodi non valutabili
N0	linfonodi clinicamente negativi
N1	linfonodo singolo omolaterale clinicamente positivo con diametro ≤ 3 cm
N2	linfonodo singolo omolaterale clinicamente positivo con diametro maggiore di 3 cm ma minore di 6 cm
N2a	linfonodo singolo omolaterale clinicamente positivo con diametro maggiore di 3 cm ma minore di 6 cm
N2b	linfonodi multipli omolaterali clinicamente positivi, nessuno dei quali con diametro maggiore di 6 cm
N3	linfonodo (o linfonodi) omolaterale massivo, linfonodi bilaterali, o linfonodo (o linfonodi) controlaterale
N3a	linfonodi omolaterali clinicamente positivi, di cui uno maggiore di 6 cm
N3b	linfonodi bilaterali clinicamente positivi (in questo caso, ciascun lato del collo deve essere classificato separatamente: ad es., N3b; a destra, N2a; a sinistra, N1)
N3c	linfonodo (o linfonodi) clinicamente positivi solo controlaterali

Metastasi a distanza (M)

MX	non accertate
M0	nessuna evidenza di metastasi a distanza
M1	presenza di metastasi a distanza

Stadio

Stadio I	T1 N0 M0
Stadio II	T2 N0 M0
Stadio III	T3 N0 M0
	T1 o T2 o T3 con N1 M0
Stadio IV	T4 N0 M0 o T4 N1 M0
	qualsiasi T con N2 o N3 e con M0
	qualsiasi T con qualsiasi N e con M1

* Adattato da American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting

plasie confinate nell'infrastruttura o all'interno della cavità mascellare; minori percentuali di guarigione hanno le forme estese all'etmoide anteriore, quelle che interessano il pavimento orbitario e le forme a estrinsecazione cutanea. Le neoplasie ehe invadono la fossa pterigomascellare, il seno sfenoidale, il seno frontale o le cellule etmoidali posteriori hanno prognosi infausta. Nei casi in cui il tumore si presenta molto esteso già al momento della diagnosi, molti AA. preferiscono far precedere all'intervento chirurgico un ciclo di radioterapia: trattandosi, infatti, di tessuti prevalentemente ossei, le radiazioni non causano quello sconvolgimento ehe molti chirurghi indicano come una delle principali controindicazioni al trattamento radioterapico preoperatorio.

Tuttavia, l'irradiazione preoperatoria causa edema dei tessuti e flogosi batteriche dovute alla chiusura degli osti sinusali, rendendo così più difficile la valutazione radiografica degli effetti della radioterapia. È preferibile quindi, in linea di massima, far precedere l'intervento chirurgico a qualsiasi altro trattamento.

Il problema di più difficile soluzione rimane quello del tipo di chirurgia da effettuare, tenendo conto della topo-

Digitized by Google

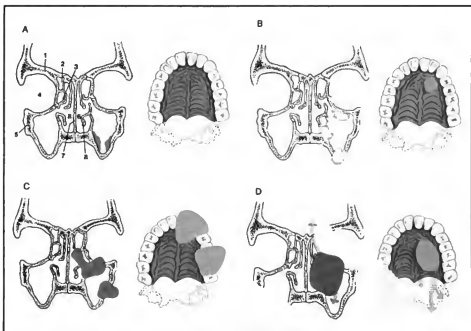



Fig. 39. Cancro del seno mascellare: *A*) T1; *B*) T2; *C*) T3; *D*) T4. 1) Osso frontale; 2 e 3) etmoide; 4) orbita; 5) osso mascellare; 6) fosse nasali; 7) vomere; 8) turbinato inferiore. Per l'interpretazione v. tab. I. (*Da Suen e Myeres, Cancer of the Head and Neck, modificata e ridisegnata*).

grafia dell'estensione tumorale; a tale proposito faremo riferimento alla classificazione TNM adottata dall'A.J.C. nel 1978, riportata nella tab. I.

I tumori T1 e T2 (fig. 39, *A*, *B*) possono essere trattati, sia con un intervento di resezione parziale dell'osso mascellare, soprattutto nelle localizzazioni alveolari, sia con un intervento di maxillectomia totale; molti AA. consigliano in ambedue i casi un ciclo di radioterapia postoperatoria.

I tumori T3 (fig. 39, *C*) devono essere trattati chirurgicamente con una maxillectomia totale cui deve essere associato lo svuotamento orbitario nelle forme che si estrinsecano in questa direzione.

In questi casi, e specie nelle forme ad estrinsecazione orbitaria o posteriore e nei tumori T4 (fig. 39, *D*), può essere consigliabile far precedere un ciclo radioterapico (6000 rad) per ridurre il volume della massa.

Quando la terapia radiante viene eseguita prima di quella chirurgica è bene, comunque, eseguire prima una ampia antrostomia al fine di facilitare l'evacuazione del materiale necrotico o ulcerato che si forma nella cavità sinusale per effetto dei raggi.

I tumori T4, spesso inoperabili, possono essere trattati chirurgicamente a solo scopo palliativo per ridurre la tensione sui tessuti circostanti.

Nei casi in cui siano presenti lesioni N1 o N2 verrà eseguito nel corso della stessa seduta operatoria lo svuotamento radicale del collo.

Intervento di maxillectomia parziale

Si esegue un'incisione paralateronasale dalla radice del n. (fig. 40) in prossimità dell'angolo interno dell'occhio lungo il solco nasogenieno, fino alla narice omolaterale.

Dopo aver scollato i piani cutanei e periostiali e dopo aver divaricato l'ala del naso verso l'alto, si procede alla fresatura della metà mediale della parete anteriore del seno mascellare e si abbatte la parete laterale della fossa nasale. Se il periostio appare coinvolto dal processo neoplastico, verrà asportato in blocco assieme all'osso mascellare. Nelle localizzazioni alveolari si prolunga l'incisione in basso fino a dividere il labbro superiore in due parti; quindi si incide la mucosa del palato in modo tale da consentire l'asportazione dell'osso alveolare interessato.

Gli interventi parziali come questo descritto hanno scarso impiego nella patologia neoplastica del seno mascellare per l'alta percentuale di recidive.

Intervento di maxillectomia totale

Prima dell'intervento deve essere effettuato uno studio accurato delle condizioni generali del paziente, sia per l'entità dell'operazione sia perché, per prevenire la perdita ematica, che in questa chirurgia è sempre cospicua, l'intervento viene spesso compiuto in ipotensione controllata; è comunque necessario provvedere a una scorta di 1500-2000 ml di sangue intero, che dovranno essere trasfusi durante e subito dopo l'operazione.

Digitized by Google

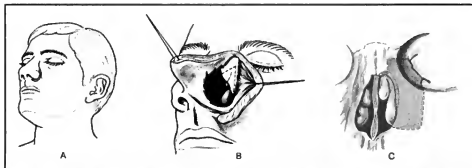



Fig. 40. Intervento di maxillectomia parziale. *A*) Incisione paralateronasale. *B*) Le linee tratteggiate indicano lo sportello osseo da eseguire prima di procedere al tempo successivo. *C*) In tratteggiato la parte di osso mascellare patologico da asportare. (*Da Suen e Myeres, Cancer of the Head and Neck, modificata e ridisegnata*).

Al paziente, inoltre, deve essere preventivamente richiesta l'autorizzazione all'asportazione del contenuto della cavità orbitaria, che potrà rendersi necessaria qualora, nel corso dell'intervento, si evidenzi un'estrinsecazione orbitaria non diagnosticata precedentemente.

Dopo aver suturato le due palpebre per prevenire l'ectropion e l'edema palpebrale postoperatori si esegue un'incisione cutanea identica a quella descritta per la maxillectomia parziale, procedendo più in basso fino a dividere il labbro superiore in due parti. Un'altra incisione parte dall'angolo interno dell'occhio e giunge fino all'angolo esterno parallelamente alla palpebra inferiore (fig. 41, *A*).

Il lembo cutaneo così delimitato viene scollato lateralmente assieme al periostio e al muscolo buccinatore, in modo da consentire una visione completa dell'osso mascellare. Nel cavo orale si eseguono due incisioni divergenti, una lungo il solco gengivobuccale e l'altra mediana, sul palato (fig. 41, *B*, *C*). L'osso mascellare viene separato dalle ossa facciali servendosi di un trapano o di una sega flessibile.

La prima disgiunzione viene effettuata in alto, nel punto in cui la branca montante del mascellare si articola con l'osso frontale; quindi si separa l'osso malare da quello mascellare; successivamente si separa il pavimento orbitario dal seno mascellare al di sopra del nervo sopraorbitario.

Dopo aver separato le due metà del palato duro si disinserisce posteriormente il seno mascellare dalle apofisi pterigoidee.

Una volta asportato il blocco osseo mascellare, nella cavità rimasta è possibile osservare direttamente le cellule etmoidali che verranno asportate, il seno sfenoidale e la rinofaringe.

Nei casi in cui sia necessario asportare anche la parete mascellare corrispondente al pavimento orbitario si dovrà provvedere a ricostruire un piano di sostegno per il globo oculare (fig. 42); a tale scopo si disseca il muscolo temporale dalla sua inserzione sull'apofisi coronoide e lo si porta in basso al di sotto del contenuto dell'orbita fino a suturarlo al periostio della parete interna dell'orbita stessa.

Prima di procedere alla plastica della cavità si esegue un'accurata emostasi e una minuziosa asportazione dei frammenti di mucosa per prevenire la formazione di gra-

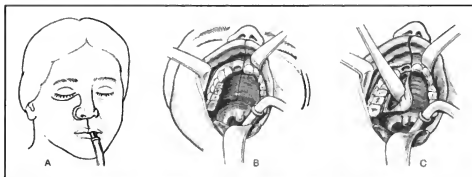



Fig. 41. Intervento di maxillectomia totale: tempi iniziali. *A*) Linee di incisione cutanea. *B*) Linee di incisione all'interno del cavo orale. *C*) Scollamento della mucosa del palato duro. (*Da Montgomery, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

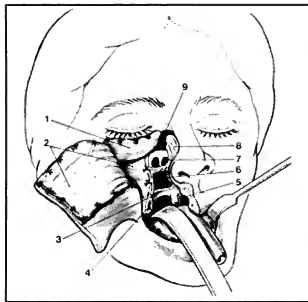



Fig. 42. Maxillectomia senza svuotamento orbitario. In un primo tempo, un innesto cutaneo (1) viene impiegato per ricoprire sia il pavimento osseo dell'orbita sia il periostio orbitale; in un tempo successivo, la retrazione di tale innesto fa da supporto al contenuto dell'orbita. Un secondo innesto cutaneo (2) viene suturato sul margine anterolaterale del seno sfenoidale e disteso sulla parte interna del lembo muscolocutaneo della faccia. 1 e 2) Innesti cutanei; 3) palato molle; 4) processo pterigoideo; 5) ugola; 6) rinofaringe; 7) seno sfenoidale; 8) setto nasale; 9) tetto dell'etmoide e lamina cribriforme. (*Da Montgomery, modificata e ridisegnata*).

nulazioni che potrebbero indurre a deduzioni cliniche errate nel corso dei successivi controlli clinici.

La cavità viene quindi tappezzata con un lembo dermico prelevato, ad es., da una delle due cosce, suturato con materiale riassorbibile; lo spazio rimasto vuoto viene zaffato con garza medicata per favorire l'emostasi e l'attecchimento dell'innesto dermico.

La parte inferiore della cavità, corrispondente al palato duro, viene chiuso con Sylastic ®.

Con questa medicazione il paziente è in grado di alimentarsi autonomamente già nelle 24-48 h che seguono l'intervento.

In un tempo successivo si procederà all'applicazione di una protesi ortodontica definitiva.

Interventi chirurgici sul setto nasale

Le deviazioni del setto nasale, qualunque sia la loro origine, costituiscono la patologia nasale che più frequentemente necessita di un trattamento chirurgico.

Nei casi in cui l'anomalia del setto si accompagna a una deformità di tutta la piramide nasale, in particolare nei casi in cui il paziente richiede un intervento di rinoplastica, le due operazioni verranno compiute contemporaneamente.

Prima di procedere alla descrizione dell'intervento è bene ricordare che esso non può essere compiuto nel corso di malattie infettive, nel corso di malattie infiammatorie delle cavità nasali, di qualsiasi natura esse siano, e in generale in presenza di condizioni scadute.

Compiuti questi accertamenti e quelli routinari di laboratorio, si procede all'intervento (fig. 43) che viene quasi sempre compiuto in anestesia locale: questa consiste nell'infiltrazione di anestetico nelle pareti del setto,

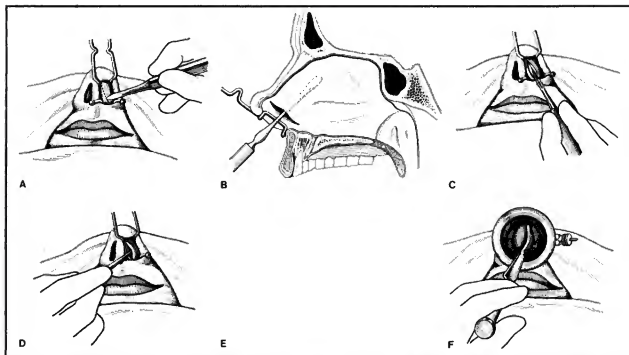



Fig. 43. Resezione sottomucosa del setto secondo Killian. *A*) Incisione della mucosa settale; *B*) scollamento della mucosa; *C*) incisione della cartilagine settale; *D*) scollamento mucopericondriale del lato opposto; *E*) resezione della parte deforme della cartilagine con il bisturi di Ballanger; *F*) resezione mediante sgorbia della spina nasale e della base del setto. (*Da Encyclopedie Médico-Chirurgicale Française, modificata e ridisegnata*).

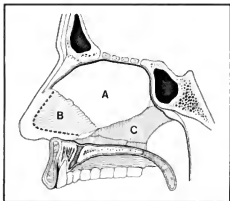



Fig. 44. Limite anteriore (*linea tratteggiata*) della resezione della cartilagine nell'operazione di Killian (v. fig. 43). A) Lamina quadrilatera dell'etmoide; B) zona di resezione senza pericolo; la parte posta in avanti della zona tratteggiata deve essere il più possibile rispettata; C) vomere. (*Da Encyclopédie Médico-Chirurgicale Française, modificata e ridisegnata*).

tra cartilagine e pericondrio, in maniera da facilitare il successivo reperimento dei piani di clivaggio.

Una volta effettuata l'anestesia è possibile esaminare più accuratamente le cavità nasali; si procede, quindi, all'incisione della mucosa che viene compiuta tra il bordo anteroinferiore del setto e la columella.

Dopo aver divaricato leggermente i due lembi mucosi si inizia a dissecare delicatamente i piani sottostanti fino al pericondrio; questo viene inciso e quindi scollato dal piano cartilagineo assieme al foglietto mucoso.

Questa fase dell'intervento è particolarmente delicata poiché il foglietto pericondriale è sottile e può essere difficile identificarlo; tuttavia la sensazione di cedevolezza, tipica di quando lo scollatore usato per questa manovra si trova nel giusto piano di clivaggio, costituisce una conferma sicura.

Lo scollamento procede in alto, in basso e posteriormente anche oltre il limite del piano cartilagineo tra osso e periostio, poiché non c'è soluzione di continuità tra pericondrio e periostio.

Dopo aver scollato il piano mucoso e pericondriale da un lato, partendo dalla zona della prima incisione praticata, si incide la cartilagine per raggiungere, e successivamente scollare, il piano cartilagineo da quello mucoso e pericondriale dall'altro lato.

In presenza di speroni ossei o di linee di fratture, dove la mucosa potrebbe essere rimasta compresa nella cartilagine, lo scollamento del foglietto mucopericondriale può essere impossibile senza effettuare lacerazioni. In queste zone lo scollamento deve essere evitato e si dovrà procedere come indicato più avanti.

Quando il setto osseo cartilagineo è stato ben scollato, si divaricano con uno speculo di Killian i due lembi mucopericondrali in modo da avere una visione perfetta della deviazione del setto.

Dopo aver inciso con un bisturi la cartilagine anteriormente alla zona deviata si continua l'incisione con il bisturi di Ballanger a lama mobile tutto intorno alla zona da asportare.

Le deviazioni ossee vengono asportate con pinze ossivore, e in basso, dove l'osso è particolarmente resistente, con sgorbia e martello.

È importante ricordare che deve essere sempre conservata una striscia di cartilagine superiore parallela al dorso nasale e in corrispondenza del sottosetto, poiché un difetto cartilagineo eccessivo in questi punti determina deformità del dorso o della punta (fig. 44).

In presenza di speroni, quando il piano di clivaggio condropericondriale è difficile da separare nei due lati, lo scollamento viene effettuato solo dalla parte convessa; ciò consente di rimuovere la parte di cartilagine in eccesso mediante una sezione verticale, lasciando *in situ* un piano di cartilagine e la mucosa controlaterale. In tal modo viene evitato il pericolo di una perforazione.

L'intervento termina con un tamponamento nasale anteriore, che potrà essere rimosso dopo 4 giorni.

Bibliografia

Baclesse F., *Ann. Otolaryngol.*, 1952, **69**, 465.
Becker W. *et al.*, *Atlante di otorinolaringologia e broncoesofagologia*, 1970, Minerva Medica, Torino.
Berendes J., Link R., Zollner F., *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in Praxis and Klinik*, 1977 e segg., Thieme, Stuttgart.
Courtade A., *Arch. Int. Laryngol.*, 1903, **320**, 884.
Crifò S., *Malattie del naso*, in Filipo D., *Otorinolaringoiatria*, 1, 1969, UTET, Torino.
Defares J. G., in *Handbook of Physiology*, Sect. 3. *Respiration*, 1, 1966, American Physiological Society, Washington, p. 649.
Dohlmann J., *Acta Physiol. Scand.*, 1956, **123** (Suppl.), 36.
Eckel W., Palm D., *Arch. Ohr. Nas. Kehlk. Heilk.*, 1959, **174**, 440.
Escat E., *Ann. Mal. Otolaringol.*, 1908, **2/34**, 207.
Friedmann I., *Proc. R. Soc. Med.*, 1964, **57**, 289.
Gray L. P., *J. Laryngol. Otol.*, 1967, **81**, 953.
Haas E., *Z. Laryngol. Rhinol.*, 1960, **39**, 22.
Heeiderks D. R., *Am. J. Med. Sci.*, 1927, **174**, 231.
Herberhold C., *Rhinology*, 1976, **14**, 109.
Kayser R., *Arch. Laryngol. Rhinol. (Berlin)*, 1895, **3**, 101.
Le Fort R., *Rev. Chir.*, 1900, **9**.
Marullo T., *Malattie dei seni paranasali*, in Filipo D., *Otorinolaringoiatria*, 1, 1969, UTET, Torino.
Monserrat-Viladiu J. M., *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Iber. Am.*, 1978, **V/5**, n. 5.
Montgomery W. W., *Surgery of the Upper Respiratory System*, 1971, Lea & Febiger, Philadelphia.
Morgan J. G., *Br. J. Ind. Med.*, 1958, **15**, 224.
Naumann H. H., *Mathemat. Naturwiss. Reihe*, 1959-60, **9**, 315.
Ogura J. M., *Ann. Otol. Laryngol.*, 1970, **79**, 494.
Ohngren L. G., *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, 1933, **19**, Suppl.
Pizzetti F., Guerrien Y. *et al.*, *Cah. Otorhinolaryngol.*, 1972, **7**, 627.
Proetz A. W., *Essays on the Applied Physiology of the Nose*, 1953, Annals Publ. Co., St. Louis.
Sakai S., Shigematzu Y. *et al.*, *Acta Otolaryngol.*, 1972, **76**, 123.
Sebileau P., *Ann. Mal. Oreil. Larinx, Pharinx*, 1906, **32**, 430.
Stoksted P., *Acta Otolaryngol.*, 1952, **44**, 175.
Suen J. Y., Myeres E. N. eds., *Cancer of the Head and Neck*, 1981, Churchill Livingstone, Edinburgh.
Tabb H. G., Barranco S. J., *Laryngoscope*, 1971, **81**, 818.
Taylor M., *Laryngoscope*, 1974, **84**, 612.
Taylor M., *Otolaryngol. Clin. North Am.*, 1973, **6**, 645.
Tremble G. E., *Laryngoscope*, 1948, **58**, 206.
Weiss J. A., *Laryngoscope*, 1960, **70**, 1351.
Zange J., Scholtz M. J., *Z. Laryngol. Rhinol.*, 1963, **42**, 613.

TOMMASO MARULLO E PAOLO BOLASCO

SINDROMI NASALI RIFLESSE

SOMMARIO

Le sindromi riflesse di origine nasale rappresentano un vasto e interessante capitolo della rinologia, i cui limiti

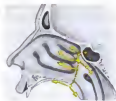
sindrome di Sluder

sindrome di Charlin

Fig. 45. Sindromi dolorose sfenopalatina di Sluder (*in alto*) e nasociliare di Charlin (*in basso*): schema dell'anatomia e del quadro sindromico; per la spiegazione, v. testo. (*Da Filipo*).

sfumano nel campo della neurologia da un lato, e in quello della medicina interna dall'altro. La mucosa nasale è ricchissima di terminazioni nervose di vario tipo, tra loro intimamente connesse, sia anatomicamente, sia funzionalmente, il cui insieme può essere definito come *sistema trigemino-simpatico-parasimpatico*.

Si può affermare, pertanto, che il ganglio sfenopalatino (di Meckel) è il centro coordinatore che assicura l'equilibrio tra il sistema simpatico e il sistema parasimpatico della faccia, e che rappresenta il punto di passaggio delle vie riflesse per i centri superiori (Aubry e Pialoux).

Per tale ragione, le fosse nasali rappresentano un territorio estremamente sensibile a ogni stimolo e il punto di partenza di una serie di riflessi che, attraverso il trigemino e le terminazioni vegetative, possono coinvolgere sia i nuclei dei nervi cranici (in particolare lo pneumogastrico), sia i centri vegetativi posti ai vari livelli encefalici, evocando disturbi neurofunzionali dei vari organi e apparati.

L'*innervazione della mucosa nasale* è molto complessa, ed è fornita da tre diversi sistemi: *il trigemino, il simpatico e il parasimpatico*.

I nervi della sensibilità generale derivano dalla I e II branca del trigemino. Il nervo nasale interno (ramo terminale della I branca) innerva la mucosa della parte anteriore del setto e quella della parete laterale della cavità nasale. Il nervo sfenopalatino (che deriva dalla branca mascellare) si distribuisce sulla mucosa del turbinato superiore e medio (ramo esterno) e sulla parte posteriore del setto (ramo interno). Dal nervo palatino anteriore si originano rami destinati al turbinato inferiore e dal nervo pterigopalatino le terminazioni destinate alla parte posterosuperiore della mucosa nasale e all'orifizio della tuba.

Le fibre simpatiche che si originano dal plesso carotideo giungono alla mucosa nasale, sia lungo l'arteria sfenopalatina, sia dal ganglio sfenopalatino (di Meekel) seguendo la distribuzione dei nervi sfenopalatini.

Le fibre parasimpatiche provengono dal ganglio genicolato, attraverso il nervo grande petroso superficiale, e dal glossofaringeo attraverso il nervo grande petroso profondo. Esse (ad azione prevalentemente vasodilatatoria e secretiva) hanno una stazione di connessioni sinaptiche nel ganglio sfenopalatino, che, per le fibre simpatiche, costituirebbe solo un punto di passaggio.

La ricchezza e la molteplicità delle connessioni nervose ricordate lasciano agevolmente comprendere come stimoli che agiscono sulla mucosa nasale possano evocare riflessi a carico dei più lontani organi.

Sindrome del ganglio sfenopalatino o sindrome di Sluder

La prima descrizione di questa sindrome risale al 1908, per opera di Sluder, che la indicò come *nevralgia del ganglio sfenopalatino*. Fondamentalmente, questa forma morbosa è caratterizzata da dolore, di solito violento e a crisi, a sede profonda, con epicentro alla radice del n. e irradiazione all'orbita, alla nuca, alla colonna cervicale e, talora, alla spalla, all'arto superiore. Aspetto caratteristico del fenomeno doloroso è quello di non avere una localizzazione sovrapponibile, come nella nevralgia trigeminale essenziale, alle zone della sensibilità del V paio. È accompagnato, inoltre, da idrorrea nasale, da sternuti, da improvvisa ostruzione nasale, da ipersecrezione lacrimale, con iperemia della congiuntiva e della faccia, particolarmente spiccata al lato da cui si irradia il dolore.

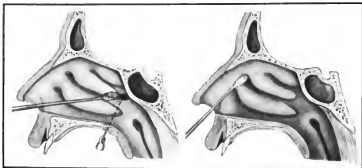
Dal punto di vista clinico (fig. 45, *in alto*) vengono descritti due aspetti di questa sindrome: *a*) una forma nella quale prevale la sintomatologia dolorosa, di tipo nevralgico (forma *nevralgica*); *b*) una forma, nella quale prevalgono manifestazioni vegetative, a caratteri vasomotorio e secretivo (forma *neurovegetativa*).

Il sesso femminile è il più colpito con un rapporto di 2 a 1 (Wolff), mentre l'età preferita è quella compresa tra il 4° e il 5° decennio di vita.

L'etiopatogenesi è ricondotta, secondo la primitiva ipotesi di Sluder, a una sofferenza del ganglio sfenopalatino e delle strutture nervose che ad esso fanno capo: la lesione del ganglio sarebbe dovuta a processi flogistici per contiguità, soprattutto dall'etmoide posteriore e dal seno sfenoidale. Per Knight la sindrome, almeno in qualche caso, sarebbe da ricondurre a un'infezione erpetica del ganglio di Meckel.

Altri AA. la considerano nel gruppo delle sindromi allergiche sottolineando la particolare reattività del terreno, prerogativa, per lo più, di soggetti neurolabili (Lunedei; Bombelli; Lugli; etc.).

Digitized by Google

Fig. 46. Cocainizzazione nelle sindromi dolorose stenopalatina di Sluder (*a sinistra*) e nasociliare di Charlin (*a destra*); per la spiegazione, v. testo. (*Da Filipo*).

Lewy ritiene che le irradiazioni dolorose verso l'orecchio e la nuca possano essere trasmesse sia dal nervo petroso superficiale che dal piccolo petroso profondo.

Secondo Vail, l'irritazione può verificarsi sia a carico del nervo vidiano che del ganglio sfenopalatino, essendo ambedue a contatto con lo sfenoide.

Oggi si tende a inquadrare la sindrome di Sluder nelle forme neurovascolari.

Si tratterebbe di una cefalea localizzata in punti precisi e accompagnata da fenomeni di vasodilatazione e di secrezione. In particolare, si dà importanza alla vasodilatazione dell'arteria mascellare interna che irrora il ganglio sfenopalatino.

La prognosi è in genere benigna, anche se la forma può durare per alcuni anni.

La *terapia* è orientata dalla concezione etiopatogenetica preminente, che ritiene il ganglio sfenopalatino responsabile della sindrome.

Essa si impernia, dunque, su diversi procedimenti di anestesia o di exeresi del ganglio sfenopalatino.

L'*anestesia* può essere ottenuta con applicazione locale, a livello della coda del turbinato medio, di liquido di Bonain (cocaina cloridrato, fenolo, mentolo in parti uguali) o mediante iniezione di anestetico per via transpalatina o per via endonasale (tecnica di Ramadier) (fig. 46, *a sinistra*).

La chirurgia della fossa pterigo-palatina per via transmascellare (Bouche e Fréche, 1976) o per via endonasale, che si pratica sotto controllo microscopico (microchirurgia), consente di agire sull'arteria mascellare interna, sul nervo vidiano, sul nervo e sul ganglio sfenopalatini.

Sindrome del nervo nasale o sindrome di Charlin

La sindrome del nervo nasale descritta da Charlin (fig. 45, *in basso*) nel 1931 è caratterizzata da tre gruppi di sintomi: *a*) il dolore, costantemente presente, che insorge spontaneamente o per stimolazione di particolari zone, caratterizzato da crisi spesso di lunga durata; esso viene descritto come urente o trafittivo e ha sede a livello della radice e dell'ala del n., dell'angolo interno dell'orbita e del sopracciglio; può essere provocato o accentuato dalla pressione esercitata nei punti ove il nervo nasale si fa superficiale: angolo interno dell'orbita, regione trocleare, lobulo del n.; esistono, inoltre, zone di scatenamento a livello della testa del turbinato inferiore e all'inizio del meato medio (Staffieri); *b*) i sintomi nasali sono essenzialmente rappresentati da idrorrea unilaterale, dal lato della crisi nevralgica, preceduta da sensazione di occlusione nasale e da crisi di sternuti; obiettivamente, si può rilevare una congestione della mucosa nasale a livello del turbinato medio e del turbinato inferiore; *c*) i sintomi a carico dell'occhio (*polarite anteriore*, secondo Charlin) sono rappresentati da lesioni infiammatorie del segmento anteriore dell'occhio, da cheratite, da irite o iridociclite lievi. Questi segni sono accompagnati, durante la crisi, da accentuata lacrimazione, da fotofobia e blefarospasmo.

Si ritiene oggi che l'etiopatogenesi di questa sindrome debba ricercarsi in diversi fattori, che si intrecciano in vario modo, fino a determinare la sofferenza del nervo nasale. Secondo Charlin tali fattori, agendo sulla mucosa nasale e su quella dell'etmoide anteriore, ne provocherebbero un marcato turgore, tale da comprimere il nervo nasale, specie in quel tratto ove esso decorre, assieme all'arteria etmoidale anteriore, nel suo canale osseo.

I fattori responsabili possono essere i più vari: rinite (François), sinusite acuta o cronica (Staffieri), deviazioni del setto, specie quelle alte e anteriori (Seidenari), etc. L'importanza di eventuali fattori esterni sarebbe limitata a quella di una concausa, determinante lo scatenamento delle crisi accessuali (Martinetti e Ficini).

Dal punto di vista terapeutico, una volta rimossi gli elementi causali di cui si è detto sopra, si devono sottolineare l'importanza dell'anestesia della mucosa della regione anteriore della fossa nasale (dal lato colpito; fig. 46, *a destra*) e il blocco anestetico del tronco del nervo nasale, che risulta quasi sempre efficace nel risolvere la crisi dolorosa e che porta alla remissione della sindrome.

Sindrome di Vail o nevralgia vidiana

Descritta nel 1932 ha molte analogie con la sindrome di Sluder, ed è dovuta, secondo l'A., a irritazione del nervo vidiano, nel decorso intracanalicolare, per processi flogistici di vicinanza o per altre cause. Il fatto che la distruzione del nervo vidiano o del ganglio sfenopalatino non sempre interrompa la sindrome, fa ritenere piuttosto (De Amicis) che la patogenesi sia correlata a una alterazione della vasomotilità nel territorio dell'arteria mascellare interna.

Altre sindromi nasali riflesse

Possiamo distinguere, secondo Kuttner, due gruppi fondamentali: *a*) le sindromi nelle quali l'effetto finale, di rilievo clinico, si attua nella mucosa nasale, sia che la stimolazione parta dal n. stesso, sia che parta da altri organi; *b*) quelle con punto di partenza nasale, che si ripercuotono su altri apparati.

Tra le prime possono essere inquadrate alcune forme di tipo vasomotorio come la corizza vasomotoria accessionale e l'idrorrea nasale.

Digitized by Google

Tra le seconde potremo elencare numerose forme a carico dei vari organi e apparati. Ci limiteremo a indicare solo le manifestazioni più note e importanti. A carico dell'apparato respiratorio sono descritte, oltre a crisi di tosse parossistica con punto di scatenamento nella mucosa nasale, lo spasmo della glottide, l'afonia spastica, l'asma bronchiale rinogeno. Per azione riflessa si possono determinare, a carico dell'apparato cardiovascolare, crisi di ipertensione, aritmie, extrasistoli, etc. L'occhio è frequentemente colpito: oltre alla lacrimazione e all'iperemia congiuntivale, si possono manifestare scotomi, ambliopia, astenopia, etc. Ronzii auricolari, acufeni, vertigini possono essere messi in rapporto a lesioni della vasomotilità dell'orecchio interno, consensuali all'ipereccitabilità neurovegetativa della mucosa nasale. Cefalea ed emicrania sono spesso conseguenza di tale ipereccitabilità, che scatena le crisi dolorose attraverso alterazioni dell'irrorazione sanguigna delle meningi (angiospasmo, vasodilatazione, edema).

La diagnosi etiologica di queste sindromi riflesse può essere formulata qualora esistano zone di iperestesia o lesioni organiche della mucosa nasale (deviazione del setto, polipi, iperplasie, etc.) ovviando alle quali si riesca a migliorare la sintomatologia o a guarirla.

Rinite vasomotoria

È caratterizzata da crisi di sternuti più o meno prolungate e violente, da rapida occlusione nasale, da abbondante secrezione di liquido sieroso dal n.

Alcuni AA. la includono in questo capitolo riferendola a patogenesi neurogena. Tuttavia, anche se i test allergometrici cutanei danno di regola risultato negativo, essa si avvale di terapia a base di farmaci antireattivi (v. RINITI).

Bibliografia

Bouche J., Frèche Ch., *La chirurgie de l'arrière-fond de la fosse pterygomaxillaire*, 1976, Arnette, Paris.
Cojazzi L., *Valsalva*, 1954, **30** (suppl.), 1.
Lunedei A., *Patologia del sistema neurovegetativo*, in Ceconi M., *Medicina interna*, V, 1940, Minerva Medica, Torino.
Martinetti R., Ficini M., *Sindromi nevralgiche del capo*, 1959, Vallardi, Milano.
Marullo T., *Malattie dei seni paranasali*, in Filipo D., *Otorinolaringoiatria*, I, 1969, UTET, Torino.
Mygind N., *Nasal Allergy*, 1978, Blackwell, Oxford.
Vinken P. J., Bruyn G. W., *Headaches and Cranial Neuralgies*, 1975, Elsevier, Amsterdam-New York.

VINCENZO RICCI E PAOLO SANTONI

NATALITÀ

F. *natalité*. - I. *natality*. - T. *Natalität*. - S. *natalidad*.

La natalità esprime il numero annuo di nati vivi per ogni 1000 abitanti. Essa viene anche indicata come quoziente generico o coefficiente di n. e viene generalmente espressa come il rapporto tra il numero di nati vivi verificatosi durante l'anno e la popolazione a metà d'anno, riportata a 1000:

$$\frac{\text{numero di nati vivi verificatosi durante l'anno}}{\text{popolazione a metà d'anno}} \times 1000$$

Questo rapporto non rappresenta una misura esatta della capacità riproduttiva di una popolazione, in quanto, nel suo calcolo, sono compresi abitanti nei quali non esiste tale capacità. A causa dell'influenza che su tale valore esercita la composizione per età e per sesso della popolazione in esame, questo coefficiente si deve applicare con una certa riserva negli studi comparativi di due o più popolazioni, che possono essere differenti nei riguardi delle dette caratteristiche. Invece, quando in una popolazione varia molto lentamente la sua composizione per età e per sesso, il detto coefficiente può indicare con sufficiente esattezza, quando è calcolato in anni successivi, l'evoluzione della n. in una stessa popolazione.

V. DEMOGRAFIA (IV, 2086); STATISTICA SANITARIA.

RED.

NATAMICINA

F. *natamycine*. - I. *natamycin*. - T. *Natamycin*. - S. *natamicina*.

La natamicina (pimaricina; N. R.: Natafucin; Pimafucin) è un antibiotico polienico, prodotto dalla crescita di *Streptomyces natalensis*. È fungostatica e fungicida, con uno spettro di attività più ampio rispetto a quello dell'anfotericina B (v. ANFOTERICINE).

Si presenta come una polvere cristallina bianca, inodore e insapore, debolmente solubile in acqua e in alcol, solubile in alcali e acidi diluiti. Stabile allo stato secco, in sospensione conserva la sua attività per più settimane, purché ben protetta dall'aria e dalla luce; agisce in un ambito di pH piuttosto ampio (5-9).

La n. non ha azione sui batteri, mentre ha un largo spettro antifungino. Le specie sensibili sono: *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans*, e, in misura minore, specie del genere *Trychophyton* e *Trichomonas vaginalis*. La concentrazione minima inibente varia da 1 a 25 μg/ml.

Somministrata per via orale è scarsamente assorbita e risulta irritante per la mucosa gastrica: vi possono essere nausea e inappetenza; non rara la diarrea.

È usata fondamentalmente come topico per il trattamento locale di candidosi, tricomoniasi, cheratiti fungine, sotto forma di crema (1-2%), sospensione (2,5-5%), ovuli vaginali (da 25 mg).

L'applicazione locale della n., a livello della cute e delle mucose, ha causato a volte irritazione.

La sospensione al 2,5% è talora usata per inalazione (aerosol) nel trattamento di infezioni respiratorie dovute a funghi e lieviti sensibili. È il farmaco di scelta nelle ulcere corneali da *Fusarium solani*.

Bibliografia

Goodman Gilman A., Goodman L. S., Gilman A. eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1980, 6 ed., Macmillan, New York, p. 984.
Martindale - The Extra Pharmacopoeia, 1977, 27 ed., Pharmaceutical Press, London, p. 648.

PIERO SERRA

NATIMORTALITÀ

F. *mortinatalité*. - I. *mortinatality*. - T. *Totgeborenwerden*. - S. *natimortalidad*.

La natimortalità, o mortalità fetale tardiva, esprime il rapporto fra i nati morti e il numero totale delle nascite (nati vivi + nati morti) ragguagliato a 1000:

$$\frac{\text{numero annuo di nati morti}}{\text{numero annuo di nascite (nati vivi + nati morti)}} \times 1000$$

Difficile e discussa è la definizione di *nato morto*: in Italia, quale nato morto è considerato il bambino partorito senza vita dopo il VI mese di gestazione e sono esclusi, quindi, i bambini che hanno respirato dopo l'atto

del parto, anche se morti prima della dichiarazione di nascita all'ufficiale di stato civile.

V. DEMOGRAFIA (IV, 2086); STATISTICA SANITARIA.

RED.

NAUSEA

F. *nausée*. - I. *nausea*. - T. *Übelkeit*. - S. *náusea*.

La *nausea* è una particolare esperienza psicofisica, sfuggente a una precisa definizione, che si manifesta con sensazione di disgusto per il cibo, alla quale si unisce quella di vomito imminente. Si accompagna, molto spesso, a senso di «pena epigastrica», a disturbi di tipo vasomotorio e ad alterazioni del sistema vegetativo, quali: pallore, astenia, sudorazione, bradicardia (talvolta tachicardia), ipotensione, lipotimia, scialorrea; possono associarsi anche vertigini e cefalea. Durante la n. si verificano anche fenomeni obiettivi a carico del canale gastroenterico, e principalmente: riduzione del tono e della peristalsi gastrica, aumento del tono del duodeno e del digiuno prossimale, con frequente reflusso di materiale duodenale nello stomaco.

La n. è frequentemente, ma non invariabilmente, seguita da vomito; parimenti, il vomito non è sempre preceduto da n., specie in assenza di ostruzione organica del piloro, o quando malattie intracraniche stimolino direttamente il centro del vomito (v. anche: VOMITO). Come il dolore, la n. rappresenta il segnale di uno stimolo nocivo presente nell'organismo e, quando sia seguita da vomito, può svolgere azione protettiva. Presumibilmente, la sensazione costituisce la presa di coscienza della stimolazione del centro del vomito, ma non è noto dove ciò si verifichi.

La n. e il vomito possono essere scatenati da disturbi emotivi, da modificazioni della pressione endocranica, da stimolazioni sgradevoli olfattorie, visive o gustative, da alterazioni funzionali o anatomiche degli organi toracici o addominali, da dolore violento, da farmaci o da stimolazione dell'apparato vestibolare. Gli impulsi che si originano nel modo suddescritto raggiungono il S.N.C. attraverso i nervi sensitivi. È probabile che le fibre midollari che si dirigono verso il centro del vomito presentino connessioni ascendenti con un'area corticale non ben precisata dove viene proiettata la sensazione della n., e che questa zona possa essere attivata prima che venga raggiunta la soglia di stimolazione del centro del vomito.

È possibile, infine, che in alcuni casi la n. costituisca esclusivamente un sintomo psicosomatico, il risultato, cioè, di un disturbo neuro-umorale, per altro non chiaramente identificato, conseguente a un'esperienza esclusivamente psicologica.

Una *classificazione* delle cause di n. è difficile, stante anche l'oscurità dei meccanismi patogenetici in molti stati morbosi. Ai fini clinici, risulta molto utile quella proposta da Horner e Wolf che distingue le cause di n. in: viscerali, cerebromidollari, tossiche, labirintiche, da stati carenziali e da allergia alimentare. Stanti gli stretti rapporti tra n. e vomito, nella stragrande maggioranza delle condizioni morbose che elencheremo questi due sintomi si osservano in sequenza (v. anche: VOMITO).

Cause viscerali. – L'apparato gastrointestinale è una delle fonti più comuni di n., specie in caso di malattie dello stomaco e dell'intestino tenue prossimale, ad es., nelle gastriti, nell'ulcera peptica, nell'ostruzione gastrointestinale e, in particolare, nel carcinoma gastrico, rispetto al quale può assumere la configurazione di sintomo iniziale. N., accompagnata o meno a vomito, è presente, inoltre, nel 90% dei pazienti con appendicite acuta, specie nelle forme clinicamente atipiche. Molto frequente è poi il sintomo nelle fasi iniziali dell'epatite virale, nelle colecistopatie, e nelle pancreatiti acute, nelle quali risulta essere il disturbo più comune dopo il dolore.

L'apparato cardiocircolatorio può dare origine a n. nel corso di varie condizioni morbose, in particolare nello scompenso cardiaco come conseguenza della congestione epatica e gastrointestinale, spesso in associazione agli effetti centrali e periferici di farmaci quali la digitale e la aminofillina, abitualmente prescritti in questo stato morboso.

La n. è, poi, un sintomo comune nella pielonefrite acuta e in corso di processi flogistici degli organi pelvici, specie se concomita ileo riflesso.

La genesi della n. (e del vomito) così frequente nel corso dei primi mesi di gravidanza non è stata ancora interamente chiarita. Tra i meccanismi proposti ricordiamo: ipereccitabilità dei centri nervosi da deplezione di carboidrati, da disidratazione, da avitaminosi, etc. Nell'ultimo trimestre di gravidanza la n. può far parte della sindrome eclamptica (v. anche: GRAVIDANZA).

Cause cerebromidollari. – Tra le malattie del sistema nervoso che possono dare n. si ricordano: la meningite, le cefalee vasomotorie e, soprattutto, i tumori della fossa cranica posteriore. In caso di ipertensione endocranica può però osservarsi vomito di tipo eiettivo non preceduto da n., legato, sembra, a stimolazione diretta del centro nervoso corrispondente.

Tra le cause psichiche sono da menzionare le emozioni e i dispiaceri che agiscono con intensità varia a seconda della sensibilità soggettiva. N. si può avere anche con la sola rappresentazione psichica e con il semplice ricordo di stimoli nauseosi in nevrotici o psicopatici, e in genere in soggetti particolarmente sensibili; essa può verificarsi, però, anche in individui del tutto normali. Frequente è la n. per *surmenage* fisico e mentale.

Cause tossiche. – Molti farmaci sono in grado di provocare n. (e vomito), sia per azione diretta sui centri nervosi, sia per azione irritante sulla mucosa gastrointestinale. Al primo gruppo appartengono la digitale, l'istamina, etc., e in particolare gli emetici, come l'apomorfina, che proprio per questa azione soddisfano al loro scopo farmacologico. Al secondo gruppo appartengono, invece, l'aminofillina, il salicilato, le tetracicline, i sulfamidici e il cloruro d'ammonio, per ricordare solo i più importanti. L'enterotossina stafilococcica, come pure altri tossici esogeni, possono provocare n., sia per azione diretta sulla mucosa gastrointestinale, sia dopo assorbimento, per azione centrale. Nel corso di alcuni stati morbosi, poi, si può avere accumulo di metaboliti normalmente presenti in quantità limitata, o abnormi, responsabili di n. con meccanismo spesso complesso. Tra questi ricordiamo: l'insufficienza epatica, l'uremia, la chetoacidosi diabetica, le crisi di ipertiroidismo e l'iperpotassiemia.

Cause labirintiche. – La n. è un sintomo estremamente comune in corso di affezioni labirintiche quali la sindrome di Ménière, l'otite media, tumori o disturbi vascolari dell'orecchio interno, e in corso di chinetosi. Gli impulsi che mediano il sintomo originano, principalmente, dalla macula otricolare e raggiungono i centri nervosi superiori attraverso i nuclei vestibolari e il cervelletto.

Stati carenziali. – Il digiuno prolungato, e l'avitaminosi frequentemente si associano a n. e vomito con meccanismi non sempre ben definiti, aggravando spesso la situazione clinica preesistente. Il sintomo è poi comune nel corso di insufficienza di alcune ghiandole endocrine, quali

Digitized by Google

la tiroide e la corteccia surrenale, come conseguenza degli squilibri metabolici che ne conseguono e dell'azione centrale di questi ultimi.

Allergia alimentare. — In caso di allergia nei confronti di un determinato alimento, si osserva costantemente n. seguita da vomito spesso grave e non preceduto da dolore, ogni volta che lo stesso alimento viene ingerito. Va rilevato che non esistono altri mezzi per stabilire l'esistenza di un'allergia alimentare se non quello di esporre il paziente all'alimento incriminato, e che non è necessario, ai fini diagnostici, il dato anamnestico di fenomeni allergici d'altro tipo.

La *terapia* della n. può essere etiologica o sintomatica. Quella etiologica conduce, ovviamente all'allontanamento della causa che ha provocato la n.

Gli antistaminici rappresentano tuttora i farmaci di prima scelta nella maggior parte delle forme di n. I composti più attivi sono rappresentati dalla meclozina, dalla ciclizina, dal dimenidrinato e dalla trimetobenzamide.

La metoclopramide possiede una buona azione antinausea legata alla sua azione principale, che consiste nell'aumentare la peristalsi gastrica e nel favorire lo svuotamento dello stomaco.

Le fenotiazine posseggono una spiccata azione antiemetica e vengono perciò utilizzate anche a scopo antinausea; le sostanze più attive sono rappresentate dalla promazina e dalla proclorperazina.

Viene impiegata attualmente, nei confronti della n., anche la sulpiride che possiede una pronta e rapida azione.

La piridossina (Vit. B_6) sembra possedere una lieve azione antinausea che può però potenziarsi se usata in associazione con altri farmaci.

V. anche: VOMITO.

Bibliografia

Horner J. L., Wolf S., in *Signs and Symptoms*, 1964, Lippincott, Philadelphia.
Roth J. L., in Bockus H. L., *Gastroenterology*, I, 1974, Saunders, Philadelphia.
Swanson D. W. *et al.*, *Mayo Clin. Proc.*, 1976, **51**, 257.
Truelove S. C., Reynell P. C., *Diseases of the Digestive System*, 1972, Blackwell, Oxford.
Zanussi C., *Terapia medica pratica*, 1980, UTET, Torino.

PIERO ROSSI E MARIA CRISTINA SCHMIDT

NAVALE IGIENE

F. *hygiène navale.* - I. *naval hygiene.* - T. *Navalhygiene.* - S. *higiene naval.*

SOMMARIO

Definizione

L'igiene navale è quella branca dell'igiene generale che studia i mezzi atti a salvaguardare la vita, la salute e il benessere delle collettività umane esposte ai fattori nocivi connessi alla navigazione marittima.

Regolazione della ventilazione, temperatura e umidità

Fondamentale ai fini igienici è lo studio del microclima navale, cioè delle varie condizioni fisiche, chimiche e biologiche esistenti nell'ambiente atmosferico interno della nave.

Tra i fattori fisici, il più importante è certamente rappresentato dalla temperatura ambientale le cui variazioni possono dipendere dalle più diverse cause: condizioni climatiche naturali, ventilazione, radiazioni solari, conduzione termica dell'aria e dell'acqua, diversità dei materiali di costruzione della nave, numero e ampiezza delle aperture esterne, calore prodotto dalle caldaie, forni, macchinari elettrici e, infine, calore disperso dagli organismi viventi. È noto, infatti, che l'organismo umano per i suoi fabbisogni metabolici produce e disperde calore, sia per sopperire alle sue funzioni organiche di base, che per svolgere qualunque attività lavorativa. D'altra parte, l'uomo si adatta all'ambiente in cui vive assicurando in forma primaria l'equilibrio termico del suo organismo.

Per la valutazione degli effetti della temperatura ambientale sull'organismo umano si misura, di solito, la temperatura cutanea alla fronte, mediante speciali termometri elettronici, rilevando nel contempo la frequenza delle pulsazioni cardiache dei soggetti che soggiornano nei vari ambienti della nave. Il benessere termico individuale corrisponde a una temperatura media cutanea sui 30 °C, con normale frequenza cardiaca; in genere, parallelamente alla temperatura corporea, aumenta anche la frequenza del polso.

È necessario inoltre valutare il moto dell'aria degli ambienti confinati per mezzo del catatermometro di Hill, integrando poi i dati ottenuti con il rilievo del calore radiante (dovuto all'energia media emessa da pareti, soffitto e pavimenti) per mezzo del globotermometro di Vernon. Riesce assai utile in pratica l'impiego di speciali carte o scale (dette anche *nomogrammi*) con cui si può rapidamente calcolare, sulla base di sperimentazioni condotte su vasta scala, quali sono le condizioni fisiche di temperatura, umidità e ventilazione atte ad assicurare il benessere termico nei vari ambienti confinati della nave.

Il più importante problema di i. n. rimane, però, quello relativo al sovraffollamento umano che causa una contaminazione chimica dell'aria ambientale consistente, principalmente, nella diminuzione dell'O_2 e nell'aumento del CO_2. La determinazione del CO_2 si rileva con il carboacidometro di Volpert che, con semplice e rapida metodica, consente di valutare i livelli di CO_2 nell'aria ambiente, indicando a fianco dei valori riportati sulla scala il corrispettivo grado di purezza o contaminazione dell'aria (*indice antracometrico*): 0,5 = aria buona; 0,7 = aria mediocre; 1 = aria cattiva; 2 = aria molto cattiva; 4 = aria pessima.

Dal suddetto indice è poi derivato il concetto del *cubo d'aria* all'1‰, corrispondente alla quantità di aria necessaria a una persona affinché non venga oltrepassata in 1 h la concentrazione dell'1‰ di CO_2.

Con il termine di *cubatura individuale* si usa invece indicare il volume di aria disponibile per ogni individuo in un dato ambiente. La legislazione igienico-sanitaria stabilisce un minimo di cubatura individuale per ogni singolo ambiente navale; a titolo indicativo va ricordato che per i dormitori equipaggio delle navi mercantili la cubatura individuale non deve essere inferiore ai 3 m^3.

Nella valutazione della purezza dell'aria bisogna inoltre tener conto che l'uomo, con la respirazione, oltre al CO_2, elimina anche minime quantità di idrogeno e di metano, mentre attraverso la cute vengono dispersi nell'ambiente vapori di sostanze organiche (acroleina, ac. butirrico, ac. lattico, ac. capronico, etc.), dette *antropotossine*, che contribuiscono a inquinare l'atmosfera degli ambienti confinati. Infine, va ricordato che l'aria di certi locali di

Digitized by Google

bordo (sale motori, cucine, servizi igienici) può alterarsi per l'emissione delle più varie sostanze chimiche da parte dei sistemi di riscaldamento e degli apparati di combustione.

La correzione del microclima navale, intesa ad annullare o neutralizzare le modificazioni abnormi prodotte dai fattori chimici, termici e igrometrici si basa, essenzialmente, sul ricambio dell'aria per mezzo della *ventilazione*. A seconda dei vari metodi impiegati possiamo avere: ventilazione *spontanea* quando gli ambienti della nave vengono messi in diretta comunicazione con l'atmosfera esterna mediante l'apertura di boccaporti, finestrini, oblò; ventilazione *agevolata* quando l'aria esterna entra nella nave attraverso speciali accorgimenti (trombe d'aria, maniche a vento, etc.) che, a seconda del loro orientamento rispetto al vento, possono immettere aria ossigenata negli ambienti, oppure, per aspirazione, estrarne aria viziata; ventilazione *forzata*, che è, invece, quella che si ottiene con l'uso di ventilatori elettrici, sia elicoidali che centrifughi.

Un sistema più moderno, il *thermotank*, a semplice o a doppio effetto, consente di estrarre l'aria viziata dalla nave, immettendovi aria fresca riscaldata o raffreddata a seconda della temperatura richiesta. Un ulteriore perfezionamento è quello dell'*aria controllata* che consente, oltre alla regolazione dello stato termico e igrometrico, anche l'eliminazione pressoché totale di ogni contaminazione pulviscolare e microbica.

I limiti termo-igrometrici consigliati durante la stagione invernale sono di 18-20 °C, con un'umidità relativa del 50-60%, mentre, nei periodi estivi, è consigliabile una temperatura inferiore di 6-8 °C a quella esterna, con grado igrometrico del 50-55%.

I problemi igienici relativi al microclima navale assumono maggiore rilievo e importanza per un particolare tipo di nave, il sommergibile, che possiede tre sole vie di comunicazione con l'ambiente esterno: un portello a prora, uno a poppa ed uno sulla torretta.

Quando il sommergibile è in navigazione di superficie, di regola rimane aperto solo il portello della torretta, mentre in navigazione a quota periscopica tutti i portelli vengono ermeticamente chiusi ed entra in funzione un apparato particolare, a forma di manichetta, detto *schnorkel*, che consente di aspirare l'aria direttamente dall'atmosfera. Allorché il sommergibile si immerge, esso diventa un locale ermeticamente chiuso, e da quel momento si verifica nel suo interno una progressiva diminuzione di O_2 e un contemporaneo aumento di CO_2 con una progressione talmente rapida da non consentire, senza i necessari ricambi d'aria, una immersione prolungata oltre i 20 min. Tale fondamentale problema è stato risolto con due diversi e indipendenti sistemi: il primo consta di speciali filtri costituiti da idrossidi alcalini (calce sodata, idrossido di sodio) che assorbono CO_2, impedendone la concentrazione nei locali oltre al limite consentito del 2‰. Allo stesso scopo sono stati impiegati anche filtri alla dietanolamina che possono essere periodicamente rigenerati consentendo una maggiore durata di immersione.

Oltre all'assorbimento di CO_2 è stato possibile, mediante opportuni accorgimenti, eliminare anche le antropotossine e i vapori e cattivi odori prodotti dalle caldaie, dai motori e dalle cucine.

Il secondo sistema, inteso a rifornire l'O_2 consumato nel sommergibile, è stato praticamente risolto con l'impiego di speciali bombole di acciaio contenenti O_2 compresso a 150 kg/cm²; l'O_2 dalle bombole, mediante appositi dosatori e distributori, viene erogato nei vari locali in rapporto proporzionale alla loro ampiezza e al numero delle persone presenti.

Per altri problemi igienici, particolare importanza rivestono nel sommergibile quelli relativi alla temperatura ed allo stato igrometrico. Nella navigazione in superficie le principali sorgenti di calore sono rappresentate dai motori termici, mentre, durante l'immersione, entrano in funzione i motori elettrici che hanno minore dispersione di calore. Lo stato igrometrico che si viene a creare, in misura assai elevata, all'interno del sommergibile è in gran parte dovuto al vapore acqueo prodotto con la respirazione e la sudorazione del personale. Per tali motivi si rende necessario un efficace condizionamento dell'aria, abbassando l'umidità relativa a livelli sopportabili per mezzo di speciali assorbitori, diminuendo nel contempo la temperatura dell'aria con adatti apparecchi refrigeranti.

Problemi igienici particolari delle navi a propulsione nucleare

Problemi igienici di natura del tutto particolare sono stati affrontati e risolti con la costruzione e l'impiego di navi a propulsione nucleare. La prima nave di questo tipo, il sommergibile *Nautilus*, varato negli U.S.A. nel 1954, ha riportato un tale successo operativo da indurre sia gli U.S.A. che molte altre nazioni (U.R.S.S., Gran Bretagna, Francia, Canada) a costruirne altri esemplari sia per la marina militare che per quella mercantile.

La caratteristica fondamentale di queste navi è quella di sfruttare l'energia prodotta dalla fissione nucleare di determinati isotopi dell'uranio o del plutonio attraverso una reazione a catena controllata. L'energia termica generata dal reattore nucleare e trasformata in energia meccanica consente a queste navi un'autonomia di crociera enormemente superiore a quella ottenuta con i motori tradizionali.

Nelle navi nucleari il rischio principale è certamente quello da radiazioni penetranti (neutroni, raggi γ) che si originano durante il funzionamento del reattore. La protezione contro le radiazioni è stata essenzialmente realizzata con l'impiego di speciali schermi di polietilene e di acqua, atti ad assorbire i neutroni, e di strati di piombo o di acciaio per neutralizzare i raggi γ.

Contro qualunque eventuale fuga di particelle radioattive nei locali della nave vengono appositamente impiegate speciali apparecchiature (*computer detector*) che mettono in funzione una serie di allarmi acustici e visivi allorché la radioattività di un dato ambiente della nave superi un determinato limite di tolleranza. Controlli radiometrici periodici vengono inoltre effettuati, a cura del personale specializzato di bordo, sui viveri e sull'acqua potabile; come pure vengono eseguiti periodicamente (almeno ogni 15 giorni) il controllo e la misurazione delle dosi individuali di radiazione assorbite dal personale mediante speciali dosimetri a pellicola fotografica. Con questi sistemi di protezione e di controllo, integrati da approfonditi esami clinici e specialistici, si è potuto assicurare la più assoluta prevenzione di ogni rischio radioattivo per tutto l'equipaggio anche per lunghi periodi di navigazione, essendo stato dimostrato un assorbimento di radiazioni minimo, e comunque di gran lunga inferiore a quello tollerabile e stabilito nella misura di 100 millirem alla settimana con un accumulo massimo di 5 rem l'anno.

Patologia navale

Profilassi delle malattie infettive e non infettive

In gran parte dei paesi marinari, compresa l'Italia, da oltre un trentennio si è giunti ad istituire una vera e pro-

Digitized by Google

pria legislazione sanitaria marittima al fine di emanare e fare applicare precise leggi e ordinanze igienico-sanitarie a tutela dei naviganti. È stato così possibile debellare radicalmente sia le malattie altamente contagiose ed epidemiche (peste, colera, vaiolo, febbre gialla, tifo esantematico) che le gravi disvitaminosi (scorbuto, beri-beri, emeralopia), vere e proprie calamità morbose che nei secoli scorsi avevano costituito le cause più frequenti di epidemie letali dei naviganti. Le attuali legislazioni sanitarie prescrivono, tra l'altro, e anzitutto, l'obbligo di sottoporre tutto il personale navigante a scrupolose visite mediche di selezione, corredate con schermografie, esami di laboratorio, indagini psicoattitudinali, al fine di assicurare la più completa idoneità alla navigazione dei marittimi.

Sono, inoltre, prescritte visite mediche di controllo, obbligo di vaccinazioni e rivaccinazioni periodiche contro le più comuni malattie infettive (febbre tifoide, paratifi, melitense, tetano) o contro altre malattie che, per talune navigazioni, possono comportare un dato rischio infettivo. L'obbligo della vaccinazione viene richiesto anche ai passeggeri che debbano recarsi in paesi ove siano segnalati focolai di malattie infettive altamente contagiose.

Tossinfezioni alimentari

Per quanto riguarda la patologia navale, è da rilevare che attualmente possono verificarsi a bordo delle navi casi di malattie infettive, importate da terra, ed episodi tossinfettivi, per lo più d'origine alimentare, originati a bordo. Le tossinfezioni alimentari possono esplodere, in forma talora grave e drammatica, in seguito all'ingestione collettiva di cibi o bevande contaminate da agenti microbici (salmonelle, shigelle, stafilococco, *Clostridium botulinum*, etc.).

Per la rapida individuazione dell'alimento inquinante occorre procedere a una immediata e approfondita inchiesta epidemiologica, tenendo presente che, mentre le tossinfezioni da salmonelle sono spesso in relazione al consumo di carni fresche inquinate, nelle infezioni da stafilococco gli alimenti responsabili vanno ricercati nella carne, nel pesce, nel latte, nei formaggi, nei dolci, nei gelati; e infine, nel botulismo, sono per lo più in causa gli alimenti conservati (carne insaccata, salmoni e storioni conservati, conserve vegetali).

Approvvigionamento idrico e alimentare

La particolare gravità dei suddetti episodi morbosi d'origine alimentare, sia per la severità del quadro patologico che per il numero dei soggetti colpiti, giustifica l'assoluta necessità di una costante e rigorosa applicazione delle norme di igiene alimentare a bordo delle navi, specialmente per quanto riguarda il rifornimento dell'acqua e degli alimenti, nonché la loro corretta conservazione in locali idonei e igienicamente controllati.

Il rifornimento dell'acqua potabile a bordo delle navi si effettua, usualmente, prelevando l'acqua corrente dalle condutture dell'acquedotto urbano direttamente dalla banchina, mediante apposite manichette, con il più rigoroso rispetto degli accorgimenti igienici atti a evitare ogni possibile inquinamento.

Un sistema di approvvigionamento più moderno, di massima garanzia e convenienza per le navi destinate a lunghe navigazioni, è quello della distillazione dell'acqua di mare con mezzi fisici e chimici. Nella marina militare italiana sono da tempo impiegati distillatori che sfruttano il vapore surriscaldato delle caldaie e possono produrre da 50 a 70 tonnellate di acqua distillata nelle 24 h.

L'acqua, comunque rifornita, viene conservata a bordo delle navi in appositi cassoni metallici, internamente cementati, intercomunicabili, e provvisti di raccordi e valvole che consentano, al bisogno, di effettuare periodiche disinfezioni.

Da questi primi depositi, l'acqua viene aspirata in casse sopraelevate che, per gravità, provvederanno a distribuirla a tutti i locali. Per maggiori garanzie igieniche sono prescritti controlli periodici dell'acqua di bordo, da effettuarsi, con appositi esami chimici e batteriologici, a cura dell'ufficio sanitario del porto, cui vanno inviati i campioni prelevati con scrupolosa tecnica da personale idoneo. In caso di giudizio negativo, occorre provvedere con la dovuta urgenza alla potabilizzazione dell'acqua di bordo mediante la clorazione, trattando l'acqua stessa con ipocloriti o meglio con cloramine (Euclorina®, Opiclorina®, Steridrolo®) nelle dovute proporzioni.

Dopo la clorazione, l'acqua potabilizzata va opportunamente trattata con sostanze neutralizzanti, a base di iposolfito di sodio, al fine di correggerne l'eventuale sapore sgradevole residuato.

La nave, oltre che dell'acqua, deve essere approvvigionata dei generi alimentari necessari per il tempo previsto di navigazione.

La conservazione dei viveri avviene nelle cambuse e nelle celle frigorifere che per legge debbono possedere determinati requisiti igienici. Lo scongelamento dei vari alimenti, e delle carni in modo speciale, deve essere effettuato in tempi idonei a consentire la più conveniente reidratazione ed il mantenimento dei caratteri organolettici dei cibi.

Per gli alimenti conservati in scatola (carni, tonno, alici, sgombri, pomodori, frutta sciroppata, etc.) bisogna sempre assicurarsi che le scatole non siano deteriorate per formazione di ruggine e che i fondi non presentino rigonfiamenti che possano far sospettare processi, anche iniziali, di putrefazione o di fermentazione alimentare.

Dopo l'apertura delle scatole occorre sempre accertarsi che l'aspetto, il colore, il sapore e gli altri caratteri organolettici corrispondano ai requisiti naturali e di appetibilità dei singoli alimenti. In tutti i casi sospetti è sempre consigliabile inviare i campioni alimentari sospetti d'inquinamento presso un laboratorio d'igiene per gli accertamenti necessari.

Eliminazione dei rifiuti

Un altro delicato ed importante problema igienico è quello rappresentato dall'allontanamento dei rifiuti solidi e liquidi dalle navi. Se la nave trovasi ancorata al porto è proibito lo scarico diretto dei rifiuti in mare, dovendosi invece procedere al versamento dei rifiuti in appositi natanti secondo le disposizioni igieniche portuali. Durante la navigazione, tutti i rifiuti solidi vengono raccolti in appositi bidoni che, appena riempiti, verranno direttamente scaricati in mare. Le acque bianche, di lavaggio e piovane, vengono convogliate in mare con apposite canalizzazioni. Per i liquami solidi e liquidi provenienti dai servizi igienici di bordo, il problema è invece più complesso. Il materiale espulso dalle latrine viene convogliato in fognature profonde (sentine), sottostanti la linea di galleggiamento della nave, e periodicamente espulso in mare con forti getti di acqua di mare mediante l'azione di speciali pompe a pressione.

Disinfezione e disinfestazione della nave

Le tecniche di disinfezione dei locali igienici e degli altri ambienti di bordo sono, in genere, le stesse adottate negli

Digitized by Google

ambienti a terra (creolina o sapocresoli al 5%, lisoformio in soluzione al 15%). Particolare importanza, ai fini igienici e di profilassi contro le malattie infettive, rivestono le operazioni di disinfestazione contro gli insetti ed altri animali nocivi che infestano la nave (mosche, zanzare, pulci, cimici, pidocchi, ragni, acari, zecche) e che possono costituire temibili serbatoi o veicoli di varie malattie infettive. Le tecniche, le apparecchiature e i prodotti impiegati per la disinfestazione (DDT, esaclorocicloesano, chlordane, parathion, malathion, etc.) non differiscono da quelli abitualmente usati negli ambienti terrestri.

La derattizzazione delle navi con ac. cianidrico (cianidrizzazione) è un'operazione igienica assai complessa che deve essere eseguita esclusivamente da particolari squadre di specialisti sotto il controllo di un igienista. La cianidrizzazione, che di norma si effettua solo periodicamente, può essere imposta obbligatoriamente in determinate circostanze epidemiologiche.

Oltre a quelli descritti, la nave presenta molti altri problemi igienici (illuminazione, rumori, etc.) che non differiscono da quelli esistenti nelle abitazioni e negli ambienti di lavoro.

V. anche: ABITAZIONE; ANTISETTICI E DISINFETTANTI; DISINFESTAZIONE; INSETTICIDI.

Bibliografia

Aliquò A., *Ann. Med. Nav.*, 1966, 4, 815.
Anderson W. R., Blair C., *Nautilus 90° North*, 1959, Holder & Stougton, London.
Bedford T., *Environmental Warmth and Its Measurements*, in *Med. Res. Council*, 1957.
Checcacci L., *Igiene e medicina preventiva*, 1972, Ambrosiana, Milano.
D'Arca Simonetti A., D'Arca S. U., *Argomenti d'igiene ambientale*, 1974, K Libreria, Roma.
Del Vecchio V., *La disinfezione con mezzi chimici*, 1973, Ed. Ist. d'Igiene, Univ. di Roma.
Manassai C., *Informatore Med.*, 1958, 13.
Mirra G., *Medicina navale*, 1961, Piccin, Padova.
Neil P. O., *Life*, 1958, Sept. 29.
Sulli E., *Riv. Med. Aeronaut. Spaz.*, 1978, 2, 48.

ANTONINO ALIQUÒ

NECATOR GENERE

Genere di Nematodi (v.) che comprende la specie *Necator americanus*, parassita importante per la patologia umana per essere uno degli agenti etiologici dell'anchilostomiasi (v.). Questo genere appartiene alla famiglia *Uncinariidae*, che, insieme alla famiglia *Ancylostomatidae* comprendente il genere *Ancylostoma*, fa parte della superfamiglia *Ancylostomatoidea* (ordine *Strongylida*, *phylum Nematoda*). I Nematodi del genere *Necator* sono piccoli vermi di forma cilindrica (ca. 1 cm di lunghezza) che nell'estremità cefalica, notevolmente ripiegata dorsalmente, presentano una capsula boccale relativamente piccola, provvista di due lamine taglienti di forma semilunare e, più in profondità nel faringe, di tre lancette, due lateroventrali ed una dorsale: tutte formazioni atte alla lacerazione dei tessuti. Tipica nel maschio, nell'estremità distale, è la borsa copulatrice: di forma simmetrica, è sostenuta da coste la cui disposizione ha importanza nella diagnostica delle diverse specie. Sempre nel maschio le due spicole sono fuse distalmente e manca il *gubernaculum*; nella femmina la vulva si apre anteriormente alla metà del corpo.

Il g. *N.* comprende specie parassite di primati e di suini. *N. americanus*, sebbene sia stato repertato anche in scimmie, rinoceronti e formichieri, è essenzialmente parassita dell'uomo. È diffuso principalmente nelle regioni tropicali e subtropicali dell'America, dell'Asia e dell'Africa, in Australia e nelle isole del Pacifico.

GIANFRANCO BORTOLETTI

NECROBIOSI LIPOIDICA

F. *nécrobiose lipoïdique*. - I. *lipoid-necrobiosis*. - T. *lipoide Nekrobiose*. - S. *necrobiosis lipoidea*.

Si è soliti distinguere due forme di necrobiosi lipoidica: quella accompagnata da diabete e quella *sine diabete*. Le forme cliniche associate al diabete sono definite secondo i diversi AA.: *dermatitis atrophicans lipoides diabetica* (Oppenheim); *necrobiosis lipoidica diabeticorum* (Urbach); *dyslipoïdose cutanée type Oppenheim-Urbach*; *necrobiosis lipoidica* (Pezzarossa). Le forme non associate a diabete sono dette: *granulomatosis disciformis chronica et progressiva* (Miescher e Leder); *granuloma di Miescher* (Montgomery).

La malattia è stata descritta per la prima volta da Oppenheim (1930) e, successivamente, da Urbach (1932): quest'ultimo A. ne ha codificato gli aspetti clinici e ha indicato la dermatosi con il nome che tuttora viene usato con maggior frequenza. Allo stato attuale delle conoscenze, vi è la tendenza a impiegare il nome di *necrobiosis lipoidica*, omettendo il termine *diabeticorum*, data la non costante presenza di diabete (Pezzarossa).

Etiologia

La n. l. colpisce con maggior frequenza il sesso femminile, fra il 3° e il 4° decennio di vita, sebbene siano descritti casi insorti in età giovanissima (De Panfilis) o, al contrario, in età senile. I rapporti tra n. l. e diabete mellito non sono stati ancora chiariti (Binazzi). La malattia si riscontra nello 0,3% dei diabetici; peraltro, il 25-40% dei soggetti affetti da n. l. non presenta un diabete manifesto. Un diabete conclamato compare, successivamente, nel 15% dei casi di n. l. inizialmente non accompagnata dal diabete. In molti casi *sine diabete* si rileva l'esistenza di familiarità diabetica, ovvero, se si eseguono le indagini appropriate (prove da carico di glicoso) si ottengono risultati che depongono per un diabete chimico o per un diabete latente. Al momento attuale, in attesa che siano meglio precisati i rapporti tra le due condizioni morbose, ci si deve tuttavia limitare a considerare la n. l. nulla più che un semplice *marker* della malattia diabetica (Gouterman e Sibrak).

Patogenesi

La responsabilità diretta delle alterazioni vascolari della rete capillare nella patogenesi della n. l. sembra accettata ormai da quasi tutti gli AA. che si sono occupati dell'argomento (Bauer e Levan; De Panfilis; Gotz; Knoth e Fuller; Rhodes). A questo proposito, tuttavia, si deve rilevare che non sempre i danni vascolari definiti con il termine di «microangiopatia diabetica» sono presenti nei casi di n. l. (Binazzi): se si ammette che la microangiopatia diabetica sia una complicanza del diabete di lunga durata, come spiegare la presenza di una n. l. in soggetti senza un diabete manifesto e nei quali manca altresì la microangiopatia? Studi più recenti sembrano affermare l'importanza degli immunocomplessi nella patogenesi del danno vascolare della n. l. (Nieboer e Kalsbeck; Ullman e Dahl).

Alla luce dell'obiettività clinica, si deve sempre ritenere valida l'ipotesi che attribuisce importanza alla deficitaria irrorazione vascolare dei distretti cutanei nei quali

Fig. 1. Aspetto clinico delle lesioni di n. l. agli arti inferiori.

abitualmente la malattia si localizza: estremità degli arti superiori o inferiori. A questa deficitaria irrorazione farebbe seguito la comparsa di fenomeni degenerativi o necrobiotici, con infarcimento lipidico a focolaio. Tale infarcimento lipidico, la cui origine sarebbe strettamente correlata alla sofferenza cellulare, secondaria, a sua volta, al danno vascolare, si inquadrerebbe nel complesso delle numerose alterazioni dismetaboliche degenerative riferibili alla microangiopatia diabetica. Quest'ultima, del resto, viene sempre più considerata espressione primaria della malattia, piuttosto che conseguenza della stessa (Romani). L'interpretazione patogenetica della n. l., d'altra parte, non può basarsi esclusivamente sulla presenza del danno vascolare: è noto, infatti, che la microangiopatia si rileva anche nella cute sana del diabetico, nella quale si riscontrano le medesime lesioni vascolari caratteristiche della n. l., senza, tuttavia, che a questo reperto si associ alcuna lesione necrobiotica del derma.

Sintomatologia

La n. l. si presenta, in genere, sotto forma di chiazze infiltrate, a limiti netti, con sede elettiva in corrispondenza degli arti superiori o inferiori (fig. 1), ma con possibili localizzazioni al tronco o al cuoio capelluto. Gli elementi, in numero da 1 a 4-5, non determinano alcun disturbo subiettivo. In genere, essi si presentano sotto forma di papule ovalari eritematose a contorni ben delimitati; in seguito, il centro delle lesioni assume un colore giallo-camoscio, mentre i bordi assumono un aspetto leggermente rilevato e violaceo. Le chiazze, con il tempo, si estendono lentamente e possono anche ulcerarsi; in altri casi, le lesioni vanno incontro a esito cicatriziale brunastro. L'evoluzione è lentissima. La malattia si può presentare sotto diverse forme cliniche; la più frequente varietà assume tutte le caratteristiche del granuloma anulare; fra le altre ricorderemo le forme *xantocromica*, *sifiloide* e quella a tipo di *dermite ocra nodulare*.

Istologia patologica

La lesione caratteristica ha sede nel derma profondo: la necrobiosi del collageno si manifesta come una zona rotondeggiante, omogenea, eosinofila, priva di nuclei, alla cui periferia si distingue un infiltrato infiammatorio con aspetto sarcoideo, ricco di linfociti, plasmacellule e istiociti, i quali assumono talora una disposizione a palizzata (fig. 2). Nel contesto dell'area necrobiotica, sono riscontrabili sostanze lipidiche sudanofile; è inoltre presente una positività alla leucinaminopeptidasi e alla fosfatasi alcalina; il reticolo argentofilo e le fibre elastiche mancano nel focolaio necrobiotico, e così pure i vasi, i quali sono disposti a circondare i focolai (De Panfilis). A carico delle arteriole dermiche, infine, si riscontra proliferazione dell'intima e, a volte, alterazioni a tipo obliterativo delle venule e delle arteriole.

Diagnosi

In presenza di diabete e sulla base di un quadro clinico tipico, la n. l. viene diagnosticata facilmente. Concorrono alla diagnosi la localizzazione acroposta, la cronicità, il sesso, l'età del soggetto, l'esame istologico. È impossibile, secondo Montgomery, la differenziazione clinica dal granuloma di Miescher: in quest'ultimo, oltre a mancare la malattia dismetabolica di base, avrebbero importanza le alterazioni granulomatose riscontrabili nello spessore delle pareti dei grossi vasi del derma profondo, prevalentemente costituite da cellule epitelioidi e giganti; mentre nel contesto del granuloma i lipidi sarebbero scarsamente rappresentati. Oggi si ritiene che non vi sia alcun elemento differenziale valido fra le due forme e che pertanto non sia giustificato continuare a parlare del granuloma di Miescher come di una entità clinica a sé stante. Ribuffo *et al.* hanno recentemente constatato la presenza di anticorpi anti-insulina nella n. l. *sine diabete*: questo dato, se confermato, sottolineerebbe l'esistenza di stretti rapporti fra le due malattie e, anzi, indicherebbe che è inutile tenerle divise. Allo scopo di rendere manifesto uno stato diabetico latente, in casi dubbi, è stata proposta l'effettuazione di un test al prednisone, seguito da curva glicemica da carico: quest'ultima avrebbe un comportamento «diabetico» in soggetti affetti da n. l. *sine diabete* (Hill *et al.*; Mobacken *et al.*), a ulteriore conferma dell'opportunità di tenere riunite le due forme.

Prognosi

Correggendo il diabete, le lesioni tendono a migliorare, andando così incontro a sclerosi di tipo cicatriziale; in molti casi, tuttavia, si assiste alla comparsa di nuovi elementi anche qualora la malattia di base venga adeguatamente trattata.

Nel 17% dei casi ca. si può avere una guarigione spontanea, anche se nel giro di molti anni.

Terapia

La terapia della n. l. deve, innanzi tutto, essere rivolta a correggere la condizione dismetabolica di base, qualora

Digitized by Google

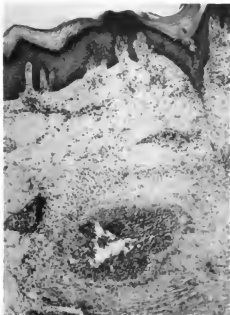



Fig. 2. Istopatologia della n. l. Si noti il tipico granuloma necrobiotico focale, a situazione dermica profonda, circondato da fibre collagene ialinizzate e da istiociti a palizzata.

questa esista. Degos consiglia iniezioni locali di insulina e trattamento prolungato con i principi «liporegolatori» del pancreas (Lipocaic®), olio iodato intramuscolo e Vit. C ad alte dosi. I migliori risultati, tuttavia, sono stati ottenuti con la terapia corticosteroidea, praticata sotto bendaggio occlusivo oppure mediante infiltrazione locale di triamcinolone acetonide, effettuata per mezzo di apposite siringhe definite *Port-o-Jet*. In taluni casi, peraltro, è stata segnalata atrofia in sede di iniezione.

Bibliografia

Bauer M., Levan N. E., *Br. J. Dermatol.*, 1970, **83**, 528.
Binazzi M., *G. Ital. Dermatol.*, 1976, **111**, 427.
Degos R., *Dermatologie*, 1956, Flammarion, Paris.
De Panfilis G., *G. Ital. Dermatol.-Minerva Dermatol.*, 1971, **112**, 350.
Gotz H., *Hautarzt*, 1956, **7**, 156.
Gouterman I. H., Sibrak L. A., *Cutis*, 1980, **25**, 45.
Hill D. M., Rhodes E. L. *et al.*, *Br. J. Dermatol.*, 1966, **78**, 332.
Knoth H., Futter H., *Arch. Dermatol. Syphil.*, 1955, **199**, 109.
Miescher G., Leder M., *Dermatologica*, 1948, **97**, 25.
Mobacken H., Gisslen H., Johannison G., *Acta Derm.-Venereol. (Stockh.)*, 1970, **50**, 440.
Montgomery H., *Dermatopathology*, 1967, Harmer & Row, New York, p. 382.
Nieboer C., Kalsbeck G. L., *Dermatologica*, 1979, **158**, 427.
Oppenheim M., *Z. Haut. Geschlkrkh.*, 1930, **32**, 179.
Pezzarossa G., *G. Ital. Dermatol.*, 1957, **98**, 129.
Ribuffo A., Costanzi G. *et al.*, *G. Ital. Dermatol.*, 1967, **108**, 187.
Rhodes E. L., *Br. J. Dermatol.*, 1966, **78**, 577.
Rnmani J. D., *Presse Méd.*, 1971, **79**, 1745.
Ullman S., Dahl M. V., *Arch. Dermatol.*, 1977, **113**, 1671.
Urbach E., *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1932, 315.

FULVIO ALLEGRA

NECROFILIA

F. *nécrophilie*. - I. *necrophilia*. - T. *Nekrophilie*. - S. *necrofilia*.

È una rara e grave anomalia della condotta sessuale, che consiste, nella sua forma più grave, nel soddisfacimento sessuale, eterofilo od omofilo, su cadaveri. Va da semplici atti osceni su cadaveri a congiungimenti, peraltro rari, con varie modalità e, in qualche caso, con mutilazioni della vittima. In questi casi, definiti *necrostupratio*, sono evidenti i punti di contatto con il sadismo.

Ne esiste una variante che ha per oggetto carogne di animali, e un'altra, più frequente della necrofilia vera e propria, che consiste nell'obbligare la partner sessuale (abitualmente mercenaria) ad assumere vesti e posizioni da cadavere, essendo questa l'unica modalità nella quale il soggetto può raggiungere la soddisfazione sessuale. A volte la n. è presente solo nelle fantasie di pazienti con altre anomalie sessuali.

Casi noti di tale anomalia sono stati descritti da vari AA. (von Kraft-Ebing; de River).

A volte la n. presenta punti di contatto con il feticismo, o per odori, o per parti del corpo, o per paramenti funebri, ed è, in certi casi, associata a forme di coprofilia.

Occasionalmente si può verificare l'accoppiamento con un cadavere, nel caso di vittima di violenza carnale uccisa nel corso della lotta per superarne la resistenza. Tali casi, però, non rappresentano vera n.

Il soggetto necrofilo, meno che per le forme più lievi, con forte componente feticistica, è sempre gravemente disturbato dal punto di vista psicologico. Spesso si tratta di gravi psicopatici sessuali, con frequente associazione di forme varie di debolezza mentale.

Una componente dinamica che si riscontra non infrequentemente è costituita dal fatto che il soggetto, fisicamente sgradevole, vede il cadavere come un oggetto sessuale dal quale non riceverà ripulse e ulteriori frustrazioni.

Alcune professioni (addetti ai cimiteri, preparatori di cadaveri, specie in paesi ove siano frequenti le pratiche dell'imbalsamazione o della cremazione) presentano, per ovvie maggiori opportunità, più alta incidenza di questa rara anomalia sessuale.

Sul terreno penale, i necrofili possono essere incriminati per «vilipendio di cadavere» (art. 410 c. p.), e a volte per «violazione di sepolcro» (art. 407 c. p.) e per «atti osceni» (art. 527 c. p.) se il fatto avviene in luogo pubblico o aperto al pubblico. Il necrofilo, peraltro, in particolari circostanze favorevoli, può continuare per anni la sua attività anomala senza essere scoperto.

Bibliografia

de River J. P., *The Sexual Criminal*, 1949, Blackwell, Oxford.
Friedman P., *Sexual Deviations*, in Arieti S., *American Handbook of Psychiatry*, 1, 1959, Basic Books, New York, chapt. 29.
Siracusa V., *Necrofilia*, in Florian E., Niceforo A., Pende N., *Dizionario di Criminologia*, vol. 2, 1943, Vallardi, Milano.
von Kraft-Ebing R., *Psychopathia Sexualis*, 1931, Schor, Milano.

FRANCO FERRACUTI

NECROSCOPIA FORENSE: V. ABORTO (I, 90); AUTOPSIA (II, 1645); CIMITERI E POLIZIA MORTUARIA (III, 2250); IDENTIFICAZIONE (VII, 1118); INFANTICIDIO (VII, 1766); TANATOLOGIA; TOSSICOLOGIA.

NECROSI: V. CELLULARE PATOLOGIA (III, 1426).

NECROSI CORTICALE SIMMETRICA DEI RENI: V. NEFROPATIE MEDICHE.

NECROSPERMIA

Sin.: tanatospermia. - F. *nécrospermie*. - I. *necrospermia*. - T. *Necrospermie*. - S. *necrospermia*.

Con tale termine si indica la presenza di spermatozoi morti nel liquido seminale. Va però ricordato che la prova ineonfutabile della mancanza di vitalità dello spermatozoo non può essere limitata alla ricerca della motilità degli spermatozoi stessi, ma deve essere confermata mediante il controllo della respirazione cellulare in apparecchio di Warburg. Infatti la cessazione della motilità degli spermatozoi non è prova inconfutabile della loro morte. Prima di poter parlare di necrospermia è necessario eseguire una prova di rianimazione (Kolliker, Gransow, Hirokawa, etc.). In realtà la n. vera è molto rara; si tratta, di solito, di una neerobiosi latente (morte apparente). C. A. Joël preferisce parlare in tal caso di acinesia degli spermatozoi.

V. anche: SPERMA; STERILITÀ.

AED.

NEFA (acidi grassi non esterificati): V. LIPEMIA (VIII, 2067).

NEFELOMETRIA: V. FOTOMETRIA (VI, 1938).

NEFRITI: V. NEFROPATIE MEDICHE.

NEFROBIOPSIA

F. *néphrobiopsie*. - I. *nephrobiopsy*. - T. *Nephrobiopsie*. - S. *nefrobiopsia*.

SOMMARIO

Premessa

Il termine *nefrobiopsia* è correntemente impiegato per indicare il prelievo bioptico di un frammento di tessuto renale per via transcutanea eseguito a scopo diagnostico e/o di ricerca.

Introdotta nell'uso clinico all'inizio degli anni '50 (Iversen e Brun, 1951), la pratica della n. transcutanea si è andata estendendo rapidamente tanto che già dieci anni dopo veniva tenuto un «CIBA Foundation Symposium on Renal Biopsy» (1961) nel corso del quale venivano riferiti i risultati di oltre 5000 n. eseguite in 15 centri nefrologici. Una così rapida diffusione della n. è stata resa possibile dalla relativa semplicità della sua esecuzione e dai rischi relativamente modesti che essa comporta, ma è soprattutto indice dell'importanza delle informazioni di ordine diagnostico, prognostico, terapeutico e conoscitivo che essa fornisce.

Nel 1971 Seymour e coll. affermavano che «il sempre crescente uso della n. nella diagnosi e nel trattamento di pazienti affetti da malattie renali ha rivoluzionato i nostri concetti di nefropatologia». Attualmente la n. costituisce un mezzo di indagine praticamente insostituibile che fa parte integrante della routine nefrologica. Alla luce di quanto sino ad oggi acquisito grazie a questa procedura, appare lecito affermare che essa ha reso possibili nuove e decisive conoscenze, non solo nel campo più strettamente nefrologico, ma anche in quelli ben più ampi dell'immunologia e dell'immunopatologia (Albini e coll., 1979).

Tecniche di esecuzione

Per la visualizzazione del rene oggetto della n. la tecnica più comunemente impiegata è quella urografica, oggi peraltro progressivamente sostituita dall'ecografia; per il prelievo bioptico si fa uso dell'ago di Franklin-Silverman, molto meno spesso dell'ago di Turkel (v. sotto).

In ogni soggetto da sottoporre a n. è opportuno accertare preventivamente la normalità del sistema emocoagulativo; ca. 1 h prima dell'esame si somministrano sedativi (morfina, benzodiazepine) in dosi variabili a seconda dell'età, dell'emotività, dello stato generale. Essendo essenziale una totale cooperazione del soggetto è particolarmente utile informarlo chiaramente sulle modalità dell'intervento, rassicurarlo per quanto attiene ai rischi e alla dolorosità dello stesso e ottenerne un motivato consenso anche ai fini medicolegali.

L'esatta localizzazione del rene prescelto per la n. può essere ottenuta mediante urografia. Per suo mezzo possono essere eseguite radiografie grazie alle quali si può tracciare sulla cute del dorso il contorno del polo inferiore del rene; alternativamente la n. può essere eseguita durante l'urografia direttamente sotto guida radioscopica. Negli ultimi anni la localizzazione del rene (e dell'ago bioptico) mediante ecografia (Spigos *et al.*, 1977) è andata sostituendo progressivamente l'urografia, rispetto alla quale presenta i notevoli vantaggi di non richiedere l'introduzione di mezzo di contrasto e di non sottoporre il soggetto a radiazioni nocive. Completamente caduta in disuso è la visualizzazione del rene mediante insufflazione gassosa retroperitoneale per via precoccigea (Fiaschi *et al.*, 1953).

La localizzazione del rene e la successiva n. vanno eseguite mantenendo il paziente in posizione prona con un cuscinetto posto sotto l'addome al fine di comprimere il rene contro i piani dorsali: in posizione, quindi, vicina alla superficie del dorso. L'ago da biopsia viene introdotto perpendicolarmente ai piani cutanei, dopo anestesia locale, in direzione del polo inferiore del rene, ponendo particolare attenzione a evitare l'ilo del viscere. Per prevenire lacerazioni del parenchima, l'ago va introdotto in apnea. In genere, nei neonati e nei bambini e in altre condizioni particolari, si preferisce ricorrere all'anestesia generale e regolare tramite essa gli atti respiratori. L'operatore esperto percepisce con facilità il passaggio dell'ago attraverso la fascia lombodorsale e la capsula renale e infine la sua penetrazione nel parenchima. Quest'ultima è anche indicata dalla comparsa di movimenti pendolari dell'impugnatura dell'ago, sincroni con quelli respiratori e inversi a quelli del diaframma. Alcuni operatori preferiscono accertare preliminarmente la posizione del rene per mezzo di un ago esplorativo, talvolta anche senza averlo visualizzato mediante urografia o ecografia; l'ago bioptico viene successivamente introdotto con la stessa direzione e alla profondità di quello esplorativo. Gli aghi più usati per la n. sono quello di Turkel (fig. 1) e quello di Franklin-Silverman (fig. 2),

Fig. 1. Ago di Turkel. *A destra*: particolare ingrandito della punta seghettata.

Digitized by Google

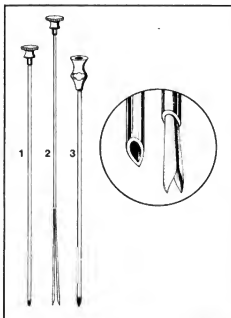



Fig. 2. Ago di Franklin-Silverman: 1) mandrino; 2) ago di Silverman; 3) ago-cannula a parete sottile. Nel cerchio si osservano le due valve scanalate dell'ago di Silverman inserito nell'ago-cannula.

quest'ultimo di gran lunga il più impiegato. L'ago di Turkel viene introdotto nel parenchima renale con movimento rotatorio, distaccando un minuscolo cilindro di tessuto che viene successivamente aspirato in una siringa a tenuta applicata all'ago. L'ago di Franklin-Silverman è

TAB. I. CONTROINDICAZIONI ALLA NEFROBIOPSIA TRANSCUTANEA

Assolute	
Mancata cooperazione del paziente	in questi casi si può ricorrere alla anestesia generale
Incapacità di mantenere l'apnea	
Incapacità di giacere in posizione prona	
Deficit coagulativi non correggibili	
Rene unico o unico rene funzionante o rene a ferro di cavallo	
Cisti o tumore renale	
Aneurisma arterovenoso	
Idronefrosi, pionefrosi	
Ematoma o ascesso perirenale	
Tubercolosi renale	
Relative	
Ipertensione arteriosa	
Uremia	
Arteriosclerosi grave	
Gravidanza	

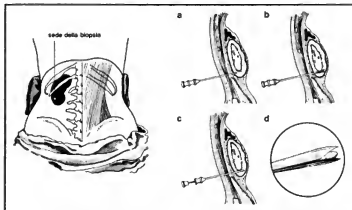
costituito da una parte esterna cilindrica che viene introdotta nel parenchima renale insieme ad un mandrino che fa corpo con essa. Il mandrino viene poi estratto e al suo posto si introduce un ago bivalve che, per scorrimento della parte esterna, serra e distacca il frammento di tessuto che viene a trovarsi nello spazio cavo delimitato dalle due valve (fig. 3). Di media, le dimensioni del frammento nefrobioptico sono di 1 × 10 mm. La n. può essere multipla: in tal caso viene ripetuta spostando di poco l'asse dell'ago.

Dopo l'esecuzione della n. il paziente viene mantenuto a riposo completo a letto con l'addome fasciato strettamente per almeno 24 h e le urine vanno controllate a ogni minzione per rilevare l'eventuale comparsa di micro- o macroematuria. Il trattamento coagulante e antibiotico è da alcuni consigliato sistematicamente, da altri solo su specifiche indicazioni.

Controindicazioni

Le controindicazioni alla n. sono di vario genere e grado (tab. I); le principali sono rappresentate dai deficit coagulativi. L'esame è da proscrivere quando i tempi di sanguinamento e/o di coagulazione sono nettamente alterati, quando l'attività protrombinica è inferiore al 50%,

Fig. 3. *A sinistra:* sede in cui va praticata la biopsia renale, vista con i suoi rapporti con le principali strutture anatomiche. *A destra*: principali momenti della tecnica della biopsia renale (visti in proiezione sagittale). *a*) Ago-cannula e mandrino in sede; *b*) si rimuove il mandrino e si inserisce l'ago di Franklin-Silverman per tutta la sua lunghezza nell'ago-cannula; *c*) si fa scorrere l'ago-cannula sull'ago di Franklin-Silverman con una rotazione di 360°; *d*) frammento bioptico nell'ago. (*Da Strauss-Welt, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

quando le piastrine sono inferiori a 60.000/mm³. L'ipertensione arteriosa è una controindicazione relativa; tuttavia si sconsiglia la n. quando la pressione arteriosa massima è superiore a 180 mmHg e la minima a 110 mmHg. È inoltre da tener presente che quando l'elasticità del tessuto renale sia notevolmente diminuita, come nelle malattie renali croniche sclerosanti, possono verificarsi emorragie postbioptiche anche con livelli pressori di poco aumentati. Lo stato di uremia o preuremico non costituisce di per sé una controindicazione assoluta alla n.; è tuttavia evidente che se tale stato è l'esito finale di una nefropatia cronica, l'utilità diagnostica, prognostica e terapeutica dell'esame si riduce notevolmente.

Complicazioni

Il buon esito di una n. è strettamente correlato all'esperienza dell'esecutore. I casi di morte a seguito di n. sono, comunque, ormai rarissimi. Rara è anche la formazione di fistole arterovenose (Lingerdh, 1971).

La n. non provoca in genere dolore profondo; quello dovuto all'attraversamento degli strati cutanei è eliminato dall'anestesia locale. La comparsa di dolore, specie se intenso, talvolta riferito all'epigastrio, può indicare che l'ago, per manovra inappropriata, ha raggiunto i tessuti sottoperitoneali o il peritoneo stesso.

L'ematuria microscopica è frequente nelle prime ore dopo la n., regredisce in genere spontaneamente entro 24 h e non richiede pertanto particolari provvedimenti. L'ematuria macroscopica è più rara (5% dei casi); può determinare la formazione di coaguli lungo le vie urinarie e dar luogo a dolori anche violenti tipo colica renale.

L'ematoma perirenale può, se notevole, costituire una complicazione pericolosa. Va trattato con applicazione locale di borse di ghiaccio e con la già descritta fasciatura a pressione dell'addome; può rendersi necessario ricorrere anche a trasfusioni e a terapia diretta a combattere lo shock. È consigliabile associare trattamento antibiotico al fine di prevenire infezioni perirenali, grave complicanza nella complicanza. Se pur raramente, l'ematoma perirenale può richiedere l'intervento chirurgico.

TAB. II. UTILITÀ DELLA NEFROBIOPSIA
(da Schreiner, modificata)

1. Diagnosi istologica esatta in un'ampia gamma di stati patologici: ad es., sindrome nefrosica, collagenopatie, etc.
2. Valutazione del contributo precipuo di ciascuna condizione morbosa in caso di nefropatia complessa: ad es. malattia di Kimmelstiel-Wilson, ipertensione e pielonefrite (spesso coesistenti).
3. Osservazione nel tempo del decorso di una nefropatia cronica.
4. Controllo della durata e del tipo di guarigione in caso di affezione morbosa reversibile.
5. Per una corretta impostazione terapeutica: ad es. in caso di ipertensione da pielonefrite, sindrome nefrosica, collagenopatie, lesioni renali associate a endocardite batterica subacuta.
6. Riconoscimento di stati morbosi in fase precoce non altrimenti diagnosticabili: ad es. sarcoidosi, nefrocalcinosi.
7. Per una precisa valutazione prognostica.
8. A fini di ricerca clinica, per studi di correlazione tra struttura e funzione, e per l'allestimento di nuove tecniche istochimiche.
9. A scopi di ricerca nel campo della microscopia elettronica, enzimologia e metabolismo cellulare, citologia sperimentale, immunofluorescenza.

Risultati

La n. fornisce indicazioni tanto più attendibili sulla natura, l'entità, lo stadio di una nefropatia quanto più questa è diffusa e uniforme. Infatti, il frammento bioptico contiene un numero limitato di componenti di nefroni in un'area limitata di tessuto renale: pertanto, in casi di nefropatia a carattere focale, o diffusa, ma con gradi variabili di interessamento da zona a zona, o addirittura da nefrone a nefrone, il campione di tessuto esaminato può non essere rappresentativo della reale situazione patologica renale. Va anche tenuto presente che lo studio completo di un frammento nefrobioptico comporta la sua divisione in più parti destinate a indagini diverse, come verrà descritto in seguito: pertanto il numero di strutture osservabili con le singole tecniche si riduce ulteriormente.

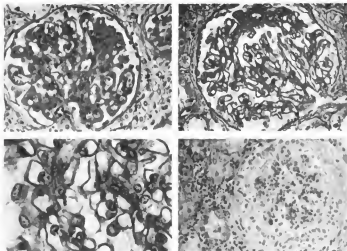
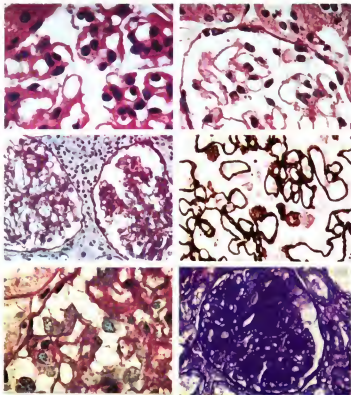



Fig. 4. Osservazioni al microscopio ottico di n. *In alto, a sinistra*: glomerulonefrite membranosa e scleroialinosi glomerulare e periglomerulare (colorazione Hotchkiss-McManus, 230 ×). *In alto, a destra*: glomerulonefrite membranosa diffusa (colorazione Hotchkiss-McManus, 250 ×). *In basso, a sinistra*: glomerulonefrite mista (membranosa e proliferativa). Le cellule epiteliali sono colorate in blu e la membrana basale in rosso (colorazione Ritter-Oleson, 640 ×). *In basso, a destra*: glomerulonefrite proliferativa subacuta extracapillare di Volhard e Fahr. Collasso glomerulare di tipo lobulare (colorazione ematossilina-eosina, 250 ×). (*Osservazione Andres*).

Digitized by Google

Fig. 5. Osservazioni al microscopio ottico di n. *In alto, a sinistra*: mixedema dell'adulto. Ispessimento membraooso di alcune anse capillari glomerulari (colorazione ematossilina-eosina, 640 ×). *In alto, a destra*: atrofia di anse capillari glomerulari in un caso di sindrome nefrosica con glomerulite membranosa cronica. Riduzione numerica delle cellule, assottigliamento della parete capillare, dilatazione aneurismatica delle anse (colorazione Hotchkiss-McManus, 500 ×). *Al centro, a sinistra*: fasi di passaggio dalla glomerulonefrite intercapillare alla glomerulonefrite lobulare (colorazione Ritter-Oleson, 240 ×). *Al centro, a destra*: glomerulonefrite membranosa cronica. Irregolare ispessimento della membrana basale dal lato epiteliale (colorazione argento-metenamina secondo Jones, 500 ×). *In basso, a sinistra*: glomerulonefrite mista con sindrome nefrosica (colorazione Ritter-Oleson, 640 ×). *In basso, a destra*: glomerulosclerosi diabetica: scleroialinosi glomerulare e periglomerulare (colorazione Hotchkiss-McManus, 280 ×). (*Osservazione Andres*).

Nella tab. II abbiamo elencato i principali vantaggi della n.

Metodiche di studio del tessuto renale

Subito dopo il prelievo, il tessuto renale ottenuto mediante n. viene diviso, in genere, in 3 parti. Ove possibile, conviene sezionare il frammento longitudinalmente per evitare che parti diverse contengano singole e uguali componenti del nefrone (ad es., soli tubuli). Ovviamente la divisione non si rende necessaria quando la biopsia è multipla. Le 3 parti di frammento bioptico sono utilizzate, rispettivamente, per lo studio mediante *microscopia ottica, microscopia a fluorescenza diretta* e *microscopia elettronica a trasmissione* (tranne che per particolari esigenze).

La *microscopia ottica* (figg. 4, 5 e 6) fornisce tuttora informazioni insostituibili per la diagnostica istopatologica delle nefropatie. Essa permette, infatti, di studiare zone relativamente ampie di tessuto renale e di esplorarne i vari componenti, consentendo di stabilire il grado di diffusione delle lesioni e la loro eventuale variabilità di distribuzione. Lo studio al microscopio ottico di un frammento di tessuto renale contenente almeno 5 glomeruli viene considerato capace di fornire dati ragionevolmente certi sullo stato del rene sottoposto a biopsia. I reperti di microscopia ottica hanno consentito per primi, e consentono tuttora, di affrontare, almeno nelle grandi linee, non solo il quesito diagnostico, ma anche quello, altrettanto rilevante, della prognosi (Tonietti e coll., 1967). Essi permettono infatti di distinguere le forme a decorso relativamente o totalmente favorevole da quelle a decorso infausto e di prevedere, alla luce del quadro clinico, le diverse dinamiche di evoluzione anche in forme istologicamente simili. Fra le numerose classificazioni istopatologiche delle glomerulonefriti, che costituiscono la patologia renale di più frequente riscontro all'esame nefrobioptico, quella riportata nella tab. III è una delle più comprensive e comunemente usate (Black, 1972) (v. anche: NEFROPATIE MEDICHE).

Lo studio al microscopio ottico costituisce, inoltre, una premessa essenziale a quelli di immunofluorescenza e di elettromicroscopia. Infatti permette in primo luogo di prevedere quanto attendibili possano essere i reperti ultrastrutturali, di necessità ottenuti da pochi costituenti morfologici. Inoltre, in taluni casi, il quadro istopatologico osservabile al microscopio ottico può essere così caratteristico (grazie anche all'uso di colorazioni specifiche), o apparire così avanzato, da rendere superflue, o comunque non determinanti, almeno ai fini diagnostici e prognostici, le altre due metodiche di studio.

Digitized by Google

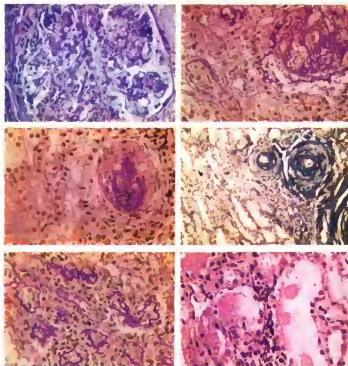



Fig. 6. Osservazioni al microscopio ottico di n. *In alto, a sinistra*: glomerulonefrite evolutiva, in fase di riacutizzazione (glomerulite essudativa). (Colorazione Ritter-Oleson, 280 ×). *In alto, a destra*: sclerosi glomerulare da glomerulonefrite cronica (colorazione Hotchkiss-McManus, 200 ×). *Al centro, a sinistra*: sclerosi glomerulare da pielonefrite cronica (colorazione Hotchkiss-McManus, 200 ×). *Al centro, a destra*: arteriolosclerosi in corso di ipertensione arteriosa essenziale (colorazione Hopa secondo Tonutti, 55 ×). *In basso, a sinistra*: atrofia tubulare in corso di glomerulonefrite cronica (colorazione ematossilina-eosina, 200 ×). *In basso, a destra*: dilatazione tubulare similtiroidea in corso di pielonefrite cronica (colorazione Hotchkiss-McManus, 200 ×). (*Osservazione Tonietti*).

L'*immunofluorescenza* (fig. 7) è una tecnica introdotta nell'uso pratico intorno agli anni '60 (Nairn, 1962), che permette l'individuazione e la localizzazione, su cellule e tessuti, di antigeni, anticorpi e frazioni del complemento grazie all'uso di antisieri specifici marcati con fluoresceina. Quest'ultima è un tracciante che può essere legato stabilmente agli antisieri e che assume un caratteristico colore verde-mela al microscopio a raggi U.V. Nella pratica, sezioni di tessuto renale congelato sono fatte incubare con antisieri fluoresceinati di diversa specificità. L'osservazione al microscopio a fluorescenza permette di osservare la localizzazione della fluoresceina e pertanto, conoscendo la specificità dell'antisiero impiegato, di risalire all'immunoreagente depositato. L'immunofluorescenza ha determinato un decisivo impulso per le conoscenze sulla patogenesi delle nefropatie, che sono risultate, in un alto numero di casi, essere sostenute da eventi immunologici (Accinni e Tonietti, 1981). Così, per quanto attiene alle glomerulonefriti, è stato dimostrato che la gran parte di esse è indotta dalla deposizione di immunocomplessi circolanti e complemento sulle pareti dei capillari glomerulari, indicata dalla presenza, in tali strutture, di depositi irregolari, «granulari», di immunoglobuline e complemento svelati dall'immunofluorescenza. Una deposizione più regolare, «lineare», dei medesimi immunoreagenti lungo le pareti dei capillari glomerulari caratterizza la glomerulonefrite da autoanticorpi anti-membrana basale glomerulare. La distinzione di queste due forme di glomerulonefrite, particolarmente importante ai fini prognostici, può essere fatta soltanto grazie allo studio con l'immunofluorescenza, poiché al microscopio ottico i reperti possono essere simili. Altre forme di glomerulonefrite la cui diagnosi nefrobioptica è principalmente basata sull'immunofluorescenza sono la malattia di Berger (Berger, 1969), sostenuta dalla deposizione prevalente di immunoglobuline della classe IgA, e la glomerulonefrite ipocomplementemica (West e coll., 1965), dovuta all'attivazione del complemento per la via alternativa: in essa, si rinviene, nei glomeruli, C3, ma non sono presenti immunoglobuline né frazioni del complemento che precedono C3 (C1, 4, 2).

TAB. III. CLASSIFICAZIONE DELLE GLOMERULONEFRITI

1. A lesioni minime
2. Nefropatia membranosa
3. Glomerulosclerosi focale
4. Glomerulonefrite proliferativa
   - acuta essudativa
   - mesangiale
   - epiteliale
   - mesangiocapillare
   - focale
   - cronica endoteliale
   - alterazioni sclerotiche avanzate non classificabili

Digitized by Google

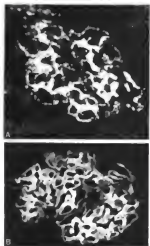



Fig. 7. *A*) Immunofluorescenza diretta di n. umana. Glomerulonefrite da immunocomplessi, deposizione granulare. 280 ×. *B*) Immunofluorescenza diretta di n. umana. Glomerulonefrite da anticorpi anti-membrana basale glomerulare. Deposizione lineare. 280 ×. (*Osservazione Tonietti*).

L'impiego dell'*elettromicroscopio a trasmissione* (fig. 8) nello studio di materiali biologici ha, come è noto, determinato una rapida e profonda evoluzione nella conoscenza della morfologia normale e patologica dei più diversi organi e tessuti e delle singole cellule. Infatti, anche a ingrandimenti pari a quelli ottenibili con il microscopio ottico, l'altissima risoluzione delle immagini elettromicroscopiche permette il riconoscimento dei più fini dettagli strutturali e pertanto di quelle alterazioni le quali, sia pur minime, possono avere importanti ripercussioni funzionali e cliniche, segnatamente per quanto riguarda il rene (Becker, 1968). È questo, ad es., il caso della glomerulonefrite «a lesioni minime», nella quale solamente il microscopio elettronico ha permesso di distinguere l'alterazione caratteristica, costituita dalla «fusione» dei processi epiteliali di II ordine. La particolare, relativamente caratteristica, elettrondensità degli immunocomplessi ha permesso di seguire nelle glomerulonefriti umane, e più in dettaglio in quelle sperimentali, l'evoluzione delle lesioni renali conseguenti a questa patologia. È stato così possibile osservare che gli immunocomplessi possono depositarsi sul versante endoteliale della membrana basale glomerulare, sul suo versante epiteliale, nello spessore della membrana stessa o, infine, dar luogo a depositi a localizzazione multipla. È verosimile che queste diverse localizzazioni dei depositi siano frutto di molteplici fattori, quali le caratteristiche fisicochimiche degli immunocomplessi, lo stato funzionale del mesangio, l'interazione tra le cariche elettriche degli immunocomplessi e quelle della membrana basale glomerulare. L'impiego del microscopio elettronico a scansione, dell'elettromicroscopia eseguita su preparati ottenuti con la tecnica del *freezing-etching* e l'immunoelettromicroscopia (Andres e coll., 1966) hanno applicazioni molto limitate essendo tali metodiche di studio riservate all'uso di ricerca piuttosto che a quello clinico (Johannessen, 1978).

Dai dati esposti emerge che lo studio del tessuto renale ottenuto mediante n., sia essa impiegata a fini clinici oppure a fini di ricerca, deve essere eseguito con più tecniche, e precisamente mediante la microscopia ottica, la microscopia a fluorescenza, la microscopia elettronica. Ognuna di queste metodiche, infatti, fornisce elementi diversi dalle altre: pertanto una completa informazione nefroistopatologica può essere ottenuta soltanto dall'insieme dei dati ottenuti con ciascuna di esse.

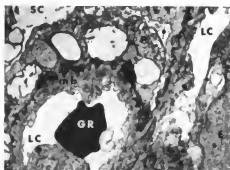
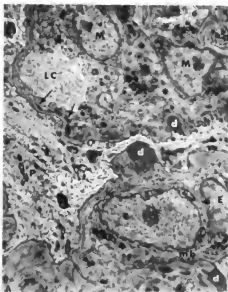



Fig. 8. Osservazione al microscopio elettronico di n. *A*) Glomerulite acuta umana. Nell'elettronmicrofotogramma si osserva un'ansa completamente obliterata da cellule endoteliali proliferate. Depositi di materiale elettrondenso sono localizzati focalmente in posizione sottoepiteliale (d), sottoendoteliale (*frecce*) e tra le cellule mesangiali proliferate (*asterischi*). I processi epiteliali di II ordine sono parzialmente scomparsi. 4300 ×. *B*) Glomerulonefrite membranosa umana. Si osservano parte di due anse glomerulari e un ispessimento uniforme della parete dei capillari da accumulo irregolare di materiale elettrondenso sul versante epiteliale ed endoteliale della membrana basale. I processi epiteliali di II ordine sono completamente scomparsi. 4000 ×. M) Cellule mesangiali; LC) lume del capillare; E) endotelio; P) podocita; SC) spazio capsulare; GR) globulo rosso; mb) membrana basale. (*Per la cortesia della Dr.ssa Lidia Accinni, CNR, Roma*).

Digitized by Google

A dimostrazione, sono descritti alcuni reperti nefrobioptici tipici.

1. *Glomerulonefriti.* – Nelle glomerulonefriti acute è tipica la presenza di polimorfonucleati neutrofili visibili al microscopio ottico nei lumi dei capillari glomerulari. L'immunofluorescenza dimostra progressiva deposizione di immunoglobuline e complemento lungo le pareti dei capillari glomerulari, a disposizione granulare nelle forme da immunocomplessi, lineare in quella da anticorpi anti-membrana basale glomerulare. Al microscopio elettronico è possibile osservare che i polimorfonucleati neutrofili si insinuano al di sotto dell'endotelio ponendosi in diretto contatto con la membrana basale glomerulare che viene lesa dalla liberazione dei loro enzimi lisosomali. Spesso nei lumi dei capillari glomerulari sono presenti anche piastrine, elementi ricchi di amine vasoattive. Tali reperti sono la dimostrazione dell'azione chemiotattica del complemento attivato (C3, C5) dagli immunocomplessi sui polimorfonucleati neutrofili e del PAF (*Platelet Activating Factor,* fattore attivante le piastrine) sulle piastrine (Wilson e Dixon, 1974). Nelle forme evolutive si osserva la variabile combinazione dei segni di proliferazione con i segni di ispessimento della membrana basale glomerulare che configurano i tipi: proliferativo, proliferativo membranoso, membrano-proliferativo, membranoso, a seconda dell'alterazione prevalente; quadri, questi, da ricondursi alla diversa interazione tra stimolo antigenico e risposta immune. Nelle forme membranose, o prevalentemente membranose, la deposizione di immunoreagenti sulle pareti dei capillari glomerulari è particolarmente cospicua e diffusa; fanno eccezione alcune forme, quali quella diabetica, nelle quali l'ispessimento non è associato a deposizione di immunoreagenti, e la cui patogenesi non è, pertanto, immunologica. L'evoluzione verso la ialinosi, se ormai progredita, è ben visibile già al microscopio ottico. Un segno iniziale è la deposizione di fibrinogeno sulle strutture glomerulari, svelabile mediante immunofluorescenza.

V. anche NEFROPATIE MEDICHE.

2. *Nefrite tubulo-interstiziale.* – La malattia renale tubulo-interstiziale, sia acuta che cronica, è oggi considerata una patologia renale causata non soltanto da agenti infettivi, come per lungo tempo si era ritenuto (Andres e McCluskey, 1975). Studi sperimentali e clinici hanno infatti dimostrato che essa può essere determinata da una serie di fattori quali: tossine esogene e metaboliche, neoplasie, alterazioni vascolari, nefropatie ereditarie, agenti immunologici. Come indica la denominazione, le nefropatie tubulo-interstiziali sono caratterizzate da lesioni prevalentemente incentrate sui tubuli e sull'interstizio e consistenti in: edema interstiziale, infiltrazione corticale e midollare ad opera di polimorfonucleati, necrosi delle cellule tubulari. Relativamente rapida è l'evoluzione verso la fibrosi interstiziale che si associa a presenza di infiltrati (costituiti, in questa fase, da cellule mononucleate) e a gravi alterazioni diffuse dei tubuli. L'insieme di queste alterazioni istopatologiche è facilmente riconoscibile al microscopio ottico. Studi di immunofluorescenza diretta hanno permesso di stabilire che, seppur raramente, alcune forme di nefrite tubulo-interstiziale sono sostenute dalla presenza di autoanticorpi anti-membrana basale tubulare che si dispongono linearmente sulla membrana stessa. Tale reperto è particolarmente frequente in associazione con una glomerulonefrite da anticorpi anti-membrana basale glomerulare ma può osservarsi anche dopo una glomerulonefrite da immunocomplessi, a seguito di trattamento con determinati farmaci (difenilidantoina, dimetilfenilpenicillina), in trapianti renali e infine, indipendentemente da questi eventi.

V. anche: NEFROPATIE MEDICHE.

3. *Trapianti renali.* – La n. ha fornito informazioni decisive sulle alterazioni che possono colpire un rene trapiantato, tutte praticamente su base immunologica, e quindi sulla loro prevenzione e trattamento (Accinni e Tonietti, 1981). Data l'usuale collocazione dell'allotrapianto renale nella fossa iliaca destra, la n. non richiede in questi casi procedure di localizzazione dell'organo, facilmente percepito mediante palpazione. L'evento patologico cui più spesso va incontro il rene trapiantato è il rigetto, termine con il quale si intende indicare una reazione del sistema immune del ricevente verso l'organo trapiantato, reazione, che, se non controllata, termina con la distruzione («rigetto») di quest'ultimo. Si usa distinguere, specialmente sulla base dei meccanismi patogenetici responsabili, un rigetto iperacuto, un rigetto acuto e un rigetto cronico anche se nella clinica la loro separazione non è sempre così netta. Il rigetto iperacuto si verifica a brevissima distanza (ore o anche minuti) dall'impianto, per reazione di antigeni di istocompatibilità presenti nel rene trapiantato con anticorpi specifici già presenti nel circolo del ricevente all'atto del trapianto. Il quadro istologico è caratterizzato da accumulo di polimorfonucleati neutrofili e piastrine nei lumi dei capillari glomerulari, da lesioni endoteliali, deposizione di fibrina, trombosi vascolare. All'immunofluorescenza diretta si osserva solo, precocemente e fugacemente, deposizione lineare di immunoglobuline e complemento lungo le pareti dei capillari glomerulari. Il rigetto acuto è evento molto più frequente, ma molto più controllabile di quello iperacuto. Non compare prima di 7-20 giorni dal trapianto e può verificarsi ripetutamente. La sua patogenesi è legata a fenomeni di ipersensibilità ritardata (immunità cellulare) del ricevente verso il trapianto ed è, infatti, caratterizzato istologicamente da abbondante infiltrazione delle zone tubulo-interstiziali a opera di cellule mononucleate, in prevalenza linfociti. Solo tardivamente si sovrappongono fenomeni di immunità umorale. Il rigetto cronico è considerato un evento praticamente costante in ogni trapianto renale a lungo funzionante; è verosimilmente sostenuto da scarsi e protratti fenomeni di immunità umorale che inducono nel tempo la progressiva deposizione di immunoglobuline e complemento sulle strutture glomerulari renali per stati lievi di istoincompatibilità trapianto-ricevente. Nei tempi lunghi si instaura una fibrosi. A parte il rigetto, altri eventi patologici cui può andare incontro il rene trapiantato, e riconoscibili grazie alla n., sono la trasmissione della malattia dei reni nativi del ricevente, la comparsa di una nuova nefropatia, fenomeni di autoimmunità (interessanti prevalentemente le strutture tubulari), alterazioni iatrogene da impiego di una proteina eteróloga, cioè la globulina anti-linfocitaria.

V. anche: RENE E BACINETTO, *trapianto.*

Bibliografia

Accinni L., Tonietti G., *Immunopatogenesi delle malattie renali,* in Serafini U., *Immunologia clinica ed allergologia,* 1981, USES, Firenze.
Accinni L., Tonietti G., *Immunopatologia degli allotrapianti renali,* in Serafini U., *Immunologia clinica ed allergologia,* 1981, USES, Firenze.
Albini B., Brentjens J. R., Andres G. A. eds., *The Immunopathology of the Kidney,* 1979, Arnold, London.
Andres G. A., Accinni L. *et al., J. Exp. Med.,* 1966, **123**, 399.
Andres G. A., McCluskey R. T., *Kidney Int.,* 1975, **7**, 271.
Becker E. L. ed., *Structural Basis of Renal Disease,* 1968, Hoeber-Harper & Row, New York.
Berger J., *Transplant. Proc.,* 1969, **1**, 939.
Black D. ed., *Renal Disease,* 1972, Blackwell, London.
Fiaschi E., Ercoli G., Torsoli A., *Minerva Med.,* 1953, **44**, 1.
Iversen T., Brun C., *Am. J. Med.,* 1951, **11**, 324.
Johannessen J. V., *Electron Microscopy in Human Medicine,* 1978, McGraw-Hill, London.
Nairn R. C. ed., *Fluorescent Protein Tracing,* 1962, Livingstone, Edinburgh.
Schreiner G. E., in Strauss M. B., Welt L. G. eds., *Diseases of the Kidney,* 1971, Little, Brown, Boston.
Seymour A. E., Spargo B. H., Penksa R., *Am. J. Pathol.,* 1971, **65**, 550.
Spigos D., Capek V., Jonasson O., *J. Urol.,* 1977, **699**, 117.
Tonietti G., Fabbrini A., Natali P. G., *J. Microsc.,* 1967, **6**, 245.
West C. D., McAdams A. J. *et al., J. Pediatr.,* 1965, **67**, 1089.
Wilson C. B., Dixon F. J., *Kidney Int.,* 1974, **5**, 389.
Wostenholme G. E. V. ed., *CIBA Foundation Symposium on Renal Biopsy,* 1961, Little, Brown, Boston.

ALDO FABBRINI E GIORGIO TONIETTI

NEFROLITIASI

F. *néphrolitiase.* - I. *nephrolithiasis.* - T. *Nephrolithiasis.* - S. *nefrolitiasis.*

Si parla di nefrolitiasi quando qualcuna delle sostanze disciolte nell'urina precipita formando concrezioni, uniche o multiple, nei calici o nei bacinetti. Nella pratica medica viene più comunemente usato il termine di calcolosi renale. Per la trattazione dell'argomento v. UROLITIASI.

RED.

Digitized by Google

NEFRONE: v. RENE E BACINETTO.

NEFROPATIA GRAVIDICA: v. GESTOSI (VII, 157); GRAVIDANZA (VII, 888).

NEFROPATIE MEDICHE

F. *néphropathies médicales*. - I. *medical nephropathies*. - T. *ärztliche Nephropathien*. - S. *nefropatías médicas*.

SOMMARIO GENERALE

CONCETTI GENERALI

SOMMARIO

Definizione di nefropatia medica

Non è facile definire in modo preciso ed esauriente quali condizioni morbose siano da comprendere tra le *nefropatie* [n.] *mediche*.

Il criterio più ovvio, quello che si rifà al tipo di trattamento, è senza dubbio inesatto. Infatti non poche malattie renali possono richiedere un trattamento medico o un trattamento chirurgico a seconda delle fasi, delle situazioni, o dei casi: basti pensare alla calcolosi urinaria. Del resto si può ben dire che non esistono malattie di interesse chirurgico — ivi incluse le malattie dell'apparato urinario — in cui non possa essere anche necessaria o utile una terapia medica.

Non è però vero il contrario, e si potrebbero perciò definire come mediche quelle n. in cui non vi è *mai* indicazione a un trattamento chirurgico, salvo ovviamente il caso del trapianto renale quando la forma esiti in insufficienza renale. Ci si accorge allora che queste condizioni morbose hanno tutte in comune una caratteristica: quella, cioè, di essere definibili in termini di strutture microscopiche renali interessate.

Là dove l'urologia classifica le n. chirurgiche come malformazioni, traumi, tumori e infezioni del rene, del bacinetto, dell'uretere e della vescica, la nefrologia fa riferimento, invece, alle malattie dei glomeruli, dei tubuli, del tessuto interstiziale e dei piccoli vasi del circolo intrarenale.

Questa distinzione diviene ancor più significativa se si considera che essa delimita due distinti insiemi di strutture anatomiche che possiedono una diversa origine embriologica. Infatti, mentre la componente nefronica o secretoria del rene deriva tutta dalle cellule mesenchimali indifferenziate della cresta nefrogena del metanefro, il sistema dei calici e il bacinetto, così come l'uretere, si sviluppano dalla porzione più caudale del dotto del mesonefro.

Senza dubbio, tuttavia, il puro criterio di sede della lesione comporta talune difficoltà classificative. Ad es., il carcinoma del rene ha origine dall'epitelio tubulare ma non rientra tra le n. mediche; le pielonefriti hanno come sede primitiva della malattia il bacinetto e il sistema dei calici ma vengono classificate tra le n. mediche.

È pertanto evidente come il solo criterio della sede non possa essere sufficiente, ma debba essere integrato con altri criteri. La natura del processo morboso, che, d'altra parte, è spesso in stretta connessione con il tipo di intervento terapeutico da effettuare (medico o chirurgico), costituisce l'elemento che meglio può contribuire a una più esatta definizione, che pertanto potrebbe venir proposta nei termini seguenti: *si intendono per n. mediche quelle malattie renali di natura immunitaria, flogistica, tossica, degenerativa, vascolare o disfunzionale, definibili in termini di alterazioni glomerulari, interstiziali, vascolari o tubulari, e in cui non trovano indicazione interventi chirurgici (a parte ovviamente il caso del trapianto di rene).*

Inquadramento delle nefropatie mediche

Sede e natura del processo morboso, così come rappresentano gli elementi fondamentali per circoscrivere il campo delle n. mediche, costituiscono anche i criteri per classificarle.

Questa è, del resto, l'impostazione che ci deriva già da Giovan Battista Morgagni, con il suo «De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis».

Il problema delle cause delle n. mediche è molto dibattuto e tutt'ora aperto. Infatti, se da un lato permangono grandi lacune nel campo dell'etiologia, dall'altro grandi passi avanti sono stati compiuti nel campo della patogenesi.

Va tenuto presente che il concetto di natura e quello di causa della malattia non si sovrappongono perfettamente. La causa di una malattia, infatti, ne definisce la natura, ma quest'ultima può essere anche definita altrimenti: ad es., da alterazioni strutturali tipiche (per es., la presenza e la distribuzione di «depositi» a livello glomerulare) o sulla base della patogenesi (immunitaria, ischemica, coagulativa, etc.).

Ci sembra utile accostarci al problema dell'inquadramento delle malattie renali con un esame di quei termini che ancora oggi possono rivestire un interesse non esclusivamente storico.

L'ampia esposizione di Volhard nel trattato di medicina interna di Mohr e Staehelin contiene preziosi ragguagli sulla introduzione e sul primo uso di alcuni di tali termini.

Nefrite. – Con questo termine, Rayer (1840) intendeva sottolineare due concetti: anzitutto, che la causa prima dell'albuminuria aveva sede nel rene; in secondo luogo che le alterazioni renali erano di natura flogistica e non dipendenti da una primitiva discrasia ematica.

È interessante tener presente, tuttavia, che ancora recentemente è stato sostenuto sulla base di ricerche sperimentali che le alterazioni elettronmicroscopiche glomerulari della nefrosi lipoidea possono essere la conseguenza — e non la causa — della proteinuria (Powell).

Infiammazione o nefrite parenchimatosa. – Il concetto fu introdotto da Virchow nel 1852, proprio per conciliare il contrasto tra il concetto generale di flogosi, in cui le alterazioni istopatologiche riguardano il connettivo, e ciò che si osserva nella glomerulonefrite, in cui sono presenti alterazioni degli epiteli.

Nefrite epiteliale. – Questo termine venne usato da Lanceraux (1875) per indicare una «flogosi parenchimatosa» in cui l'epitelio *tubulare* era colpito primitivamente e non secondariamente alla flogosi dell'interstizio.

A quasi un secolo di distanza, Monasterio ha invece adoperato il termine di *glomerulonefrosi epiteliosica* per designare la glomerulonefrite «a lesioni minime» (v. sotto), cioè alterazioni glomerulari anziché tubulari.

Glomerulonefrite. – Il termine fu coniato da Klebs nel 1876; le lesioni flogistiche glomerulari furono descritte da Langhans nel 1879; nel 1880 Cohnheim poté affermare che il parenchima

Digitized by Google

renale era costituito in primo luogo dai glomeruli e non soltanto dai tubuli come si riteneva in precedenza.

Nefrite interstiziale. – Bartels (1875) designò in tal modo il cosiddetto «rene retratto genuino» (cioè l'attuale *nefroangiosclerosi*).

L'A. ebbe il merito di operare una netta distinzione con la «nefrite parenchimatosa», ma interpretò la sclerosi del rene come effetto della proliferazione primitiva del connettivo intertubulare, anziché come esito di un processo arterio-arteriolosclerotico renale. Spetta invece a Leyden (1881) il merito di aver descritto nell'ambito del «rene retratto» le forme primariamente dovute ad arteriosclerosi dei vasi renali. Questa concezione è tutt'ora valida.

Nefrite diffusa. – Questo termine fu introdotto da Rosenstein, nel 1894, con un significato profondamente diverso da quello attuale. Questo A., infatti, intervenendo nella disputa tra quanti, avversando il termine di «nefrite parenchimatosa» (v. sopra), sostenevano che la lesione degli epiteli tubulari era secondaria e che il processo flogistico interessava primitivamente l'interstizio, propose, in via conciliativa, di parlare appunto di «nefrite diffusa» per indicare il contemporaneo inizio della flogosi negli epiteli e nel connettivo.

È evidente quanto profondamente possa mutare nel tempo il significato di un termine!

Nefrosi. – Nella IX riunione della Società Tedesca di Patologia, tenutasi a Merano nel 1905, Müller introdusse questo termine per designare processi morbosi renali di natura degenerativa. Müller, pur fondando il suo criterio classificativo delle nefropatie sull'etiopatogenesi, anziché sull'anatomia patologica, tuttavia ritenne allora impossibile una distinzione clinica delle nefrosi dalle nefriti, intendendo queste ultime come processi patologici in cui si riscontrano la partecipazione dei vasi, l'essudazione e la proliferazione.

Va notato come il termine *nefrosi*, dopo una lunga storia in cui è passato attraverso i concetti di malattia degenerativa dei tubuli, di sindrome proteinurico-disprotidemico-edemigena, quale che ne sia il substrato istopatologico, si sia riaffermato nella letteratura medica con la vecchia dizione di *nefrosi lipoidea* (Munk, 1913), sia pure limitatamente alla sindrome nefrosica sostenuta dalle cosiddette alterazioni glomerulari minime (v. sotto).

Nefrite a focolaio. – Un altro grande passo avanti verso una classificazione razionale delle malattie renali fu compiuto da Löhlein, nel 1907, con la proposta di distinguere le forme a focolaio da quelle diffuse e con la descrizione della nefrite a focolaio su base embolica osservabile nell'endocardite infettiva. A questa forma venne successivamente aggiunta quella non embolica, e nella trattatistica di lingua italiana, fino a ca. il 1970, si è continuato a parlare di glomerulonefriti a focolaio o parcellari.

Successivamente è entrato in uso il termine «focale» di derivazione inglese accolto in quasi tutte le trattazioni monografiche nefrologiche di lingua italiana (Andreucci; Bonomini; D'Amico *et al.*; Mioli).

Dato che tale termine può lasciare intendere che, in certe sedi, le lesioni hanno la massima importanza, piuttosto che sottolineare la loro stretta limitazione a solo alcuni glomeruli, come è il caso per queste n. e può generare equivoco poiché, nell'uso medico, esso è stato adoperato per molto tempo solo per indicare un tipo di «infezione localizzata dalla quale si liberano occasionalmente germi che, attraverso le correnti sanguigna o linfatica, vanno a colonizzare altri tessuti...» (v. FOCALI INFEZIONI, VI, 1792), motivi di chiarezza avrebbero consigliato di mantenere i termini di «parcellare» o «a focolaio»; ma l'uso ha ormai imposto il termine *focale*.

Screzio. – Purtroppo, nella pratica quotidiana, viene non di rado adoperato il termine *screzio renale* solo come indice dell'insicurezza del medico nell'affermare o nel negare l'esistenza di una n.

In realtà, il termine *screzio* voleva sottolineare soltanto l'ambiguità di taluni segni clinici, come l'edema, l'ematuria, l'ipertensione arteriosa, che, sebbene caratteristici rispettivamente della nefrosi, della nefrite a focolaio e della sclerosi, possono variamente combinarsi l'uno con l'altro, o trovarsi tutti insieme nella glomerulonefrite diffusa: in questo senso si parlava di «screzio nefrosico», di «screzio nefritico» e di «screzio sclerotico».

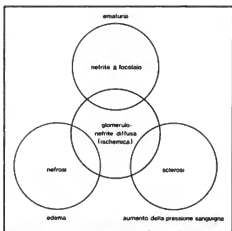



Fig. 1. Rappresentazione grafica, secondo Volhard, delle tre forme morbose monosintomatiche di n. e dei loro rapporti con la quarta forma, polisintomatica, la glomerulonefrite diffusa. (*Da F. Volhard, modificata e ridisegnata*).

L'uso del termine *screzio renale*, mai codificato nella letteratura medica, è, oltre che un anacronismo, un non senso e come tale è assolutamente da condannare.

L'esame dei termini con cui sono state definite le più importanti n. mediche ci ha condotto a quel periodo, compreso tra il 1914 e il 1931, in cui Volhard e Fahr introdussero e successivamente modificarono e perfezionarono la loro classificazione.

Le quattro forme morbose in essa comprese (fig. 1) e le diverse varietà, risultanti dal combinarsi degli aspetti dell'una e dell'altra (lo «screzio» di cui si è detto) possedevano il pregio di fare riferimento nello stesso tempo a:

un substrato anatomico: interessamento glomerulare nelle nefriti (con l'ulteriore distinzione in forme diffuse e a focolaio); interessamento tubulare nelle nefrosi; interessamento vascolo-interstiziale nelle sclerosi;

una patogenesi: infiammatoria nelle nefriti; degenerativa nelle nefrosi; circolatoria nelle sclerosi;

un quadro clinico: ematuria nelle glomerulonefriti a focolaio; edemi nelle nefrosi; ipertensione arteriosa nelle sclerosi; tutti e tre i segni insieme nella glomerulonefrite diffusa.

Ecco perché si può ben a ragione parlare di questa come della prima classificazione moderna delle n. mediche.

Dopo di allora, la correlazione dei tre aspetti (substrato anatomico - patogenesi - quadro clinico) come base classificatoria è entrata in crisi e ad essa si sono sostituiti due diversi indirizzi.

Il primo è stato sostenuto in Italia da Bastai e Crepet, che si sono ispirati prevalentemente a criteri fisiopatologici e hanno distinto:

1) *nefropatie da arteriolopatie*: con manifestazioni croniche; con manifestazioni acute e subacute;

2) *nefropatie da capillaropatie*: a patogenesi infiammatoria (glomerulonefrite emorragica, glomerulonefrite proteinurica, amiloidosi renale); a patogenesi non infiammatoria (n. gravidica, arteriosclerotica semplice, da mieloma);

Digitized by Google

3) *nefropatie da insufficienza circolatoria;*
4) *nefropatie tossiche;*
5) *nefropatie interstiziali;*
6) *nefropatie da tubulopatie idiopatiche.*

Certamente non a caso, nella stessa seduta del 54° Congresso della Società Italiana di Medicina Interna (Roma, ottobre 1953) in cui veniva presentata la relazione di Bastai e Crepet, trovava anche posto la relazione di Fieschi e Baldini su «La prognosi delle n. nell'evoluzione clinica e anatomofunzionale», cui il crisma di attualità era conferito dall'analisi dei risultati ottenuti nello studio delle n. con le clearance di sostanze esogene.

In realtà, proprio in quegli anni la semeiotica nefrologica si era profondamente rinnovata con l'impiego di tali prove e un nefropaziente poteva considerarsi correttamente studiato solo quando tali prove erano state effettuate.

L'esperienza degli anni successivi dimostrò, tuttavia, che lo studio del filtrato glomerulare, del flusso plasmatico renale e del Tm non necessariamente aggiungeva precisione alla diagnosi e neppure sempre alla prognosi, rispetto a quanto si poteva ottenere con mezzi più semplici (urea, creatinina, rispettive clearance, etc.).

Il secondo indirizzo ha trovato i suoi principali sostenitori in Bell e Allen negli U.S.A., in Hamburger in Francia e da noi in Monasterio. Si tratta sostanzialmente di classificazioni anatomoistologiche che distinguono n. glomerulari, tubulari, interstiziali e vascolari e, nell'ambito di ciascun gruppo, distinguono varietà morfologiche diverse.

Questa classificazione, che nelle sue grandi linee è seguita nella presente trattazione, necessita di tre chiarimenti supplementari.

Il primo concerne il fatto che, quasi sempre, le lesioni sono *prevalentemente* glomerulari, tubulari, interstiziali e vascolari e quasi mai interessano *esclusivamente* una sola struttura istologica.

Il secondo riguarda la necessità di distinguere le forme *primitive (o idiopatiche)* da quelle *secondarie* che si osservano nel corso di malattie generali di diversa natura, come, ad es., malattie metaboliche (diabete, gotta, etc.), malattie infettive (da germi o da virus), connettiviti (LES, periarterite nodosa, etc.).

Il terzo riguarda l'opportunità di inserire tra le n. tubulari e quelle interstiziali un gruppo a sé stante per le n. cistiche, tenuto conto del fatto, come si vedrà meglio più avanti (v. sotto), che queste n. sono altrimenti di difficile classificazione.

Anche qui, non a caso, lo sviluppo di queste classificazioni è andato di pari passo con quello di un mezzo di studio coerente con il criterio classificatorio fondamentale.

Tale mezzo di indagine è la biopsia renale (v. NEFROBIOPSIA) che, tra l'altro, come scrivono Kark e Smith, «ha suonato la campana a morto per la classificazione di Ellis delle n.», cioè per un tipo di classificazione fondamentalmente clinico che suddivideva le glomerulonefriti a seconda del modo di esordio (inizio acuto: tipo I; inizio insidioso: tipo II), dell'evoluzione e del quadro clinico.

Al momento attuale si può ben dire che la clinica e la fisiopatologia hanno perduto il loro posto come elementi di classificazione delle n. Cardine delle attuali classificazioni sono oggi i dati della biopsia renale e, pertanto, lo studio, la diagnosi e la classificazione delle n. mediche è oggi centrato su quei reperti morfologici e di istoimmunofluorescenza che la biopsia stessa è in grado di fornire.

Senonché il «diavolo» (se di diavolo si può parlare per la clinica e per la fisiopatologia), cacciato dalla porta, rientra dalla finestra e la grande trattatistica (Black; Brenner e Rector; Hamburger *et al.*) ha introdotto, accanto a una classificazione per entità nosografiche, fondata essenzialmente sull'istopatologia, anche classificazioni sindromiche, ritenute una necessità operativa della medicina clinica.

Coe distingue *dieci sindromi fondamentali di interesse nefrologico*: di queste le otto riportate qui di seguito sono quelle che hanno maggiore rilevanza per la diagnosi delle n. mediche.

Sindrome nefritica acuta. – È caratterizzata dal fatto che all'ematuria micro- o macroscopica deve associarsi la presenza di almeno uno degli altri segni seguenti: oliguria, edemi, ipertensione arteriosa, riduzione del filtrato glomerulare (o aumento della creatininemia). Di grandissima importanza per la diagnosi di questa sindrome è la presenza di cilindri, in particolare eritrocitari, nel sedimento urinario. Orientarsi per una tale sindrome in presenza della sola ematuria porta assai spesso, nella pratica, a misconoscere l'origine «chirurgica» dell'ematuria stessa.

V. anche sotto, col. 145.

Sindrome nefrosica. – Elemento fondamentale di questa sindrome è la proteinuria (v.), in genere superiore a 3,5 g/*die*; la proteinuria determina, a sua volta, ipoprotidemia con disprotidemia, e questa, a sua volta, è responsabile da un lato degli edemi e dall'altro dell'ipercolesterolemia e delle altre eventuali alterazioni dei lipidi e delle lipoproteine plasmatici.

V. anche sotto, col. 157.

Alterazioni urinarie asintomatiche. – In caso di *proteinuria isolata* è sempre necessario accertare: se essa sia persistente oppure legata soltanto all'ortostatismo o allo sforzo; quale ne sia l'entità (lieve < 1 g/*die*; moderata 1-5 g/*die*; intensa > 5 g/*die*); quale ne sia il tipo (glomerulare, tubulare, glomerulotubulare, da iperafflusso); in caso di proteinuria glomerulare, quale ne sia il grado di selettività (v. PROTEINURIA). È soprattutto importante individuare le proteinurie cosiddette da iperafflusso, costituite da sole catene leggere, che indirizzano la diagnosi verso il gruppo delle gammapatie monoclonali e quindi, spesso, in senso prevalentemente extranefrologico (v. anche sotto, col. 173).

L'*ematuria isolata* richiede, anzitutto, ripetuti controlli e, in linea generale, l'esecuzione dell'urografia, della ricerca del micobatterio tubercolare nelle urine, del dosaggio delle immunoglobuline sieriche (l'aumento delle IgA è indicativo della malattia di Berger; v. sotto, col. 134) e, nel caso di negatività dei precedenti esami, di una cistoscopia (v. EMATURIA; v. anche sotto, col. 155).

La *piuria isolata* va differenziata, nella donna, da una banale contaminazione con secreto vaginale (prelievo delle urine mediante cateterismo vescicale) e va distinta in piuria sterile (assenza di germi comuni, di micobatterio tubercolare e di miceti agli esami microbiologici) e in piuria da infezione (v. anche: PIURIA).

Nel primo caso vi può essere un focolaio di infezione o di flogosi nell'interstizio renale (nefriti interstiziali) o in sedi contigue alla via urinaria (prostata, annessi), oppure può essere presente una calcolosi, una neoplasia o, infine, vi possono essere stenosi o altre anomalie della via urinaria stessa; nel secondo caso si rientra nel quadro dell'infezione urinaria. È sempre molto importante ricercare con cura la presenza di eventuali cilindri leucocitari che testimoniano la sede intrarenale della flogosi.

Infezione urinaria. – L'elemento fondamentale per il riconoscimento di questa condizione morbosa è costituito dalla positività dell'urinocoltura con una concentrazione batterica di almeno 10^5 colonie/ml di urina. Per un primo orientamento sulla presenza nelle urine di germi in quantità significativa sono di grande utilità i test rapidi basati sul consumo di glicosio da parte di molti germi o sulla capacità di questi di ridurre i nitrati a nitriti. Il rilievo di una batteriuria acquista ancor più valore quando sia accompagnato da disuria, febbre e piuria.

V. anche: PIELONEFRITE.

Sindromi tubulari renali. – Nonostante l'eterogeneità di questo gruppo di condizioni morbose, alcuni segni possono guidare alla diagnosi: poliuria e nicturia, basso peso specifico urinario, pH urinario alcalino o comunque superiore a 5, glicosuria normoglicemica.

V. anche sotto, col. 253.

Sindrome da ipertensione arteriosa. – L'ipertensione arteriosa può essere la conseguenza di una malattia del rene o delle arterie renali, oppure può, a sua volta, determinare una sofferenza più o meno grave del rene stesso. Colpevole o vittima, il rene va comunque sempre attentamente esaminato, in presenza di ipertensione arteriosa, al fine di accertare almeno se, e in che misura, la sua funzione sia compromessa.

Digitized by Google

V. anche: IPERTENSIONE ARTERIOSA; IPERTENSIONE NEFROVASCOLARE.

Insufficienza renale acuta. – L'improvviso rivelarsi di una grave insufficienza funzionale dei reni può essere talora l'espressione di un'insufficienza renale cronica non riconosciuta in precedenza. Il primo compito del medico di fronte a un esordio apparentemente acuto di questo quadro morboso è quello di escludere che alla base vi sia una n. cronica: a tal fine, oltre a un'accurata anamnesi, è di fondamentale importanza accertare, mediante ecotomografia o mediante radiografia diretta corredata dalle opportune tomografie, quali siano le dimensioni dei reni. Infatti, mentre nell'insufficienza renale acuta i reni hanno dimensioni normali o aumentate, nell'insufficienza renale cronica le dimensioni sono più o meno notevolmente ridotte.

L'altro passo nella diagnosi è quello di distinguere le forme prerenali da quelle renali e postrenali.

V. anche: RENE E BACINETTO, *insufficienza renale acuta*.

Insufficienza renale cronica. – Questa condizione morbosa si rende evidente quasi sempre nel corso di alcuni anni con una progressiva riduzione del filtrato glomerulare. Quando dai valori normali, di ca. 120 ml/min si scende al di sotto di 90 ml/min si può già parlare, quanto meno, di «ridotta funzione renale»; mentre con valori inferiori a 40 ml/min si entra nell'«insufficienza renale» vera e propria; sotto i 15 ml/min di filtrato glomerulare è presente, in genere, il quadro dell'«uremia» e si giunge, infine, all'«uremia terminale» quando il filtrato si abbassa al di sotto di 5 ml/min.

V. anche: RENE E BACINETTO, *insufficienza renale cronica*.

È importante sottolineare che ai diversi termini adoperati corrispondono condizioni fisiopatologiche e cliniche assai differenti e che la progressiva riduzione del filtrato glomerulare può compiersi in tempi anche molto lunghi; ma, quando la diagnosi è esatta, non è mai reversibile. Al più, è possibile sperare, in taluni casi, nella favorevole possibilità di un arresto dell'evoluzione peggiorativa della funzione renale.

L'analisi delle sindromi nefrologiche fondamentali che abbiamo condotto chiarisce quali siano i principali dati a nostra disposizione per diagnosticarle (tab. I).

Nello stesso tempo va rilevato anche come i punti fondamentali che debbono essere sempre precisati in ogni n. sono i seguenti: la gravità del danno funzionale; la gravità del danno anatomico; la coesistenza di condizioni capaci di contribuire all'ulteriore danno del rene; l'evolutività del processo.

La *gravità del danno funzionale* è espressa con sufficiente approssimazione dalle clearance glomerulari e tra queste, con la massima semplicità, dalla clearance della creatinina (purché il V/min urinario sia pari ad almeno 0,5 ml), dalla clearance dell'urea (purché il V/min urinario sia pari ad almeno 1,5 ml) e dalla creatininemia; e invece indicata in maniera spesso del tutto infedele dall'azotemia, che non va dunque adoperata a questo fine.

L'accertamento della *gravità del danno anatomico* si pone obbiettivi assai meno ambiziosi di quelli perseguiti dall'esame istobioptico: nel primo caso, infatti, ci si accontenta di sapere quanto il rene sia danneggiato; nel secondo, invece, si vuol precisare in che modo e dove esso sia colpito.

In altri termini: si tratta più di stabilire la quantità che non la qualità del danno.

Per l'accertamento clinico del danno anatomico un elemento è fondamentale: l'esame radiologico. È sufficiente spesso una radiografia diretta delle regioni renali (eventualmente integrata da tomografia), anche se l'urografia fornisce, ovviamente, maggiori elementi. Il dato principale è quello delle dimensioni del rene, poiché la presenza di una riduzione del volume dell'organo costituisce un criterio di grandissima importanza per stabilire la cronicità del processo, mentre l'entità di tale riduzione rappresenta un prezioso elemento prognostico. Attualmente, a tal fine si è rivelata preziosa l'ecotomografia.

Anche la ricerca della proteinuria e la sua caratterizzazione elettroforetica rappresentano elementi importanti: è infatti noto che, quanto meno una proteinuria è selettiva, cioè quanto più elevata è la percentuale delle gamma- e delle alfa-2-globuline in rapporto alle albumine e alla beta-1-globulina, tanto più gravi sono, in genere, le lesioni glomerulari.

Le *condizioni capaci di contribuire all'ulteriore danno del rene* possono essere costituite dal persistere della causa che ha provocato la n. (ad es., il permanere della infezione del rene in una pielonefrite cronica), come anche possono essere rappresentate dagli effetti metabolici dell'insufficienza renale (per es., n. uratica, espressione di iperuricemia secondaria all'insufficienza renale), o, infine, possono derivare dal danno anatomico del rene legato alla n. primitiva (ipertensione arteriosa secondaria alla n., ma, a sua volta capace di aggravarla).

L'*evolutività del processo* può essere valutata talora con

TAB. I. CARATTERISTICHE FONDAMENTALI DELLE PRINCIPALI SINDROMI NEFROLOGICHE

Sindrome nefritica acuta		Sindrome nefrosica		Anomalie urinarie asintomatiche		Infezione urinaria	
Ematuria	++	Proteinuria	++	Proteinuria	+	Leucocituria	++
Proteinuria	+	Albuminemia ↓	++	Ematuria	++	Urinocoltura	++
Cilindruria	++	Edemi	++			Turbe minzionali	++
Oliguria	+						
Leucocituria	+						
Creatininemia ↑	+						
Pressione arteriosa ↑	+						
Edemi	+						
Sindrome tubulare		**Insufficienza renale acuta**		**Insufficienza renale cronica**		**Legenda dei simboli**	
Peso specifico ↓	+	Oliguria	++	Edemi	+	+	di grado moderato e/o incostante
Poliuria	++	Creatininemia ↑	+	Pressione arteriosa	+	++	di grado intenso e/o costante
Glicosuria (normoglicemica)	+	Peso specifico ↓	+	Creatininemia ↑	++	↓	ridotto
Turbe elettrolitiche pH urine > 5,5	+	Ecografia: dimensione dei reni	=	Peso specifico ↓	++	↑	aumentato
				Ecografia: dimensione dei reni ↓	++	=	normale

Digitized by Google

una singola ricerca: è questo, ad es., il caso del dosaggio del complemento nelle glomerulonefriti. Più spesso, tuttavia, e sempre in modo meno incerto, l'evolutività del processo verso stadi di maggiore gravità è documentata dal risultato di successivi controlli e, specialmente, dal progressivo deteriorarsi del filtrato glomerulare.

Ma, se si vuole giungere a una spiegazione esauriente di tutti i sintomi che fanno parte di un determinato quadro morboso, diviene necessario passare dalla diagnosi sindromica alla diagnosi di malattia. In altri termini: diviene necessario acquisire elementi fondamentali sulla «natura» del processo morboso, cioè sulla sua causa e sul tipo — oltre che sulla sede — delle alterazioni morfologiche che ne sono alla base.

Alcune indagini sono particolarmente utili a tal fine: la biopsia renale, le ricerche immunologiche, i dati radiologici.

Bibliografia

Allen A. C., *The Kidney. Medical and Surgical Diseases*, 1962, Grune & Stratton, New York.
Andreucci V. E., *Le glomerulonefriti: patogenesi, diagnosi e terapia*, 1977, Idelson, Napoli.
Bastai P., Crepet M., *I fondamenti fisiopatologici per la nosografia e la classificazione delle malattie renali bilaterali*, in *Relaz. 54° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1953, Pozzi, Roma.
Bell F. T., *Le malattie renali*, 1955, Universo, Roma.
Black D. A. K., *Diagnosis in Renal Disease*, in Black D. A. K. ed., *Renal Disease*, 1972, 3 ed., Blackwell, Oxford.
Bonomini V., *Nefrologia clinica*, 1978, Esculapio, Bologna.
Brenner B. M., Rector F. C., *The Kidney*, 1981, Saunders, Philadelphia.
Coe F. L., *The Clinical and Laboratory Assessment of the Patient with Renal Disease*, in Brenner B. M., Rector F. C., *The Kidney*, 1981, Saunders, Philadelphia.
D'Amico G. *et al.*, *Med. Int.*, 1977, **24**, 85.
Fieschi A., Baldini M., *La prognosi delle nefropatie nell'evoluzione clinica ed anatomo funzionale*, in *Relaz. 54° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1953, Pozzi, Roma.
Hamburger J., *Classification des néphropathies*, in Hamburger J. *et al.*, *Néphrologie*, 1966, Flammarion, Paris.
Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P., *Néphrologie*, 1979, Flammarion, Paris.
Kark R. M., Smith R. D., *Renal Biopsy*, in *Advances in Internal Medicine*, vol. 19, 1974, Year Book, Chicago.
Mioli, V., *Nefrologia medica*, 1977, Soc. Ed. Universo, Roma.
Monasterio G., *Le nefropatie mediche*, 1970, USES, Firenze.
Morgagni G. B., *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*, 1761, Typographia Remondiniana, Venezia.
Powell H. R., *Nephron*, 1976, **16**, 310.
Volhard F., *Malattie renali ematogene bilaterali*, in Mohr L., Staehelin R., *Trattato di medicina interna*, III, 1924, Soc. Ed. Libraria, Milano.

VITO CAGLI

NEFROPATIE GLOMERULARI

SOMMARIO

INTRODUZIONE

Il termine *glomerulonefrite* indica l'esistenza di un processo infiammatorio (o delle sue conseguenze) all'interno del glomerulo renale. Anche se ciò è senz'altro vero nella maggior parte dei casi, tuttavia, per convenzione, il suo significato è stato esteso fino a comprendere ogni condizione morbosa che colpisca principalmente questa struttura, con l'eccezione di alcune forme comuni quali il diabete mellito e l'amiloidosi, e di altre meno comuni come la malattia di Fabry. La glomerulonefrite può comparire come forma isolata o manifestarsi in corso di processi infiammatori generalizzati a carico dell'albero vascolare,

quali il lupus eritematoso sistemico, la poliarterite (forma microscopica) e condizioni a questa affini quali la granulomatosi di Wegener, la porpora di Schönlein-Henoch, e la crioglobulinemia essenziale.

Alla diagnosi di malattia glomerulare, come in ogni malattia renale o sistemica, si arriva attraverso tappe successive (Cameron, 1979a). Talvolta è il paziente che per primo osserva una qualche modificazione del suo normale stato di salute; altre volte sono delle indagini di routine che svelano l'esistenza di anomalie urinarie asintomatiche. A questo punto un esame più dettagliato del paziente, integrato da test speciali, consentirà di definire l'entità del problema clinico, la sua natura specifica e lo stato globale della funzione renale. In particolare nei pazienti con proteinuria e/o ematuria, che sono gli indici più comuni di compromissione glomerulare, si può praticare una biopsia renale. Il campione bioptico esaminato al microscopio ottico convenzionale, eventualmente anche a quello elettronico, e con l'immunofluorescenza e simili, consente di determinare la presenza e la distribuzione di sostanze di natura immunitaria all'interno del glomerulo. Infine indagini ancora più particolari possono consentire di raccogliere alcune informazioni circa l'etiologia e la patogenesi della malattia in questione, sebbene, nella maggioranza dei casi, questa fase dello studio si chiuda con un risultato negativo.

La sintesi di tutte le informazioni così raccolte ci condurrà infine a una precisazione del problema del paziente quale base per una eventuale azione terapeutica. Questa descrizione o «diagnosi» deve comprendere tutti i livelli di osservazione su riferiti e cioè: 1) quadro clinico; 2) istopatologia renale; 3) etiologia e/o patogenesi. Va rilevato che, sfortunatamente, non esistono correlazioni precise tra un peculiare quadro clinico e singolari aspetti istopatologici, come pure singole entità istopatologiche non possiedono una patogenesi uniforme (Cameron, 1975).

Ad es., un paziente presenta oliguria con ematuria e ipertensione, a seguito di un'affezione faringea in cui si è isolato uno streptococco; una biopsia renale dimostra una glomerulonefrite essudativa acuta diffusa. La «diagnosi» in questo paziente è di sindrome nefritica acuta secondaria a glomerulonefrite acuta essudativa di origine streptococcica. Un altro paziente presenta invece edemi alle caviglie, urine pallide e ridotta funzione renale; la biopsia dimostra depositi diffusi nella parete capillare senza infiltrazione flogistica cellulare: indagini approfondite non dimostrano alcuna condizione morbosa associata. La «diagnosi» in questo caso è di sindrome nefrosica con ridotta funzionalità renale, secondaria a n. membranosa idiopatica.

A tutto ciò consegue che è molto importante definire con esattezza i diversi termini da impiegare nella descrizione delle malattie glomerulari e soprattutto esprimere chiaramente a quale livello si sta parlando e cioè se a livello clinico, istopatologico (o immunoistologico) oppure patogenetico (Cameron, 1975). Tenendo conto di ciò, organizzeremo gran parte di questo capitolo, dedicato alla glomerulonefrite idiopatica, in cinque sezioni principali. La prima riguarderà, in breve, la *patogenesi delle glomerulopatie* (col. 108), cui farà seguito la descrizione dei principali *aspetti istopatologici* osservati nelle malattie glomerulari (col. 119). In questa seconda sezione ci soffermeremo in particolare sui quadri osservabili al microscopio ottico, che costituiscono, al momento, la base della principale classificazione delle malattie glomerulari e rappresentano attualmente (come si vedrà meglio in seguito) la miglior guida al probabile giudizio prognostico e alla eventuale risposta terapeutica. Questo breve resoconto non ha certamente la pretesa di fornire una dettagliata descrizione di tutti i quadri istopatologici; tra l'altro sull'argomento esistono già diversi testi. Abbiamo piuttosto voluto focalizzare le peculiari difficoltà che si incontrano nel differenziare gli aspetti che sono importanti da un punto di vista clinico. Descriveremo, inoltre, anche alcuni quadri di immunoistochimica e altri rilevabili solo col microscopio elettronico.

Nella terza parte, la *sezione clinica*, tratteremo le principali sindromi con cui si manifestano le malattie glomerulari, accennando anche alle più importanti misure terapeutiche sintomatiche (col. 145). I sintomi che caratterizzano tali condizioni morbose sono in realtà poco numerosi e consistono in ematuria, proteinuria e sue conseguenze, riduzione della superficie di filtrazione glomerulare (insufficienza renale) e ipertensione, quando presente, quale complicanza secondaria.

Nella quarta parte descriveremo il *decorso* e la *prognosi* per ognuno dei principali gruppi istologici di glomerulopatia e il *trattamento specifico* che si ritiene capace di modificarne l'evoluzione (col. 175).

Abbiamo infine riconsiderato in breve nella parte finale quelle *forme speciali di glomerulonefrite* (col. 189) il cui agente patogenetico è noto e le cui modalità di lesione sono evidenti, indipendentemente dalla classificazione istopatologica seguita in precedenza, e ciò per una migliore evidenziazione clinica delle stesse.

PATOGENESI DELLA GLOMERULONEFRITE

Sembra ormai definitivamente accertato che la maggior parte delle forme di glomerulonefrite sono il risultato di una deviazione del sistema immunitario, per cui il rene viene danneggiato proprio da quei meccanismi che, in condizioni normali, sono deputati a proteggere l'organismo dall'ambiente circostante. Ciò però non ci deve portare a ritenere che *tutte* le forme di glomerulonefrite siano di origine immunitaria. Il repertorio delle risposte renali (come pure di altri organi) a una *noxa* è limitato, cosicché il risultato finale può presentare similitudini spurie anche se l'insulto iniziale è largamente differente e non di natura immunologica. Non abbiamo prove, ad es., che la glomerulopatia a «lesioni minime» o la glomerulosclerosi segmentale focale siano il risultato di una *noxa* immunitaria (v. sotto). Il rilievo poi, di complessi immuni circolanti come pure la presenza di «sostanze immunoreagenti» all'interno del glomerulo, va sempre interpretato con cautela, poiché esistono molte condizioni morbose, ad es. l'artrite reumatoide e diverse forme neoplastiche, che pur presentando in abbondanza immunocomplessi circolanti, non vanno incontro a nefrite. Inoltre alcune sostanze immunoreagenti, in particolare IgM, C3 e C1q, possono aderire in modo aspecifico a tessuti danneggiati o cicatriziali, per cui la loro presenza non implica necessariamente una patogenesi immunitaria della lesione.

A parte le osservazioni cliniche, molti dei dati a sostegno dell'associazione tra glomerulonefrite e complessi immuni provengono da studi condotti su nefriti, spontanee e sperimentali, osservate in animali. Anche in questo caso, però, è necessaria una certa cautela. È tale la diversità della risposta immunitaria, come pure della sua modulazione, tra le diverse specie animali che un'estrapolazione non critica alla patologia umana dei risultati sperimentali può solo portare confusione.

Ciò detto, sembra che tutti i mammiferi esaminati possano andare incontro a nefrite spontanea e che anzi la condizione morbosa sia meno comune nell'uomo rispetto a moltissime altre specie animali. (Per quanto concerne la

Digitized by Google

patogenesi della glomerulonefrite, cfr. Wilson e Dixon, 1981; Cameron e Williams, 1982).

Modelli animali di glomerulonefrite

A seguito di indagini condotte dal 1950 al 1970 si è formulata l'ipotesi che la maggior parte delle forme di glomerulonefrite, qualunque ne sia l'espressione clinica, originino da due meccanismi principali:

1) localizzazione di complessi immuni (antigene-anticorpo), già formati e circolanti, all'interno dei glomeruli con conseguente reazione infiammatoria e successiva reazione cicatriziale;

2) formazione di anticorpi specificamente diretti contro antigeni renali.

Questo secondo modello è stato studiato in modo particolarmente approfondito e verrà discusso per primo, malgrado il suo analogo clinico nell'uomo (sindrome di Goodpasture [v. GOODPASTURE, SINDROME DI]) costituisca solo l'1% di tutte le glomerulonefriti in Europa.

Nefriti anti-membrana basale glomerulare

Se si preleva il rene di un animale (comunemente un coniglio), se ne separano i glomeruli e da questi si prepara la membrana basale (MBG), è possibile immunizzare un animale di un'altra specie verso la MBG così preparata. Se si iniettano in un altro coniglio siero, gammaglobuline oppure anticorpi anti-MBG purificati, prelevati dal secondo animale, si osserva la comparsa immediata di proteinuria e successivamente (dopo ca. 7-10 giorni) di una nefrite grave e improvvisa, con formazione di semilune epiteliali. Questo modello è stato chiamato per anni «nefrite anti-MBG». In realtà questa dizione non è esatta. Si è infatti visto che in alcuni conigli gli anticorpi anti-MBG possono aderire alla MBG senza alcuna conseguenza morbosa, e se poi l'anticorpo non è di per sé in grado di fissare il complemento non si ha alcuna malattia (ad es., negli uccelli). Nelle cavie, ad es., l'iniezione di anticorpi anti-MBG non è in grado di provocare alcuna lesione, come pure modesto è il danno spontaneo nei roditori.

La spiegazione di queste osservazioni apparentemente contraddittorie è affiorata quando ci si rese conto che la proteinuria iniziale si associava soltanto a una nefrite lieve e transitoria, e che il danno renale grave si verificava solo *successivamente* quando (e soltanto se) l'animale produceva anticorpi autologhi (secondari) diretti contro le *IgG eterologhe depositate sulla membrana basale glomerulare*. In via retrospettiva è stato possibile dimostrare che le IgG eterologhe si comportano come un antigene «impiantato» con formazione *in situ* di complessi IgG-anti-IgG eterologhe. La maggior parte dei ratti, invece, non presenta alcuna risposta anticorpale contro le IgG così fissate e in questi animali è possibile provocare una malattia grave solo iniettando un secondo anticorpo, diretto contro l'anticorpo anti-MBG eterologo fissato ai glomeruli.

Una caratteristica di queste forme di nefrite sperimentale è che tutte le sostanze immunoreattive si depositano in modo lineare e continuo lungo la MBG. Tale aspetto persiste al microscopio ottico anche quando il preparato viene osservato a maggiore ingrandimento (a immersione): si rilevano i ben noti depositi «lineari». Nel classico esempio del coniglio su riferito, in questi depositi lineari, considerati il contrassegno della nefrite anti-MBG, si riscontrano le IgG eterologhe, quelle dell'ospite più il complemento. Il fatto che la malattia grave consegua, non alla deposizione di anticorpi anti-MBG eterologhi, ma a una reazione locale tra antigene IgG eterologo e anticorpo autologo è stato a lungo trascurato, fino a quando non si è ravvivato l'interesse verso le reazioni antigene-anticorpo *in situ* (v. sotto).

Nefrite da complessi immuni

Nefrite acuta da sieroalbumina bovina. – Questo modello è stato costruito sulla sequenza degli eventi che consegue all'iniezione di una dose singola e massiva di proteine eterologhe, comunemente 0,5 g di sieroalbumina bovina (SAB) nel coniglio. Le proteine vengono catabolizzate assieme alle albumine proprie dell'animale nell'arco di una settimana, dopo di che si osserva un rapido declino dell'antigene circolante in coincidenza con il manifestarsi di un'arterite diffusa e (comunemente) di una nefrite clinica, caratterizzata da depositi di IgG e C3 nel glomerulo e da un aspetto «di tipo granulare» al microscopio a immunofluorescenza. Successivamente si osserva la comparsa in circolo di antigene legato a una Ig e solo dopo diviene possibile riconoscere anticorpi circolanti anti-SAB, quando, cioè, i complessi SAB-immunoglobulina anticorpale sono scomparsi dal circolo. Questa sequenza è stata interpretata come segue: formazione di complessi immuni solubili prodotti in presenza di eccesso di antigene non appena gli anticorpi cominciano a entrare in circolo, successiva loro localizzazione all'interno dell'albero vascolare con conseguente reazione flogistica. In questo modello sperimentale solo una frazione dell'antigene inoculato, meno dell'1%, si va a localizzare nei reni, la nefrite è in genere lieve e può perfino non esser riconoscibile clinicamente; anzi alcuni conigli non producono mai anticorpi sufficienti a provocare nefrite.

Ulteriori studi condotti nel coniglio hanno però dimostrato che complessi SAB-anticorpo anti-SAB preparati *in vitro* e inoculati direttamente nell'animale non provocavano alcuna malattia, o, tutt'al più, solo un danno modesto. Dapprima ciò provocò sorpresa; poi, però, in indagini successive si evidenziò che l'arterite (e in misura minore la nefrite) era scatenabile aumentando la permeabilità capillare al momento dell'inoculazione dei complessi immuni.

Successivamente, infatti, si dimostrò che il coniglio immunizzato con la SAB produceva, non solo anticorpi IgG, ma anche anticorpi citofili IgE che si legavano ai leucociti. Quando queste cellule così sensibilizzate incontravano l'antigene (SAB) si aveva la liberazione di una sostanza, ora identificata in un fosfolipide e denominata PAF (*Platelet Activating Factor*: fattore attivante le piastrine). Questa sostanza, a sua volta, provocava liberazione di amine vasoattive dalle piastrine, amine che nelle piastrine di coniglio sono contenute in notevoli quantità. Così si vide che il processo immunizzante induceva, non solo la comparsa di complessi circolanti, ma anche di un meccanismo cellulomediato che favoriva la localizzazione dei complessi stessi.

Così come la nefrite anti-MBG nel coniglio è stata presa come modello per la nefrite anti-MBG umana (sindrome di Goodpasture), la sequenza di eventi che consegue all'iniezione di una singola dose di SAB è stata ritenuta simile a quella che si osserva nella malattia da siero umano con nefrite, e nella glomerulonefrite acuta con o senza arterite sistemica. Sia nella forma sperimentale che nella patologia umana, infatti, si osservano a carico del rene proliferazione endocapillare evidente, presenza di depositi granulari, di aspetto brillante all'immunofluorescenza, costituiti da IgG e C3, nel mesangio e nelle pareti capillari, che corrispondono alle «gibbosità» osservate col microscopio elettronico. La similitudine tra le due forme

Digitized by Google

si estende anche ai tempi di comparsa e scomparsa dei complessi immuni circolanti, alla prognosi, con guarigione nella maggior parte degli animali e dei pazienti, e al periodo di latenza tra insulto immunitario e comparsa della malattia.

Nefrite cronica da sieroalbumina bovina. – Le analogie tra le forme *croniche* di nefrite da complessi immuni, nell'uomo e nell'animale, sono invece più controverse. Se si inietta SAB ripetutamente, 1-2 volte al giorno nei conigli, si osserva che solo una quota di animali va incontro a una nefrite clinicamente evidente e che questa solo in alcuni assume un decorso grave (Dixon, Feldman e Vasquez, 1961; Germuth e Rodriguez, 1973) con comparsa di complessi immuni in circolo e lesioni glomerulari caratterizzate da depositi granulosi contenenti SAB, anticorpi anti-SAB, complemento e fibrina; lesioni simili si possono provocare anche nei ratti. Variando, sia la dose (o le dosi) giornaliera di albumina, sia l'animale, è possibile provocare quadri istopatologici glomerulari differenti che riproducono la maggior parte degli aspetti istopatologici osservabili nell'uomo. Ciò fa quindi ritenere che questi aspetti non siano espressione di un insulto immunologico specifico ma che tutti possano conseguire a un qualsiasi complesso antigene-anticorpo. Anche se tutto ciò sembra ormai codificato e accettato, un'analisi più dettagliata di questo modello di nefrite cronica ha fatto sorgere, come vedremo in seguito, delle controversie.

Diversi gruppi di ricercatori hanno variato la quantità di antigene iniettato cercando di eguagliare o superare la quantità di anticorpi prodotti. Così facendo si è riscontrato che gli animali che raggiungono un rapporto antigene-anticorpo pressoché equivalente, in eccesso anticorpale moderato, tendono a manifestare una nefrite grave, mentre gli animali che sviluppano titoli anticorpali un poco più alti presentano una forma morbosa più lieve. Gli animali con produzione anticorpale molto elevata, invece, non ammalano affatto così come quelli che, pur rimanendo in evidente eccesso di antigene, hanno una risposta anticorpale nulla o scarsa.

La comparsa di nefrite grave in animali che producono quantità modeste di anticorpi è stata attribuita alla formazione di complessi solubili, prodotti in presenza di un moderato eccesso di antigene, eccesso che si verifica periodicamente nell'animale, subito dopo ogni iniezione di SAB. Le precedenti indagini condotte sulla forma acuta spinsero i ricercatori ad affermare che i complessi solubili formati in eccesso di antigene, erano sicuramente patogeni: tanto più che complessi immuni piccoli ($0,5 \times 10^6$ dalton) contenenti SAB sono stati realmente osservati nel circolo e nei depositi immunitari presenti nella parete capillare di questi animali (Germuth e Rodriguez, 1973). Negli animali con risposta anticorpale migliore (ma ancora modesta) si sono invece riscontrati in circolo complessi immuni più grandi ($> 1 \times 10^6$ dalton) e una glomerulonefrite più lieve, caratterizzata da depositi immunitari localizzati nel mesangio anziché nella parete capillare. Successivamente si è dimostrato che questi animali con grossi complessi circolanti e depositi mesangiali, producevano anticorpi precipitanti dotati di maggiore avidità per l'antigene rispetto agli animali con complessi più piccoli e depositi periferici.

Formazione di complessi immuni in situ. – La prima osservazione a essere messa in dubbio fu quella che i depositi immunitari granulari isolati presenti nella MBG fossero sempre espressione del depositarsi di complessi immuni solubili e che i complessi localizzati nei tessuti provenissero sempre dal circolo.

Prima del 1950, quando, cioè, venne elaborato il concetto dei complessi solubili circolanti, si riteneva che le reazioni antigene-anticorpo responsabili di lesione tessutale avvenissero *direttamente nei tessuti* per deposizione separata, dapprima di antigene poi di anticorpo, come nella reazione di Arthus. Questa idea, abbandonata per 25 anni, ha di recente riacquistato popolarità proprio per spiegare la patologia glomerulare (Couser e Salant, 1980). Si è infatti osservato che l'iniezione endovenosa di diversi antigeni (IgG aggregate, concanavalina A, SAB, ferritina) seguita successivamente dall'inoculazione separata del rispettivo anticorpo, era in grado di provocare una glomerulonefrite acuta a seguito del combinarsi dell'anticorpo con l'antigene in precedenza depositatosi nel glomerulo.

Una seconda serie di osservazioni è originata poi da un particolare modello di nefrite sperimentale, descritta per la prima volta da Heymann e coll. e da allora denominata nefrite di Heymann (Couser e Salant, 1980). Questi AA., iniettando in ratti un omogenato di rene intero, osservarono con regolarità la comparsa di una sindrome nefrosica associata a presenza nei glomeruli di depositi granulari epimembranosi diffusi, simili a quelli della n. membranosa umana (Cameron, 1979b). Ulteriori indagini hanno dimostrato che l'immunogeno responsabile era un antigene presente nell'orletto a spazzola dei tubuli renali, il cosiddetto antigene ETR (antigene Epiteliale Tubulare Renale). In questi animali vennero poi riscontrati dei complessi immuni circolanti considerati come complessi ETR-anti-ETR che si depositavano nel rene. Tuttavia il problema divenne più complicato quando si osservò che era possibile trasmettere la malattia iniettando direttamente siero di animali malati in animali sani. Infine si arrivò a dimostrare la *fissazione diretta dell'anticorpo anti-ETR* sulla MBG, per l'esistenza di una reattività antigenica crociata tra MBG e ETR. Tale fissazione ha una distribuzione *irregolare* sulla MBG stessa e ciò spiega l'*aspetto granulare* che assumono i depositi sulla faccia esterna della membrana basale. È noto che questa evenienza si verifica anche in seguito all'impianto di SAB e di alcune ferritine sulla MBG, con formazione, cioè, di complessi immuni isolati *in situ*, per deposizione separata di antigene e anticorpo. Ciò si realizza anche quando la combinazione dell'anticorpo avviene con antigeni glomerulari fissi, purché questi non abbiano una distribuzione continua sulla membrana basale. Questo concetto ha la sua rilevanza nella discussione della genesi della n. membranosa umana.

Complessi immuni solubili e insolubili. – Un secondo viraggio di idee avvenne quando ci si avvide che le caratteristiche dei complessi immuni prodotti erano estremamente variabili e che il complesso immune formatosi, si poteva diversificare sotto molti aspetti: in particolare, per la valenza dell'antigene e per l'avidità dell'anticorpo (Mannik, 1980). Divenne poi anche chiaro che negli animali (o nell'uomo) che avevano sofferto di nefrite grave, i complessi immuni presenti in circolo potevano non rappresentare i complessi patogeni per il rene. Questa tesi venne ulteriormente suffragata da indagini cliniche, condotte in corso di nefrite luposa, in cui ci si avvide che l'avidità dell'anticorpo presente nei depositi immuni glomerulari era maggiore di quella degli anticorpi liberi e di quella degli anticorpi presenti nei complessi immuni circolanti. Negli esperimenti su riferiti con inoculazione ripetuta di SAB, gli animali che andavano incontro a glomerulonefrite con depositi subendoteliali e mesangiali erano quelli che producevano solo scarse quantità di anticorpi, in concentrazioni prossime o equivalenti all'antigene, con una equivalenza temporanea che si raggiungeva

Digitized by Google

TAB. II. ASSOCIAZIONE TRA SISTEMA HLA E GLOMERULONEFRITE NELL'UOMO (1981)

	Loci A e B	Locus D
Nefropatia «a lesioni minime»	B12 *	DRw 7
Porpora di Schönlein-Henoch	Bw35	DRw 1
Nefropatia ad IgA	Bw35**	DRw 4
Nefrite anti-MBG	—	DRw 2
Glomerulonefrite mesangiocapillare tipo II	B12	—
Nefrite luposa	A1, B8	DRw 3
Nefropatia membranosa	—	DRw 3

* Indagini successive non hanno confermato questa associazione.
** L'associazione è risultata evidente in alcune indagini ma non in altre, compresi studi familiari sulla segregazione dell'HLA. Ciò probabilmente è espressione di una variabilità geografica della nefropatia ad IgA.

2 o 4 volte al giorno. È possibile quindi che i complessi responsabili del danno renale non siano, come si è ritenuto, quelli prodotti in moderato eccesso di antigene, bensì quei complessi *insolubili* che si formano direttamente *all'interno* del circolo renale. Questa ipotesi è confortata da osservazioni condotte su animali (conigli o maiali) immunizzati con un antigene multivalente (ferritina). Somministrando nuovamente l'antigene, dopo l'immunizzazione, in piccole quantità, direttamente nell'arteria renale si è osservata la comparsa di una nefrite focale o diffusa (Clark *et al.*, 1980).

In conseguenza di queste osservazioni si è avuta un'ulteriore modificazione delle opinioni circa il ruolo dei complessi immuni solubili in patologia. Per cominciare si era ritenuto che i complessi immuni solubili si formassero solo in animali o in esseri umani in cui la risposta immunitaria fosse patologicamente ridotta. Ora si è invece dimostrato che complessi immuni circolanti sono presenti regolarmente in corso di infezioni, come parte della normale risposta immunitaria, tanto che è stato loro attribuito un ruolo importante ai fini della regolazione della risposta immunitaria stessa. Per quanto concerne i modelli animali di glomerulonefrite, cfr. Unanue e Dixon, 1967; Cochrane e Koffler, 1973; Germuth e Rodriguez, 1973; Cochrane e Dixon, 1976.

Genesi della nefrite

Da quanto su discusso si potrebbe ricavare l'impressione che l'immunizzazione con un antigene estraneo comporti regolarmente la comparsa di nefrite. Chiaramente ciò non corrisponde alla realtà: l'immunizzazione, nella maggior parte degli individui, è seguita dall'eliminazione dell'antigene estraneo senza complicanze, e da immunità duratura verso l'antigene stesso. Quello che si deve domandare è perché alcuni individui ammalano di nefrite e altri no, pur confrontandosi con lo stesso insulto immunologico, ad es. un'infezione streptococcica. Perché, ad es., un bambino ha solo un semplice mal di gola, un altro presenta un'ematuria microscopica e un altro ancora ammala di una nefrite fulminante, e ciò persino all'interno di uno stesso ceppo familiare?

Senza dubbio la nefrite rientra in quel gruppo di condizioni morbose che si realizzano solo quando un qualche agente ambientale viene ad interagire con un ospite suscettibile. Ciò sta a significare che la variabilità, per quanto riguarda l'incidenza, la gravità e la tendenza alla cronicità di questa forma morbosa, può esser spiegata in termini di diversa suscettibilità e di diverse intensità e durata dell'aggressione immunitaria. Cercheremo ora di illustrare in maggior dettaglio questi concetti.

Primo: alcuni individui sembrano geneticamente predisposti ad ammalare di nefrite. L'associazione, però, tra questa forma morbosa e antigeni HLA nei *loci* A e B è generalmente piuttosto debole (tab. II), salvo il caso della sindrome di Goodpasture, in cui è possibile riscontrare associazione con il tipo HLA-DRw2 in quasi il 90% dei casi (Rees *et al.*, 1978). Secondo: la risposta immunitaria può esser determinata dopo la nascita anche da fattori ambientali. All'uopo giova ricordare lo straordinario declino dell'incidenza della glomerulonefrite (ca. 15 volte) osservatosi in questi ultimi 100 anni nel Regno Unito, e tuttora in corso, come pure l'estrema variabilità per quanto riguarda la frequenza della sindrome nefrosica tra le diverse parti del mondo (con differenze fino a 100 volte tra un paese e l'altro; tab. III).

TAB. III. INCIDENZA DELLA SINDROME NEFROSICA IN DIVERSI PAESI
(da Kibukamusoke, modificata e integrata)

			Percentuale di ricoveri per sindrome nefrosica		Rapporto
Aree di endemia malarica	Nigeria	Ibadan	2,4	media 2,6	52
		Lagos	2,1		
	Uganda	Mulago	2,0		
		Fort Portal	1,8		
	Yemen	Taiz	3,0		
	Papua	Port Moresby	> 4,0		
	Guyana	Mackenzie	2,8 *		
Aree tropicali relativamente non malariche	Senegal	Dakar	0,85	media 0,4	8
	Zimbabwe	Harare	0,7		
		Bulawayo	0,15		
	Guyana	Demerara	0,05		
Aree temperate non malariche	U.S.A.	LA County	0,03	media 0,05	1
		Utah	0,15		
	U.K.	SE Thames	0,04		
	Cina	Human Med. College	0,02		

* 0,05 dopo eradicazione della malaria.

Digitized by Google

TAB. IV. DEFICIT PRIMARI DI FATTORI DEL COMPLEMENTO

Componente	N. di alberi genealogici studiati	Associazioni cliniche *
C1q	4	Nessuna associazione (2); arterite (3); LES (2); LED (1)
C1r	2	Infezioni, «LES» (2)
C1s	1	LES
C2	molti (più di 30)	50%: nessuna associazione; nell'altro 50% malattie da complessi immuni: LES, GN, porpora di Schönlein-Henoch (2)
C4	3	«LES»
C3	6	Grave deficit immunitario (7), febbre/artralgia (1), nefrite (1)
Inibitore di C3	4	Grave deficit immunitario (1); meningite meningococcica ricorrente (3)
C5	2	LES (1); sepsi gonococcica (1); nessuna associazione (1)
C6	5	Sepsi gonococcica (1); meningite gonococcica ricorrente (3); LES (1); nessuna associazione (1)
C6 e C7	1	Nessuna associazione
C7	6	GN (1); sepsi gonococcica (1); infezione meningococcica (1); malattia di Raynaud (1); AR (1); nessuna associazione (1)
C8	7	Sepsi gonococcica (2); meningite meningococcica (5); LES (3); xeroderma pigmentoso (ma per altri versi nessuna associazione) (3)
C9	3	? Nessuna associazione (6)
Fattore B	1	—
Inibitore della C1 esterasi	molti	Angioedema ereditario con aumentata incidenza di LES e GN

LES = lupus eritematoso sistemico; « LES » = malattia simil-luposa; LED = lupus eritematoso discoide; GN = glomerulonefrite; AR = artrite reumatoide.

* Le cifre tra parentesi si riferiscono al numero dei pazienti riscontrati

Tutto ciò, probabilmente, è legato più alla variabilità della sensibilità immunitaria dei pazienti che a una diversa incidenza di particolari infezioni batteriche, virali e parassitarie (ad es., malaria) tra i vari paesi.

Nello scorso decennio è stato tracciato un profilo del soggetto predisposto alla nefrite da cui si ricava che questi è un individuo *relativamente immunoincompetente*, cioè con uno o più deficit della reazione immunitaria. Sono proprio tali deficit, infatti, che permettono la persistenza di antigeni estranei e dei rispettivi anticorpi, la formazione o il depositarsi di complessi all'interno dei tessuti e, probabilmente, la persistente induzione di una risposta anticorpale contro antigeni autologhi.

Questi concetti traggono la loro origine da osservazioni sia cliniche che sperimentali. Per quanto riguarda la clinica è ormai accertata l'esistenza di una relazione tra assenza ereditaria di alcuni componenti del complemento e nefrite o altri disordini da immunocomplessi (Agnello, 1978) (tab. IV).

Per quanto riguarda, ad es., l'associazione tra basse concentrazioni di C3 e glomerulonefrite mesangiocapillare di cui parleremo oltre, si ritiene attualmente che il deficit sia precedente e predisponga alla nefrite anziché avvenire il contrario (Peters e Lachmann, 1974). La comparsa di nefrite in assenza di componenti del complemento è probabilmente legata al ruolo esercitato da C3 sulla solubilizzazione dei complessi immuni depositati.

In campo sperimentale si è rilevato che topi che ammalano di nefrite dopo infezione con virus della coriomeningite linfocitaria (CML) producono un anticorpo dotato di bassa avidità quando cimentato con immunogeni quali la transferrina o la sieroalbumina. Ricordiamo che nei conigli trattati con iniezioni ripetute di SAB (v. sopra) gli animali che manifestavano la nefrite grave erano proprio quelli con risposta anticorpale scarsa (ma non assente!), mentre in quelli con risposta intermedia la malattia era meno diffusa, principalmente di tipo mesangiale. Gli animali con reazione immunitaria efficiente, invece, riuscivano a eliminare completamente l'antigene senza conseguenze morbose (Germuth e Rodriguez, 1973).

Inoltre, sia nei topi predisposti alla glomerulonefrite da virus CML, che in esseri umani con lupus eritematoso sistemico (con o senza nefrite) sembra abbastanza certa l'esistenza di un deficit dell'interazione tra linfociti T-T e T-B, e, in particolare nel lupus, di un deficit della risposta dei linfociti T soppressori durante la reazione immunitaria (v. sotto). Sembra quindi che la gamma dei diversi deficit della competenza immunitaria nei pazienti con nefrite sia piuttosto ampia. È necessario a questo punto considerare anche un altro aspetto, e cioè l'efficienza con cui il sistema reticoloendoteliale rimuove il materiale immune che precipita, con i suoi macrofagi fissi e mobili. Questa funzione sembra esser depressa in modo reversibile nelle malattie da complessi immuni, forse quale effetto secondario alla saturazione del sistema con i complessi stessi. Va rilevato che i rapporti tra funzione del mesangio glomerulare e clearance reticoloendoteliale non sono ancora chiari (Michael *et al.*, 1980).

Tutte queste considerazioni fanno ritenere che l'ospite stesso costituisca la causa principale della nefrite. Tuttavia, anche se non specifico, il ruolo dell'immunogeno non va trascurato, per cui è necessario valutare accuratamente anche la natura e l'importanza dei diversi antigeni nella glomerulonefrite umana.

È stata già menzionata l'ipotesi che la diversa incidenza della glomerulonefrite nelle differenti zone del mondo possa esser legata più alla costituzione genetica dell'ospite o agli effetti ambientali sulla risposta immunitaria che all'incidenza di patogeni specifici. Tuttavia si deve ammettere che alcuni dati elencati nella tab. III, in particolare il declino della sindrome nefrosica nella Guyana dopo l'eradicazione dell'infezione da *Plasmodium malariae*, depone a favore di una stretta relazione tra la malattia e un patogeno specifico (Kibukamusoke, 1973). Similmente, la remissione della nefrite quando in un paziente si possa identificare ed eliminare l'antigene, sottolinea ulteriormente che almeno in alcuni casi il patogeno stesso riveste un ruolo importante. Tuttavia la tab. III dimostra che alcune zone relativamente non malariche, ad es., il Senegal e l'alta pianura dello Zimbabwe, presentano un'incidenza di nefrite maggiore dell'Europa, U.S.A. o Cina. È verosimile che in queste regioni siano in opera altri patogeni o altri fattori legati all'ospite.

Nella maggioranza dei pazienti nefritici, purtroppo, non è possibile evidenziare alcun dato clinico o immu-

Digitized by Google

TAB. V. ANTIGENI RISCONTRATI IN ASSOCIAZIONE ALLA GLOMERULONEFRITE UMANA

Associazione certa, riscontrabile in molti casi, con identificazione dell'antigene e dell'anticorpo specifico nei depositi immuni e nei complessi circolanti.
- Antigeni esogeni:
  - streptococchi
  - *Plasmodium malariae*
  - virus dell'epatite B.
- Antigeni endogeni:
  - antigeni tumorali (adenocarcinoma polmonare e intestinale)
  - DNA
  - tiroglobulina
  - IgG.

Associazione probabile, con identificazione dell'antigene, dell'anticorpo (o di ambedue) nei depositi immuni, in casi sporadici.
- Antigeni esogeni:
  - stafilococchi
  - *Corynebacterium* spp.
  - pneumococchi
  - *Oncornavirus*
  - BK virus
  - virus di Epstein e Barr
  - *Schistosoma mansoni*
  - *Treponema pallidum.*
- Antigeni endogeni:
  - antigene dell'orletto a spazzola dell'epitelio tubulare renale *.

Associazione possibile, basata solo su dati epidemiologici o clinici.
- Antigeni esogeni:
  - *Streptococcus viridans* (nell'endocardite batterica subacuta)
  - enterococchi (nell'endocardite batterica subacuta)
  - *Salmonella typhi*
  - *Mycobacterium leprae*
  - brucelle
  - *Neisseria meningitidis*
  - coxsackie B4
  - morbillo (nell'encefalite sclerosante subacuta)
  - virus ECHO 9
  - *Toxoplasma gondii*
  - filarie.

Farmaci capaci di indurre glomerulonefrite (membranosa), antigene ignoto:
- sali d'oro
- mercurio
- tridione, paradione
- penicillamina, etc.
- captopril.

* Solo in Giappone (?)

nologico che deponga per l'intervento di un particolare immunogeno e solo in una minoranza di casi è possibile implicare ragionevolmente un determinato agente. Tuttavia, se in molti casi di forma secondaria il giudizio è solo circostanziale, in un certo numero di pazienti si hanno dati sufficienti per poter incriminare un determinato agente (tab. V). È utile sottolineare che ognuno di questi fattori causali è in grado di provocare più forme istologiche di nefrite, fatto questo che ulteriormente conferma la non specificità degli antigeni nella glomerulonefrite umana.

Perché è così raro esser sicuri che un determinato agente sia realmente responsabile della nefrite in atto? Molto si è discusso sull'argomento: attualmente si ritiene che ciò sia legato al fatto che la quantità di antigene specifico presente nel glomerulo è al di sotto del livello di identificazione. Una spiegazione alternativa è che, al momento in cui si iniziano a studiare i pazienti, l'agente originario, che ha indotto la nefrite, non sia più presente e che la malattia prosegua per meccanismi secondari. Va rilevato che questa non è solo una questione accademica poiché le possibilità di successo delle manipolazioni immunologiche sul paziente dipendono proprio dalla soluzione di questo problema. Osservazioni condotte in topi con nefrite malarica confortano la seconda ipotesi, come pure dati rilevati nella glomerulonefrite umana acuta fanno ritenere che le IgG autologhe siano rese immunogene dall'azione della neuraminidasi batterica e che queste IgG alterate costituiscano l'antigene principale (McIntosh *et al.*, 1978). In una n. membranosa comparsa *ex novo* in un soggetto sottoposto a trapianto renale e la cui malattia iniziale non era la glomerulonefrite, si è identificato come antigene una IgG autologa; in diverse forme di glomerulonefrite cosiddetta «idiopatica» sono stati riscontrati nel crioprecipitato plasmatico DNA e anticorpi anti-DNA.

Cominciamo quindi ormai a pensare che questi antigeni autologhi (e forse altri) abbiano un ruolo fondamentale più nel proseguire l'aggressione immunologica al rene che non nella malattia acuta reversibile, in cui è probabile che gli agenti dell'infezione siano interamente o principalmente responsabili. Come eccezione vanno ricordati quei casi di immunizzazione massiva persistente (ad es., da epatite B o da SAB) in cui è probabile che col tempo venga sopraffatto un sistema immunitario relativamente normale. Quando si induce una risposta immunitaria, non si ha solo la comparsa di anticorpi e linfociti specificamente diretti contro quel determinato immunogeno, ma, nel caso di alcuni antigeni, si può avere anche un'attivazione diretta, policlonale, di linfociti B con produzione di anticorpi diretti contro molti altri antigeni, alcuni autologhi; questo fenomeno è alla base della positività (temporanea) del test per il fattore antinucleare osservato in molte infezioni. Una mancata modulazione o soppressione di questa ampia risposta anticorpale potrebbe rendersi responsabile dell'insorgere di un'autoimmunizzazione che poi può persistere anche dopo la scomparsa del fattore immunizzante originario. A questo punto abbiamo però raggiunto i limiti della speculazione attuale sull'argomento.

Mediazione della lesione

In questo paragrafo dobbiamo prendere in considerazione un ultimo problema, e cioè come si realizza il danno glomerulare (tab. VI). Se ci si pone la domanda di come si verifica il danno cronico, dobbiamo rispondere che non lo sappiamo. Molto più noti sono invece i meccanismi responsabili della lesione acuta, principalmente grazie agli studi condotti su animali. È accertato che è necessaria la fibrina perché si abbia la formazione delle semilune epiteliali attorno ai glomeruli, ma non sappiamo con esattezza da cosa siano costituite le semilune stesse. Fino a poco tempo fa si riteneva che esse fossero formate da cellule provenienti dall'epitelio di rivestimento del glomerulo e della capsula di Bowman. Numerose recenti osservazioni fanno ritenere che le semilune siano costituite anche da macrofagi di infiltrazione, oltre che da cellule locali proliferanti (Thomson *et al.*, 1979). Ciò è probabilmente vero anche per gli elementi che infiltrano l'area endocapillare, in particolare il mesangio. Questi macrofagi, che, in condizioni normali, fanno parte ovviamente di un meccanismo di guarigione, divengono essi stessi mediatori del danno, probabilmente per la liberazione di proteasi elaborate nel corso della digestione del materiale deposto. Di recente si è osservato che è possi-

TAB. VI. FATTORI POTENZIALI DI LESIONE NELLA GLOMERULONEFRITE

Fattori solubili	Elementi cellulari
complemento kinine fibrina linfochine prostaglandine SRS-A e altri leucotrieni proteasi (di provenienza cellulare) anafilotossine (da attivazione del complemento) immunoglobuline amine vasoattive stimolatori dell'aggregazione piastrinica: PAF trombina	leucociti polimorfonucleati macrofagi piastrine linfociti?

bile arrestare gran parte del danno glomerulare in corso di nefrite acuta da SAB provocando nell'animale deplezione di macrofagi mediante siero antimacrofagico (Holdsworth *et al.*, 1980). Questo interesse nei confronti delle cellule quali agenti di lesione è nato, in parte per la mancata dimostrazione di un analogo umano della proteinuria granulocitodipendente osservata nella nefrite sperimentale anti-MBG (Thomson *et al.*, 1979), in parte per la mancata conferma di un reale ruolo patogeno del complemento nell'uomo. Infatti il complemento viene ora considerato come parte integrante dei meccanismi di riparazione, che hanno, non solo la funzione di attrarre elementi fagocitari, ma anche quella di solubilizzare i complessi immuni: va rilevato che quest'ultima attività osservata *in vitro* non è stata dimostrata in modo convincente *in vivo* (Bartolotti e Peters, 1978). Anche il ruolo dei fattori della coagulazione è stato ampiamente studiato a questo scopo (Kincaid-Smith, 1975). A parte l'importanza della fibrina nella genesi della proliferazione cellulare extracapillare (semilune) di cui si è fatto menzione in precedenza, sembra ormai assodato l'intervento delle piastrine nella genesi del danno cronico (Parbtani e Cameron, 1980). Fattori umorali liberati dalle piastrine sono in grado di indurre proliferazione sia delle cellule mesangiali che di quelle endoteliali e di provocare reazione infiammatoria; sotto questo aspetto la loro potenzialità lesiva e flogistica è simile a quella dei leucociti. Se le piastrine svolgano anche nell'uomo, oltre che nel coniglio, un ruolo importante nel facilitare la localizzazione dei complessi immuni nei tessuti non è noto; tuttavia il PAF è stato isolato anche nell'uomo e sembra accertata una sua partecipazione sia alla glomerulonefrite acuta che al lupus eritematoso sistemico. È chiaro che, in una «normale» reazione infiammatoria indotta come risposta a una *noxa*, i vari aspetti della reazione stessa, elencati nella tab. VI, agiscono di concerto, nel senso che i meccanismi in fase fluida interagiscono con gli elementi cellulari e viceversa. Così, qualunque sia il modo con cui il sistema viene chiamato in causa, gli altri meccanismi vengono implicati in conseguenza.

ASPETTI ISTOPATOLOGICI E IMMUNOPATOLOGICI DELLA GLOMERULONEFRITE UMANA

Introduzione

Da quanto detto nei paragrafi precedenti risulta chiaro che è inutile ricercare un singolo specifico antigene o meccanismo, quale responsabile di un determinato quadro istopatologico nella glomerulonefrite. Se ne potrebbe quindi dedurre che, non essendo in grado di identificare gli esatti meccanismi in opera nella maggior parte dei casi, anche lo studio dell'istopatologia di questa malattia sia superflua. Ciò ovviamente non è vero, anche se certamente esistono grossi ostacoli all'impiego clinico di questi quadri, fatto di cui non sempre si tiene conto. La principale utilità dell'istopatologia è che essa ci dà una descrizione del danno strutturale esistente all'interno del glomerulo, il quale danno, qualunque ne sia la causa, è strettamente correlato all'evoluzione della malattia. Ciò riveste, ovviamente, grande importanza ai fini prognostici e terapeutici. In nessun modo, tuttavia, termini come *n. membranosa* vanno considerati sinonimi di «malattia», anche se essi ci informano sulla qualità, l'entità e la durata dell'insulto immunologico, fatto che non sempre può risultare evidente al momento. Similmente è necessario resistere alla tentazione di identificare «alterazioni specifiche» con l'immunofluorescenza. La principale condizione morbosa in cui ciò è stato tentato, è la glomerulopatia con depositi mesangiali di IgA (v. sotto). Questo reperto non è più specifico di quello della n. membranosa, tanto per fare un esempio. Ancora meno specifico è poi il rilievo di IgM! Il miglior uso che si può fare dell'immunofluorescenza sta nel considerare i dati ottenuti con questa tecnica sempre in stretta connessione con quelli della microscopia ottica. I reperti al microscopio elettronico (Churg e Grishman, 1975), oltre ad essere molto più costosi, sono ancora meno utili dal punto di vista clinico di quelli ottenuti con l'immunofluorescenza e quindi tale tecnica va tenuta di riserva salvo casi particolari e per scopi di ricerca.

Se si esaminano sezioni realmente sottili (1-2 μm) inglobate in plastica o paraffina con adeguato ingrandimento, compresa l'immersione, e si impiegano colorazioni speciali, adatte a evidenziare presunti depositi all'interno del glomerulo, l'utilità clinica del microscopio elettronico si riduce notevolmente. La più comune indicazione alla microscopia elettronica è l'esame della membrana basale in un bambino con ematuria e reperto bioptico negativo all'immunofluorescenza, per evidenziare un'eventuale sindrome di Alport in stadio inizialissimo (v. sotto). È doveroso però rilevare che proprio la microscopia elettronica, amplificando ed estendendo l'interpretazione dei reperti ottici e di immunofluorescenza ha concorso ad autoeliminarsi dalla pratica clinica.

Classificazione istologica della glomerulonefrite

Dopo le molte discussioni insorte in questi ultimi vent'anni, dal momento, cioè, della diffusione della biopsia renale, si è finalmente raggiunto un certo accordo su come suddividere quello che in qualche modo può esser considerato un *continuum* istopatologico, e con confini molto poco definiti in molti campi. Di recente un comitato della WHO ha proposto una classificazione (tab. VII) fondata su una suddivisione degli aspetti microscopici in due classi (Churg e Sobin, 1982):

1) glomerulopatie primarie, cioè quadri definiti, che si ritiene siano espressione diretta della natura dell'insulto immunitario;

2) quadri aggiunti «cioè complicanze» o evoluzioni secondarie delle glomerulopatie primarie e che possono riscontrarsi in associazione con le glomerulopatie primarie stesse.

Un punto ancora in discussione è se le lesioni sclerosanti segmentali focali (v. sotto) debbano mai essere considerate primarie: cioè se esse, quando si osservano in

Digitized by Google

TAB. VII. CLASSIFICAZIONE DELLE GLOMERULOPATIE SECONDO LA WHO (modificata)

1. Malattia glomerulare primaria
anomalie glomerulari minori
lesioni focali e segmentali (lesioni minori solo in alcuni glomeruli) *
glomerulonefrite diffusa:
glomerulonefrite (nefropatia) membranosa
glomerulonefrite proliferativa:
glomerulonefrite proliferativa endocapillare
glomerulonefrite mesangioproliferativa
glomerulonefrite mesangiocapillare (GNMC tipo I)
glomerulonefrite a depositi densi (GNMC tipo II)
glomerulonefrite a semilune (extracapillare) *
glomerulonefrite sclerosante
non classificabile

2. Glomerulopatie in corso di malattie sistemiche (v. testo)

3. Aspetti significativi qualificanti
proliferazione mesangiale segmentale
ialinosi segmentale
sclerosi segmentale
anomalie segmentali della parete capillare
trombosi capillare
aderenze
semilune cellulari
sclerosi globale
infiltrazione leucocitaria
depositi subepiteliali
depositi intramembranosi
depositi subendoteliali
depositi mesangiali

* Per la classificazione di queste lesioni quali aspetti primari o secondari di malattia glomerulare, v. testo.

un glomerulo relativamente normale, vadano o no sempre ritenute complicanze della forma «a lesioni minime». Nella discussione che segue queste due condizioni vengono trattate parallelamente. Cfr. anche Heptinstall, 1974; Darmady e McIver, 1980; Schilling e Stekhoven, 1980; Risdon e Turner, 1980.

Glomerulopatia a lesioni minime

La glomerulopatia «a lesioni minime» (fig. 2) è esattamente ciò che il termine dice: occasionalmente il glomerulo è interamente normale all'*esame in microscopia ottica*, più comunemente fa rilevare anomalie modeste; la più comune di queste è la sclerosi focale globale (Habib, 1973) associata ad atrofia tubulare. Un altro reperto è quello di un modesto aumento della matrice del mesangio, o, meno frequentemente, della sua cellularità. Una morfometria accurata dimostra che l'area mesangiale è *sempre* aumentata di volume nella glomerulopatia «a lesioni minime» (Kawano *et al.*, 1971), per cui considerare il mesangio «normale», cioè attribuire il quadro in osservazione alla forma «a lesioni minime», oppure considerarlo aumentato di volume, e quindi parlare di «glomerulonefrite proliferativa mesangiale» (v. sotto), è piuttosto arbitrario. Dal punto di vista clinico la discriminazione è importante poiché con essa cambia anche il giudizio prognostico (cioè perdita della sensibilità ai cicli brevi di terapia corticosteroidea e comparsa di evoluzione verso l'insufficienza renale).

L'*immunofluorescenza* nella forma «a lesioni minime» dà risultati spesso interamente negativi, anche se frequentemente possono riscontrarsi strie contenenti C3 e IgM, specie nel mesangio. Saltuariamente questo reperto può apparire particolarmente evidente: in presenza di un mesangio per altri versi normale, ciò non modifica la prognosi.

La diagnosi di glomerulopatia «a lesioni minime» è quindi una *diagnosi di esclusione*, cioè viene posta in assenza di tutti quegli aspetti che verremo descrivendo nei prossimi paragrafi. La certezza con cui questa diagnosi può esser posta dipende dal materiale che si ha a disposizione, e da come questo viene esaminato. Chiaramente, più glomeruli sono presenti nel preparato, più certo sarà il giudizio, ad es. di assenza di lesioni segmentali focali (v. sotto). All'uopo risultano particolarmente importanti i glomeruli iuxtamidollari poiché sono quelli colpiti di preferenza da lesioni sclerosanti segmentali precoci. Se il frammento bioptico non comprende la giunzione corticomidollare non si può escludere con sicurezza questa alterazione. A questo scopo può aiutare il rilievo di atrofia tubulare frequentemente associata alla forma focale segmentale; tuttavia va ricordato che: questo reperto compare anche in caso di sclerosi focale *globale*, quadro normalmente associato alla glomerulopatia «a lesioni minime», specie se questa dura da lungo tempo; la sua presenza non ha rilevanza ai fini della strategia terapeutica o del giudizio prognostico.

Un secondo momento di confusione insorge con quei casi di n. membranosa in fase precoce, «prepicco» (v. sotto), quando, cioè, l'esame al microscopio ottico non consente ancora una distinzione dalla forma «a lesioni minime». In questo caso l'immunofluorescenza si dimostra insostituibile poiché, anche nelle fasi iniziali, consente di riconoscere, nella forma membranosa, abbondanti depositi granulari di IgG, C3 e altre sostanze immunoreattive sulle pareti capillari.

In via alternativa, per escludere l'evenienza di alterazioni membranose in fase precoce, si può impiegare la microscopia elettronica. Nella glomerulopatia «a lesioni minime», infatti, il microscopio elettronico mette in evidenza solo fusione dei processi epiteliali in agglomerati citoplasmatici più grossi; tale reperto è tuttavia presente in ogni condizione proteinurica ed è probabilmente aspecifico e strettamente correlato all'entità della proteinuria stessa.

La *patogenesi* della glomerulopatia «a lesioni minime» è stata molto dibattuta. Chiaramente essa non consegue alla deposizione o formazione di complessi immuni entro le pareti capillari glomerulari, anche se complessi immuni non fissanti il complemento sono molto abbondanti in circolo durante la fase acuta della malattia.

In qualche modo la delicata struttura chimica ed elettrica della parete capillare si altera e diviene più permeabile (questo dato è discusso più avanti, v. col. 157) ma le modalità con cui si realizzano queste alterazioni rimangono problematiche.

Più di un'osservazione sperimentale permette ormai di collegare la glomerulopatia «a lesioni minime» con un deficit o una anomalia dell'immunità cellulomediata (Shalhoub, 1974; Mallick, 1977): tale condizione morbosa, infatti, si associa a concentrazioni elevate di IgM e basse di IgG, reperto che può persistere anche durante la remissione; la reattività dei linfociti periferici è scarsa e il siero di questi pazienti nefrosici è in grado di inibire la proliferazione di linfociti provenienti da soggetti normali; infine, il rapporto tra linfociti B e T circolanti è alterato. Tutto ciò fa sospettare l'esistenza di un qualche difetto della «comunicazione» delle cellule T. Tuttavia, sia lo stato nefrosico, in modo piuttosto aspecifico, sia la terapia impiegata nella glomerulopatia «a lesioni minime», alterano questa funzione, a breve termine nel caso dei corticosteroidi, più a lungo nel caso della ciclofosfamide. È necessario rilevare che in molti lavori pubblicati sull'argomento, non si è tenuto conto di questo doppio effetto, cioè dello stato nefrosico e del trattamento impiegato per curarlo. Là dove, però, si è presa in considerazione

Digitized by Google

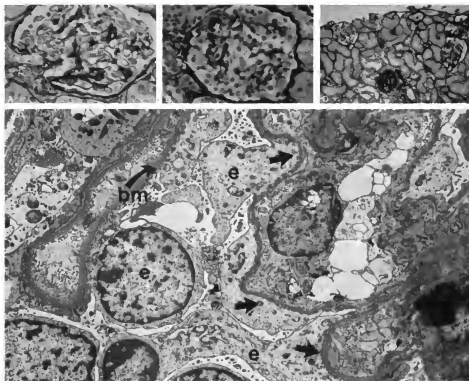



Fig. 2. N. «a lesioni minime». *A*) Frammento bioptico inglobato in paraffina e colorato con l'argento: osservazione al microscopio ottico. Il glomerulo appare sostanzialmente normale anche se l'area mesangiale sembra espansa e in qualche misura ipercellulare. Questo aspetto risulta particolarmente frequente nei bambini di 1-5 anni, arco di età in cui la n. «a lesioni minime» ha il suo picco d'incidenza. *B*) In questo preparato risultano particolarmente prominenti le cellule epiteliali e i loro nuclei, come spesso si osserva nella n. «a lesioni minime». *C*) Al microscopio elettronico le cellule epiteliali (e) mostrano fusione dei processi penicillari (*frecce*) lungo la membrana basale (bm) che è di spessore normale. *D*) Glomerulosclerosi focale globale: uno dei tre glomeruli nel preparato è completamente sclerotizzato; si associa una certa atrofia tubulare. La presenza di tali lesioni non modifica il giudizio prognostico. (*Osservazioni D. R. Turner*).

questa evenienza, si è rilevata ugualmente l'esistenza di un deficit persistente della funzione dei linfociti T soppressori, correlato anche con la tendenza alle recidive (Taube *et al.*, 1981). In caso di episodio nefrosico isolato si è osservato lo stesso un deficit simile, però temporaneo.

Il *quadro clinico* con cui più comunemente si manifesta la glomerulopatia «a lesioni minime» è la *sindrome nefrosica* oppure una *proteinuria isolata*. Anche pazienti con sola ematuria possono mostrare glomeruli otticamente all'apparenza normali, in conseguenza di alterazioni glomerulari minime ma di tipo diverso. Infatti, in questi casi, nel mesangio si osservano IgA, meno comunemente IgM, accompagnate occasionalmente da IgG e C3 e da depositi nell'area mesangiale (v. sotto, col. 134). Comunemente, in assenza di segni di sclerosi o di evidente proliferazione mesangiale, la prognosi in tali pazienti ematurici è eccellente. Per la glomerulopatia «a lesioni minime» cfr. Cameron *et al.*, 1974; Waldherr *et al.*, 1978.

Glomerulosclerosi segmentale focale con ialinosi

Questo quadro istopatologico (fig. 3) costituisce uno degli argomenti più discussi nel campo delle glomerulopatie (Cameron, 1979e). Lesioni cicatriziali segmentali e focali sono riscontrabili nelle fasi più tardive di quasi tutte le forme istopatologiche glomerulari primarie, come conseguenza di una precedente proliferazione segmentaria, ma anche come esito di una proliferazione endocapillare diffusa, ad es. da glomerulonefrite poststreptococcica. Alterazioni del genere si possono rilevare anche in caso di lesioni non proliferative, quali la n. membranosa.

Tuttavia, il problema principale è costituito da quelle lesioni sclerosanti segmentali che si rilevano in un glomerulo a prima vista normale, cioè in presenza di «lesioni minime». L'alterazione, di per sé, è caratterizzata, *al microscopio ottico,* da collasso di un segmento glomerulare con aumento della matrice mesangiale, aderenze alla capsula di Bowman, una certa proliferazione di cel-

Digitized by Google

lule mesangiali e, in particolare, epiteliali. All'interno della lesione si rilevano grosse masse «ialine», i cosiddetti trombi capillari, che, al microscopio elettronico, appaiono come enormi formazioni subendoteliali di materiale elettrondenso, spesso localizzate in corrispondenza dell'ilo o alla periferia del glomerulo. Nelle fasi più tardive il glomerulo appare distrutto per progressiva estensione delle lesioni, talora multiple in uno stesso glomerulo, però con altri glomeruli del tutto indenni. È comune rilevare anche «depositi» vascolari, come pure atrofia tubulare focale e alterazioni interstiziali.

All'*immunofluorescenza*, le lesioni, se presenti nel materiale studiato, mostrano una fluorescenza brillante, tipica delle IgM e del C3, particolarmente evidente nelle masse ialine, ma anche nel mesangio. Al microscopio elettronico quest'ultima struttura appare diffusamente aumentata di volume mentre si rilevano fusioni dei pedicelli della cellula epiteliale in anse capillari apparentemente normali.

Le *associazioni cliniche* di questo quadro istologico rappresentano un problema. Il reperto è frequentissimo in biopsie praticate in soggetti con *sindrome nefrosica* in fase iniziale: però ca. 4/5 di questi pazienti mostrano anche ematuria microscopica, ipertensione, resistenza al trattamento con prednisone ed evoluzione in insufficienza renale in un arco di tempo variabile da 2 fino a 15 anni (Cameron *et al.*, 1978; Gubler *et al.*, 1978). In questi casi è presente anche una precoce e sproporzionata perdita di funzione tubulare, con glicosuria, o, in rari casi, una sindrome di Fanconi completa. Non esiste preferenza di sesso, i pazienti sono comunemente bambini o giovani adulti. Al contrario, nell'altro quinto dei pazienti la sindrome nefrosica appare sensibile ai corticosteroidi e comunemente rimane tale; in alcuni casi si osservano ricadute sensibili agli steroidi per molti anni, in altri solo per alcuni mesi; l'ematuria è meno comune, ma l'atrofia tubulare può essere evidente. Queste due varietà cliniche sono istologicamente indistinguibili. Molti AA. preferiscono considerarle come condizioni identiche ritenendole, assieme alla glomerulopatia «a lesioni minime» pura parte dello spettro clinico di una malattia a etiologia ignota. Questa malattia, a sua volta rappresenterebbe una delle cause della sindrome nefrosica idiopatica, in particolare una delle cause principali di nefrosi nell'infanzia e di una minoranza significativa di casi negli adulti (Waldherr *et al.*, 1978). Altri AA. preferiscono, invece, considerare la forma evolutiva una condizione morbosa a sé stante che casualmente assomiglia a uno degli aspetti della n. «a lesioni minime» (Brown *et al.*, 1978).

Un'altra occasione di confusione si verifica in caso di pazienti con *proteinuria* o *ematuria persistente di lieve grado*, in cui, all'esame bioptico, si evidenziano lesioni sclerosanti segmentali. In assenza di dati certi sul momento di insorgenza di queste alterazioni, è possibile considerare questi casi come un gruppo a sé stante poiché è ormai accertato che una glomerulonefrite proliferativa focale segmentale può provocare lesioni sclerosanti anch'esse segmentali.

Occasionalmente, pazienti con sclerosi segmentale focale apparentemente classica manifestano clinicamente un'*ematuria macroscopica recidivante*. Comunemente, con l'immunofluorescenza si evidenziano IgA e IgG nel mesangio: fatto, questo, che denuncia la vera natura dell'alterazione (v. sotto). Va tuttavia ricordato che una glomerulonefrite proliferativa focale vera può andare incontro a cicatrizzazione solo con depositi focali di IgM e C3 senza immunoglobuline diffuse, cosicché una differenziazione nei confronti della sclerosi segmentale «primaria» diviene impossibile (Withworth *et al.*, 1978). Cfr. anche Habib, 1973.

Nefropatia membranosa

In questo quadro istologico (fig. 4) si osserva un ispessimento diffuso e regolare delle anse capillari. Al *microscopio ottico* è possibile sorprendere la lesione in stadi diversi di evoluzione; dapprima, verosimilmente nella fase più precoce, il glomerulo appare virtualmente normale; ma con l'impregnazione argentica è possibile evidenziare occasionali e precoci «picchi» (*spikes*) di materiale similmembrana basale che si protendono dalla faccia esterna della vera membrana basale. Successivamente i picchi appaiono più prominenti e ben demarcati, e tra di loro, sempre sulla faccia esterna della membrana basale stessa, si osserva materiale costituito, presumibilmente, da de-

Fig. 3. Glomerulosclerosi segmentale focale. *A*) Preparato in paraffina colorato con argento. A destra dell'ilo glomerulare, in basso, si osserva una lesione sclerosante segmentale con diverse masse ialine o trombi, costituite da raccolte massive di materiale che occludono un'ansa capillare. La lesione risulta strettamente aderente alla capsula di Bowman. In questo preparato le cellule epiteliali appaiono relativamente normali; spesso, invece, sono ingrandite e alterate. *B*) In questo preparato risulta evidente la distribuzione segmentale e focale delle lesioni, circoscritte solo a porzioni di alcuni glomeruli, e la concomitante atrofia tubulare (in alto; al centro; a sinistra). *C*) Preparato trattato con siero anti-IgM coniugato con immunoperossidasi: le zone colorate in bruno corrispondono alle lesioni segmentali. Se la presenza di IgM (e spesso di C3) abbia un significato patogenetico oppure rappresenti un'evenienza aspecifica, non è chiaro. *D*) Malattia in stadio avanzato: la natura segmentale e focale della lesione è ancora visibile nel glomerulo al centro, mentre la maggior parte degli altri glomeruli sono totalmente sclerotizzati; è presente diffusa atrofia tubulare e reazione interstiziale. (*Osservazioni D. R. Turner*).

Digitized by Google

A

C

E

F

G

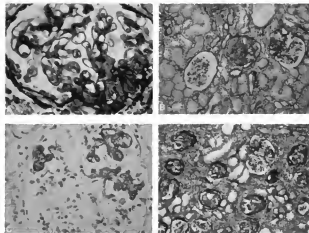
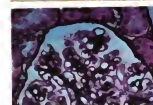
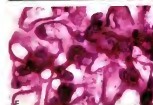
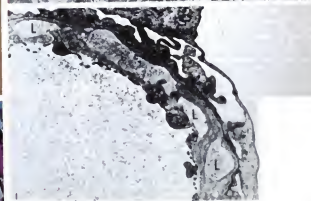
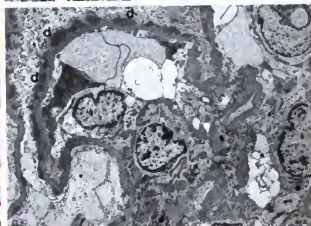
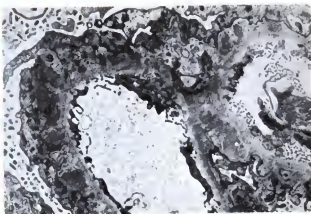
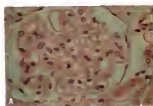
I

d

L

127

128

Digitized by Google

positi immuni. Più tardivamente, si rileva glomerulosclerosi di entità variabile e sulla membrana basale ispessita alterazioni costituite da «picchi» e «lacune», ritenute, queste ultime, sede di depositi immuni dissolti. Tutti questi stadi sono rilevabili in un singolo reperto bioptico o persino in un singolo glomerulo.

L'ipotesi che tutte queste alterazioni costituiscano una sequenza evolutiva rimane aperta. Con l'*immunofluorescenza* si osservano depositi granulari regolari di IgG, C3, meno comunemente IgM, IgA, C1q e C4 che occupano tutta la parete capillare. Con il microscopio elettronico è possibile documentare nei più fini dettagli l'ispessimento capillare, e in particolare il fatto che, quando la condizione è in remissione, la membrana basale, apparentemente normale, ancora contiene depositi e lacune.

Il *quadro clinico* più frequente è la *proteinuria isolata*; comune è anche il quadro di una *sindrome nefrosica*. Tuttavia, in una piccola percentuale di casi (quasi tutti bambini), si può osservare una *sindrome nefritica acuta*: è stata documentata, con biopsie ripetute, l'evoluzione da una nefrite endocapillare diffusa in una n. membranosa.

La *patogenesi* di questo quadro istologico non è chiara: si è affermato che in questi casi non sono presenti complessi immuni circolanti. Ciò, però, è legato al tipo di tecnica impiegata per evidenziarli (deviazione del complemento), in quanto complessi immuni non fissanti il complemento sono in realtà abbondanti nel corso di questa malattia (Kasai *et al.*, 1981). Tuttavia, osservazioni condotte principalmente in animali confortano l'ipotesi che l'aspetto della n. membranosa sia fondamentalmente legato alla formazione di complessi immuni direttamente sulla porzione epimembranosa del glomerulo, a seguito di una filtrazione differenziale di antigeni e anticorpi a bassa avidità, ambedue già presenti in circolo (Cameron, 1979b). Questa evenienza è particolarmente frequente nelle forme associate a neoplasie (che andrebbero sempre ricercate nei pazienti oltre i 40 anni di età), ad alcuni farmaci (penicillamina, mercurio, sali di oro), alla sifilide, all'antigenemia da epatite B e a lupus eritematoso sistemico. Nella maggior parte dei casi, però, non è identificabile il sistema antigene-anticorpo in causa.

La n. membranosa non può essere confusa, nella sua forma più classica, con gli altri tipi di glomerulonefrite. Tuttavia ai primi stadi, come già rilevato, può somigliare, al microscopio ottico, alla glomerulopatia «a lesioni minime», mentre, nelle ultime fasi, può risultare di difficile interpretazione, specie quando la sclerosi è marcata. Il quadro, all'immunofluorescenza o all'immunoperossidasi, è tuttavia inequivocabile e consente una diagnosi precisa nei casi dubbi, sia in fase precoce che tardiva.

Alcuni pazienti presentano lesioni a tipo sclerosi segmentale focale, o di tipo mesangiale, sovrapposte a un quadro di n. membranosa. In ambedue i casi è ancora accettabile la definizione di n. membranosa; tuttavia l'ultima associazione dovrebbe sempre far sospettare il lupus. In alcuni casi di n. membranosa idiopatica franca si possono osservare, dopo mesi o persino anni, i segni immunologici e clinici del lupus eritematoso sistemico. Per quanto concerne la n. membranosa, cfr. Ehrenreich e Churg, 1968; Row *et al.*, 1975; Cameron, 1979b.

Glomerulonefriti proliferative

È possibile distinguere diverse varietà di glomerulonefrite proliferativa sulla base dell'entità della moltiplicazione cellulare e del tipo (o tipi) di cellule coinvolte nel processo. È ormai accertato che molti degli elementi cellulari presenti all'interno, e attorno, al glomerulo sono macrofagi o leucociti. A differenza di questi ultimi, i primi sono molto più difficili da riconoscere.

1. *Glomerulonefrite proliferativa endocapillare diffusa.* – Questo quadro (fig. 5) è caratterizzato, al *microscopio ottico*, da proliferazione cellulare mesangiale ed endocapillare diffusa a tutto il glomerulo; comunemente la matassa glomerulare appare infiltrata da leucociti polimorfonucleati. Proliferazione ed essudazione aumentano la consistenza, le dimensioni e la lobularità della matassa glomerulare stessa. I macrofagi presenti nel mesangio, identificabili con tecniche ultrastrutturali, non sono facilmente riconoscibili. I caratteristici depositi subepiteliali denominati «gibbosità» (*humps*) sono frequentemente (ma non invariabilmente!) visibili perfino al microscopio ottico, quando si impieghino adeguate colorazioni. La zona più colpita è la «cintola» del lobulo glomerulare, cioè là dove la membrana basale si riflette sul mesangio. Con colorazioni speciali, con inclusioni in plastica e col microscopio elettronico, si possono osservare anche depositi mesangiali. Con l'*immunofluorescenza* si evidenziano comunemente depositi periferici brillanti di IgG e C3 che corrispondono alle «gibbosità», come pure depositi di tipo granulare nel mesangio. In biopsie praticate in fasi più tardive della malattia, l'infiltrazione leucocitaria appare meno marcata o addirittura assente, la matassa glomerulare meno rigonfia e le alterazioni più confinate al mesangio, fino a realizzare il quadro di una glomerulonefrite mesangioproliferativa (v. sotto, col. 133). Il C3 persiste molto più a lungo delle IgG e può esser riconoscibile, isolato, ca. 6 settimane dopo l'inizio della malattia. Possono osservarsi anche semilune in numero variabile, comunemente sparse, ma che in rari casi impegnano quasi tutti i glomeruli (v. sotto, col. 144). In biopsie più tardive può rilevarsi cicatrizzazione glomerulare diffusa, talora anche di tipo segmentale, nel qual caso può sorgere il dubbio se il quadro iniziale sia stato una glomerulonefrite sclerosante segmentale o una forma segmentale proliferativa. Questi segni di sclerosi vengono comunemente interpretati come un processo di cicatrizzazione, ma alcuni AA. li considerano un segno di danno progressivo.

Il *quadro clinico* usuale è quello di una *glomerulonefrite postinfettiva* (v. sotto). In molte parti del mondo

Fig. 4. N. membranosa. *A*) Preparato inglobato in paraffina e colorato con ematossilina-eosina: si osserva il tipico ispessimento della parete capillare. *B*) Con l'impregnazione argentica è possibile evidenziare anche al microscopio ottico, i caratteristici «picchi» (*spikes*) di materiale argirofilo simil-membrana basale, presenti sulla faccia esterna della membrana basale vera. *C*) Stratificando siero anti-IgG coniugato con fluoresceina su una sezione criostatica estemporanea, si dimostra la presenza di IgG in quantità elevate nei depositi extracapillari. *D*) Al microscopio elettronico è evidente la struttura più fine della parete capillare con depositi (d) di materiale elettrondenso che si alternano a «picchi» (s) di materiale simil-membrana basale. Talvolta, come in questo caso, l'aspetto è irregolare. Questi dati morfologici tipici non sono affatto sempre presenti. *E*) Negli stadi iniziali di malattia i «picchi» possono non esser ancora evidenti oppure essere appena apprezzabili (in alto, a sinistra). *F*) e *G*) Negli stadi iniziali è possibile osservare IgG nei capillari periferici con la tecnica dell'immunoperossidasi (*F*), ed evidenziare facilmente i depositi (d) nell'usuale sede subepiteliale (*G*). *H*) Negli stadi più tardivi di malattia, nella parete capillare il materiale assume, con l'impregnazione argentica, al microscopio ottico, una struttura complessa «a tessuto». *I*) Al microscopio elettronico si dimostra che l'aspetto del preparato precedente è il risultato della dissoluzione del materiale elettrondenso, con comparsa di lacune (L) all'interno della membrana basale; il lume capillare è a sinistra, lo spazio urinario a destra. (*Osservazioni D. R. Turner*).

Digitized by Google

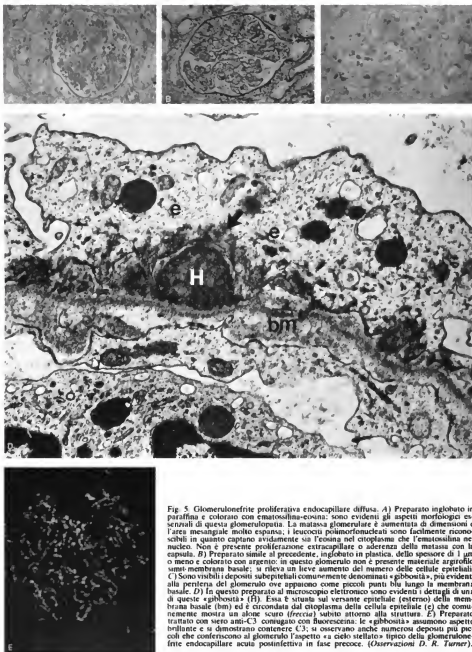



Fig. 5. Glomerulonefrite proliferativa endocapillare diffusa. *A*) Preparato inglobato in paraffina e colorato con ematossilina-eosina: sono evidenti gli aspetti morfologici essenziali di questa glomerulopatia. La matassa glomerulare è aumentata di dimensioni e l'area mesangiale molto espansa; i leucociti polimorfonucleati sono facilmente riconoscibili in quanto captano avidamente sia l'eosina nel citoplasma che l'ematossilina nel nucleo. Non è presente proliferazione extracapillare o aderenza della matassa con la capsula. *B*) Preparato simile al precedente, inglobato in plastica, dello spessore di 1 μm o meno e colorato con argento: in questo glomerulo non è presente materiale argirofilo simil-membrana basale; si rileva un lieve aumento del numero delle cellule epiteliali. *C*) Sono visibili i depositi subepiteliali comunemente denominati «gibbosità», più evidenti alla periferia del glomerulo ove appaiono come piccoli punti blu lungo la membrana basale. *D*) In questo preparato al microscopio elettronico sono evidenti i dettagli di una di queste «gibbosità» (H). Essa è situata sul versante epiteliale (esterno) della membrana basale (bm) ed è circondata dal citoplasma della cellula epiteliale (e) che comunemente mostra un alone scuro (*freccia*) subito attorno alla struttura. *E*) Preparato trattato con siero anti-C3 coniugato con fluoresceina: le «gibbosità» assumono aspetto brillante e si dimostrano contenere C3; si osservano anche numerosi depositi più piccoli che conferiscono al glomerulo l'aspetto «a cielo stellato» tipico della glomerulonefrite endocapillare acuta postinfettiva in fase precoce. (*Osservazioni D. R. Turner*).

Digitized by Google

l'infezione è comunemente di tipo streptococcico anche se nell'Europa del nord ciò è divenuto più raro. Per questo motivo è sempre meglio impiegare il termine più generale di glomerulonefrite postinfettiva a meno che non ci siano segni specifici di infezione streptococcica, nel qual caso soltanto si deve parlare di glomerulonefrite poststreptococcica (v. anche sotto, col. 189).

La *patogenesi* della forma poststreptococcica è ritenuta, sulla base di analogie cliniche e immunopatologiche, simile a quella da iniezione singola di proteine eterologhe nell'animale, e cioè alla cosiddetta malattia da siero da unica inoculazione (*one shot*) di cui si è discusso sopra. Certamente nella glomerulonefrite poststreptococcica umana sono riscontrabili, nel siero dei pazienti, complessi immuni in abbondanza, i quali, in caso di guarigione, scompaiono gradualmente nell'arco di pochissime settimane. Quale sia l'antigene, o gli antigeni, in causa è più discusso. È difficile dimostrare antigeni streptococcici nei glomeruli e là dove ciò è stato possibile essi sono stati riscontrati solo nel mesangio e non nelle «gibbosità». Alcune osservazioni fanno ritenere che nella glomerulonefrite poststreptococcica uno degli immunogeni sia costituito da IgG autologhe (McIntosh *et al.*, 1978) modificate, forse a seguito della rimozione di ac. sialico da parte della neuraminidasi batterica. Lange, Treser e coll. hanno invece descritto, nel siero di pazienti con questa glomerulonefrite, un anticorpo che reagisce con un antigene presente sulla membrana citoplasmatica dello streptococco e anche con materiale presente nel mesangio di glomeruli ammalati (Lange *et al.*, 1976). È possibile che nella genesi di questa glomerulonefrite non sia in gioco un singolo agente immunizzante esogeno, persino nella forma acuta reversibile. Occasionalmente si può osservare deposizione, a livello microscopico, di complessi immuni in tutto l'organismo, compresa cute e milza, con la comparsa dei segni clinici di arterite diffusa o di un infiltrato polmonare. In quest'ultimo caso il quadro clinico può somigliare a quello della sindrome di Goodpasture. Cfr. anche Lewy *et al.*, 1971.

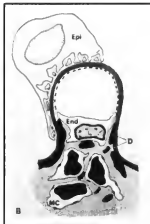
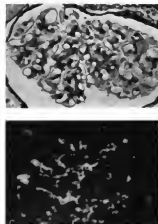
2. *Glomerulonefrite mesangioproliferativa.* – In questo quadro istologico (fig. 6), al *microscopio ottico* le lesioni appaiono più o meno confinate all'area mesangiale con espansione e aumento variabile della cellularità. I depositi immuni possono esser visibili, perfino col microscopio ottico a immersione, in sezioni inglobate in plastica, o con la tecnica dell'immunofluorescenza. In alcuni casi, invece, i depositi non sono evidenziabili nemmeno col microscopio elettronico. Qua e là possono osservarsi come dato morfologico secondario focolai di iperproliferazione.

Chiaramente questo quadro di microscopia ottica è ancor meno specifico delle altre forme di reazione glomerulare, sia per la grande varietà dei reperti evidenziabili con l'immunofluorescenza, sia per la notevole variabilità dei quadri clinici cui si associa. La proliferazione mesangiale rappresenta, infatti, una modalità fondamentale di reazione glomerulare a insulti di vario genere. Nel mesangio all'*immunofluorescenza* è comunemente presente C3, spesso IgG nei casi più precoci, e talvolta IgM.

In assenza di malattia sistemica, ad es. lupus eritematoso sistemico o porpora di Schönlein-Henoch, il *quadro clinico* è quello di una *glomerulonefrite postinfettiva* in via di guarigione. In tal caso il quadro istologico, che è rilevabile da 4 a 6 settimane dopo l'episodio acuto di nefrite può persistere per diversi anni presumibilmente rappresentando uno stadio di guarigione di una nefrite endocapillare diffusa (Jennings ed Earle, 1961).

Il quadro istologico della glomerulonefrite mesangioproliferativa può riscontrarsi anche in associazione a *episodi acuti ripetuti di ematuria macroscopica* (Clarkson *et al.*, 1977). In ca. la metà di tali pazienti il reperto principale, all'*immunofluorescenza* o *all'immunoperossidasi*, è costituito da depositi mesangiali di IgA isolate o associate ad IgG e/o C3 (la cosiddetta malattia di Berger!). A questo punto, è utile rilevare che dalla letteratura si può ricavare l'impressione che in questo tipo di presentazione clinica, la presenza di depositi mesangiali di IgA sia ancora più frequente di quanto sopra detto: ciò, probabilmente, per le discussioni e le segnalazioni sull'argomento che hanno richiamato l'attenzione degli AA. Nel 20% dei pazienti con ematuria ricorrente, l'immunoglobulina principale può invece essere una IgM (Van de Putte *et al.*, 1974), oppure può riscontrarsi solo C3 (Orfila *et al.*, 1980). Nel 25% dei casi ca. non si riscontra, infine, alcuna immunoglobulina e in questo caso non si deve dimenticare la possibilità di una sindrome di Alport (v. sotto).

Fig. 6. Glomerulonefrite mesangioproliferativa. *A*) Preparato in paraffina e colorato con argento. È evidente nel mesangio l'aumento della matrice ma non della cellularità. Tuttavia perfino col microscopio ottico è possibile discernere, come in questo caso, grosse masse eosinofile all'interno del mesangio stesso, particolarmente evidenti ai due lati della zona centrale. *B*) Al microscopio elettronico (schematico) questi depositi (D) risultano spesso situati nello spazio «paramesangiale» là dove il capillare è in contatto con il mesangio, in prossimità delle cellule endoteliali (End) e mesangiali (MC) anziché in profondità nel mesangio stesso (Epi = cellula epiteliale). *C*) Se con l'immunofluorescenza può talvolta non evidenziarsi alcuna colorazione, in molti casi clinicamente caratterizzati da ematuria microscopica o macroscopica, possono osservarsi depositi diffusi di IgA, oppure, come in questo preparato, depositi isolati di IgA per tutto il mesangio; talvolta le Ig predominanti o le uniche presenti sono le IgM, occasionalmente si osserva solo C3. (*Osservazioni D. R. Turner*).

Digitized by Google

La *patogenesi* della forma istologica caratterizzata da *depositi mesangiali di IgA* è stata molto dibattuta. Complessi immuni circolanti, contenenti IgA sono presenti in questi pazienti, come pure in molti di essi si rileva un aumento persistente di IgA libere nel siero. Esistono poi numerosi punti di contatto tra la nefropatia associata a IgA e la porpora di Schönlein-Henoch (v. sotto), in particolare il reperto di depositi di IgA nei vasi cutanei. Ambedue le forme morbose sono state segnalate nella stessa famiglia; la medesima glomerulonefrite mesangiale con IgA ed ematuria ricorrente può osservarsi in più membri di un unico ceppo familiare, e ambedue le forme sono frequentemente associate all'istotipo HLA Bw35. È possibile che questa nefrite (come pure quella della porpora di Schönlein-Henoch) rappresenti una reazione abnorme ad antigeni che raggiungono l'organismo attraverso l'epitelio gastrointestinale o respiratorio, i quali sono notoriamente ricchi di IgA. Tuttavia va rilevato che le IgA presenti nel glomerulo non contengono il frammento secretorio, mentre sia le IgA del siero che quelle renali presentano un eccesso di unità polimeriche.

È importante sottolineare che in corso di epatopatie si ha deposito di IgA nel mesangio, con o senza malattia renale clinicamente manifesta, presumibilmente in conseguenza di un'insufficienza delle cellule di Kupffer (Callard *et al.*, 1975; Nochy *et al.*, 1976).

L'origine della glomerulonefrite mesangioproliferativa nei pazienti senza depositi immunitari (Pardo *et al.*, 1975) è ancora più oscura. Oltre a proteinuria macro- o microscopica, tali pazienti possono presentare proteinuria ed ematuria persistente di modesta entità. In questi casi è possibile che il quadro costituisca l'esito di una precedente nefrite postinfettiva oppure di un'altra condizione *sui generis*.

In qualche raro *paziente con sindrome nefrosica* si può riscontrare una tipica glomerulonefrite mesangioproliferativa con depositi immuni, anche se, in tali casi, è più frequente l'assenza di depositi oppure la presenza di IgM (Waldherr *et al.*, 1978). In questi pazienti, il problema è quello di capire se il reperto sia espressione di una glomerulosclerosi segmentale focale, senza lesioni segmentali visibili nel campione bioptico oppure sia, più semplicemente, l'espansione mesangiale ai limiti che si osserva nella glomerulopatia «a lesioni minime» (v. sopra). Il giudizio, a questo punto, è solo soggettivo, per cui la prognosi e la scelta del trattamento varieranno in conseguenza. Occasionalmente per risolvere il problema può divenire necessario ripetere la biopsia o tentare un ciclo di terapia cortisonica. Per quanto riguarda la glomerulonefrite mesangioproliferativa cfr. anche i lavori seguenti: Jennings ed Earle, 1961; Brown *et al.*, 1979; Migone *et al.*, 1980; Clarkson *et al.*, 1977.

La *sindrome di Alport* (fig. 7) (Gaboardi *et al.*, 1974; Gubler *et al.*, 1981), affezione di origine ereditaria, comunemente si presenta col quadro clinico di una malattia ematurica e, all'esame bioptico, nelle forme iniziali, con l'aspetto di una glomerulonefrite mesangiale, talvolta accompagnata a lesioni sclerosanti segmentali. Immunoglobuline e complemento sono quasi sempre assenti e la diagnosi può esser posta solo con l'esame al microscopio elettronico, il quale evidenzia un caratteristico sdoppiamento della lamina densa della membrana basale del capillare glomerulare, simile a quello presente nei glomeruli fetali: alcuni AA. hanno messo in discussione la specificità di questa lesione (Hill *et al.*, 1974). Talvolta è possibile rilevare anche accumuli di corpi granulari. Una nefrite morfologicamente simile, ma a decorso benigno e caratterizzata da ematuria ricorrente, è stata riscontrata in associazione ad anomalie della membrana basale, che appare di spessore grandemente variabile (Hill *et al.*, 1974) (v. sotto).

3. *Glomerulonefrite mesangiocapillare* (GNMC) (*o glomerulonefrite membranoproliferativa*: GNMP). — In questa varietà di nefrite proliferativa, al *microscopio ottico* i glomeruli appaiono diffusamente impegnati, con proliferazione di cellule mesangiali e incremento della matrice, il che conferisce al glomerulo stesso un aspetto di aumentata lobularità (la cosiddetta glomerulonefrite «lobulare»). In aggiunta è visibile anche un'evidente compromissione delle pareti capillari, che appaiono ispessite, talvolta fino a obliterare il lume capillare. Questo ispessimento ha una struttura complessa, tanto che, sulla base del suo aspetto istologico, sono state distinte due varietà morfologiche principali di glomerulonefrite mesangiocapillare, distinzione confortata anche da una diversità del quadro all'immunofluorescenza e del profilo del complemento (v. sotto). Un tentativo di suddividere ulteriormente il tipo I, in tipo I e III non ha riscosso molto successo (Strife *et al.*, 1976; Anders *et al.*, 1977).

La *glomerulonefrite mesangiocapillare tipo I*, la più comune (fig. 8), è caratterizzata da depositi di materiale, verosimilmente di origine immunitaria, sul versante subendoteliale della membrana basale del capillare, o incorporati nella membrana basale stessa; in aggiunta, attorno alla parete capillare, si osservano espansioni citoplasmatiche delle cellule mesangiali (interpositi mesangiali), con formazione di un nuovo strato sul versante luminale della membrana basale del glomerulo: fatto, questo, che conferisce al quadro istologico un aspetto a doppio contorno, o «a binari di tram», quando esaminato con l'impregnazione argentica. Infatti, con questa colorazione, i depositi e il citoplasma delle cellule mesangiali non assumono il colorante. In sezioni sottili i depositi risultano visibili, con l'*immunofluorescenza* anche nel mesangio, pur rimanendo sempre più evidenti nelle pareti capillari.

Nel glomerulo sono quasi invariabilmente presenti IgG e C3, spesso C1q e C4, e altre immunoglobuline. All'occasione possono osservarsi anche depositi subepiteliali a tipo «gibbosità»: l'associazione di questi depositi con gli altri segnalati sull'altro versante della membrana basale, viene considerata da alcuni osservatori una evenienza peculiare, tanto che questo quadro è stato denominato *glomerulonefrite mesangiocapillare tipo III* (Strife *et al.*, 1976; Anders *et al.*, 1977).

Nell'altra forma di *glomerulonefrite mesangiocapillare*, e cioè quella di tipo II (fig. 9), l'ispessimento della parete del capillare è caratterizzato da sostituzione della lamina densa della membrana basale con materiale elettrondenso birifrangente piuttosto continuo, che assume avidamente molti coloranti; questo materiale è presente anche nella capsula di Bowman e nella membrana basale tubulare. Spesso la proliferazione mesangiale e l'incremento della matrice sono modesti. La colorazione argentica non riesce a impregnare il materiale elettrondenso per cui non si osserva l'immagine a «doppio contorno» a meno che i depositi non siano molto grossi, nel qual caso l'argento colora gli strati più interni ed esterni della vera membrana basale.

L'esame al *microscopio elettronico* di sezioni inglobate in plastica consente di evidenziare più chiaramente le differenze. Come nel tipo I di glomerulonefrite mesangiocapillare, anche in questa forma possono riscontrarsi depositi a tipo «gibbosità». Nella glomerulonefrite mesangiocapillare tipo II, all'esame con *immunofluorescenza* non si riscontra in genere alcun materiale immune o, tutt'al più, solo depositi brillanti di C3 nel mesangio associati a una colorazione lineare debole nella membrana basale, corrispondente ai depositi densi. Non sono comunemente rilevabili immunoglobuline (a parte, talvolta,

Digitized by Google

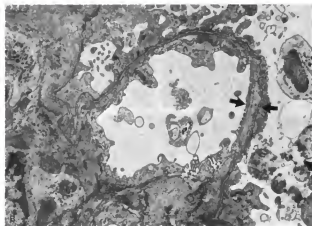
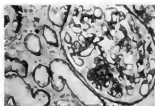
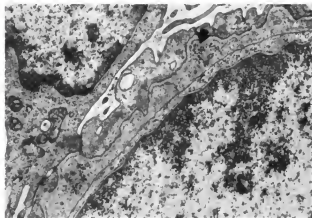



Fig. 7. Sindrome di Alport. *A*) Preparato inglobato in paraffina e osservato al microscopio ottico: si osserva un quadro di glomerulosclerosi segmentale focale con concomitante fibrosi interstiziale e atrofia tubulare (in alto, a sinistra). Anche a questo ingrandimento l'impregnazione argentica dimostra che la parete capillare è diffusamente abnorme. Con l'immunofluorescenza o l'immunoperossidasi non si osserva alcuna colorazione. In questi casi il microscopio elettronico è essenziale. *B*) Al microscopio elettronico l'alterazione principale consiste in un apparente «sdoppiamento» della membrana basale, ben visibile a destra (*frecce*) ma presente per tutta quanta la parete capillare che appare di spessore estremamente variabile. *C*) Ad ingrandimento maggiore si osservano piccoli granuli elettrondensi (*freccia*) nella zona chiara intermedia. Il sospetto di sindrome di Alport è una delle pochissime indicazioni assolute alla microscopia elettronica nello studio clinico delle malattie glomerulari. (*Osservazioni D. R. Turner*).

IgM). In ambedue le forme di glomerulonefrite mesangiocapillare è frequente il rilievo di semilune; ma è raro che queste formazioni siano estese alla maggioranza dei glomeruli.

La *patogenesi* della glomerulonefrite mesangiocapillare tipo I e II sembra esser differente. Il tipo I può far seguito a infezione streptococcica, a processi settici a partenza da valvole cardiache o da *shunts* giuguloatriali per idrocefalo (Kim e Michael, 1978); la si può osservare casualmente nel lupus eritematoso sistemico, nella porpora di Schönlein-Henoch, e nelle infezioni da *Plasmodium malariae*.

In tali casi sono presenti IgG e i primi componenti del complemento (C1q e C4), il che suggerisce una malattia da complessi immuni con attivazione del complemento attraverso la sequenza classica (C1, 4, 2). Una riduzione persistente dell'attività emolitica complementare e di C3 è uno dei reperti più frequenti in entrambe le forme di glomerulonefrite mesangiocapillare, specie per il tipo II: tuttavia, tale associazione non è presente in almeno 1/3 dei casi. Nel tipo I si può avere riduzione, oltre che della concentrazione di C3, anche di C1q e di C4. Con la maggior parte delle tecniche si possono dimostrare nel siero complessi immuni capaci di attivare il C3 *in vitro*, dopo aggiunta di siero fresco. La glomerulonefrite mesangiocapillare tipo I può quindi esser considerata il risultato istologico di una malattia cronica da complessi immuni di grosse dimensioni, poco solubili o addirittura insolubili, e caratterizzati da anticorpi a elevata affinità, prodotti in equivalenza antigenica o quasi; in ciò questa forma istologica differisce nettamente dalla n. membranosa (v. sopra).

La genesi della glomerulonefrite mesangiocapillare tipo II è un enigma affascinante. La forma si associa in modo significativo a *lipodistrofia faciotruncale parziale* (Sissons *et al.*, 1976), forma morbosa di per sé caratterizzata da riduzione persistente delle concentrazioni di C3, anche in assenza di glomerulonefrite. Sembra accertato che sia la

Digitized by Google

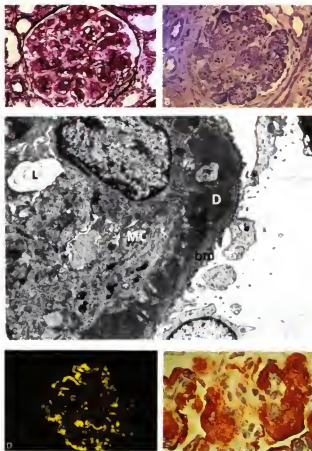



Fig. 8. Glomerulonefrite mesangiocapillare tipo I. *A*) In questo preparato il glomerulo appare notevolmente aumentato di dimensioni, principalmente per incremento dell'area mesangiale che capta avidamente l'argento (come in questo caso) e il paS. Le pareti capillari che appaiono diffusamente ispessite, in molti casi con l'impregnazione argentica assumono un aspetto a doppio contorno. Lo strato più esterno è costituito dalla vera membrana basale mentre quello più interno è prodotto *ex novo* in continuità con la matrice mesangiale. *B*) Tra questi due strati si osservano masse non argirofile meglio visibili al microscopio ottico nei preparati inglobati in plastica, e colorati, come in questo caso, con blu di toluidina. Queste masse sono più comuni attorno alle pareti capillari anche se una di queste formazioni è visibile, nel preparato, al centro all'interno del mesangio. *C*) La microscopia elettronica conferma la sede subendoteliale dei depositi (D) all'interno della membrana basale (bm), separati dal lume capillare (L), notevolmente ridotto di volume, dal citoplasma delle cellule mesangiali (MC). *D*) Trattando preparati criostatici estemporanei con siero anti-C3 e anti-IgG si dimostra una colorazione periferica di tipo granulare brillante spesso associata ad altre immunoglobuline e ai primi componenti del complemento. *E*) Talvolta questi depositi sono molto grossi come appare in questo preparato trattato con l'immunoperossidasi e osservato a elevato ingrandimento (v. anche *B*). (*Osservazioni D. R. Turner*).

riduzione del C3 che la lipodistrofia precedano in alcuni pazienti l'insorgenza della nefrite. Il quadro, all'immunofluorescenza, non fa ipotizzare una malattia da immunocomplessi; nel siero di pazienti con glomerulonefrite mesangiocapillare tipo II e in quelli con lipodistrofia è presente un anticorpo diretto contro la C3-convertasi, enzima della via alternativa di attivazione del complemento (fattori B, D, C3b) (fig. 10). Questo anticorpo consentirebbe la permanenza della convertasi in circolo, poiché la proteggerebbe dall'inattivazione da parte dei C3b inattivatori del siero, con conseguente persistente attivazione di C3. Questo anticorpo, denominato fattore nefritico C3, o C3NeF, è presente anche nei pazienti con lipodistrofia senza nefrite (Sissons *et al.*, 1976). Sembra, quindi, che la presenza di questo fattore e le basse concentrazioni di C3 predispongano in qualche modo alla genesi della nefrite.

La differente patogenesi tra il tipo I e il tipo II di glomerulonefrite mesangiocapillare fa ritenere che la somiglianza, osservabile con l'esame al microscopio ottico, tra queste due forme istopatologiche, sia incidentale malgrado la prognosi e la presentazione clinica siano molto simili (v. sotto). Ambedue le forme spesso si manifestano col *quadro clinico* di una *sindrome nefritica acuta* che si può trasformare in una *sindrome nefrosica con ematuria microscopica persistente*. Ambedue i quadri istologici possono venir casualmente riscontrati in associazione ad *ematuria ricorrente*, più comunemente con una sindrome nefrosica ed ematuria microscopica modesta. In ambedue le forme si osservano frequentemente riduzione della funzionalità renale e ipertensione al momento dell'insorgenza; ambedue sono caratterizzate da abbondanza di complessi immuni circolanti e (con modalità differenti) da deplezione persistente del complemento; ambedue, infine, raramente guariscono; più comunemente assumono un decorso cronico verso l'insufficienza renale. Tuttavia i rapporti tra queste due varietà di glomerulonefrite debbono ancora ritenersi in discussione. Cfr.

Digitized by Google

Habib *et al.*, 1973; 1975; Cameron, 1979d; Kim e Michael, 1980.

4. *Glomerulonefrite proliferativa segmentale focale.* – Questo quadro (fig. 11) è caratterizzato al *microscopio ottico* da lesioni segmentali proliferative che colpiscono alcuni (ma non tutti i) glomeruli, con proliferazione di cellule mesangiali o endoteliali fino a obliterazione del lume capillare e necrosi del segmento colpito. Può osservarsi anche moltiplicazione delle cellule epiteliali sovrastanti la zona lesa con formazione di semilune anch'esse segmentali. Questo aspetto può sovrapporsi al quadro della glomerulonefrite mesangiale diffusa, oppure il resto del glomerulo può apparire normale o quasi. Negli ultimi stadi si può arrivare alla produzione di cicatrici sclerotiche con un aspetto simile a quello della glomerulosclerosi segmentale focale (Whitworth *et al.*, 1978).

Le *associazioni cliniche* della glomerulonefrite proliferativa segmentale focale sono simili a quelle della glomerulonefrite proliferativa mesangiale; tuttavia, il rilievo di lesioni segmentarie è più comune nelle nefriti secon-

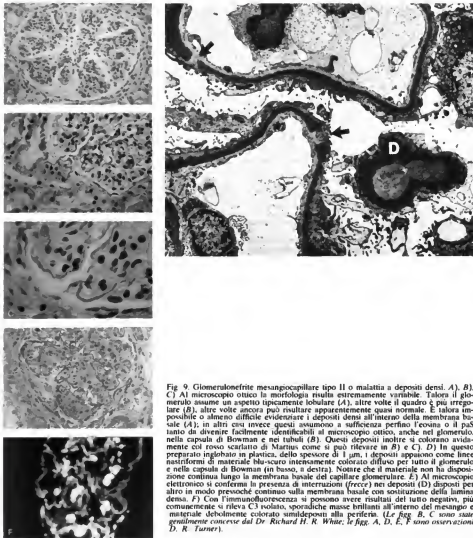



Fig. 9. Glomerulonefrite mesangiocapillare tipo II o malattia a depositi densi. *A*), *B*), *C*) Al microscopio ottico la morfologia risulta estremamente variabile. Talora il glomerulo assume un aspetto tipicamente lobulare (*A*), altre volte il quadro è più irregolare (*B*), altre volte ancora può risultare apparentemente quasi normale. È talora impossibile o almeno difficile evidenziare i depositi densi all'interno della membrana basale (*A*); in altri casi invece questi assumono a sufficienza perfino l'eosina o il paS tanto da divenire facilmente identificabili al microscopio ottico, anche nel glomerulo, nella capsula di Bowman e nei tubuli (*B*). Questi depositi inoltre si colorano avidamente col rosso scarlatto di Martius come si può rilevare in *B*) e *C*). *D*) In questo preparato inglobato in plastica, dello spessore di 1 μm, i depositi appaiono come linee nastriformi di materiale blu-scuro intensamente colorato diffuso per tutto il glomerulo e nella capsula di Bowman (in basso, a destra). Notare che il materiale non ha disposizione continua lungo la membrana basale del capillare glomerulare. *E*) Al microscopio elettronico si conferma la presenza di interruzioni (*frecce*) nei depositi (D) disposti per altro in modo pressoché continuo sulla membrana basale con sostituzione della lamina densa. *F*) Con l'immunofluorescenza si possono avere risultati del tutto negativi, più comunemente si rileva C3 isolato, sporadiche masse brillanti all'interno del mesangio e materiale debolmente colorato simildepositi alla periferia. (*Le figg. B, C sono state gentilmente concesse dal Dr. Richard H. R. White; le figg. A, D, E, F sono osservazioni D. R. Turner*).

Digitized by Google

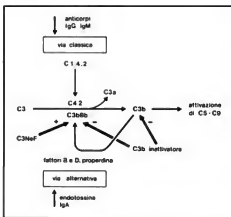



Fig. 10. Attivazione del complemento attraverso la via classica e la via alternativa; in questo schema è messa in evidenza anche l'azione del fattore nefritico C3 (C3NeF), presente nella glomerulonefrite mesangiocapillare tipo II e nella lipodistrofia parziale. Nella via alternativa si ha formazione di C3-convertasi dalla forma attiva di C3 (C3b) e dal fattore B (Bb). Questo enzima ha normalmente un'emivita molto corta e viene inattivato principalmente dal C3b-inattivatore. Il C3NeF è un anticorpo IgG rivolto contro antigeni espressi solo dalla convertasi attiva (C3bBb); quando l'IgG si combina con questi antigeni l'enzima si stabilizza con incremento notevole della sua emivita; a seguito di ciò si verifica un'attivazione continua di C3 fino al momento in cui cessa la formazione di C3b poiché ormai si è esaurito il substrato necessario alla sua produzione.

darie: anzi una glomerulonefrite proliferativa segmentale idiopatica non è affatto comune. Questo quadro istologico può associarsi a porpora di Schönlein-Henoch, a lupus eritematoso sistemico, a poliarterite, a sindrome di Goodpasture, a endocardite batterica. I reperti all'*immunofluorescenza*, in tal caso, dipendono dalla malattia di base: IgA mesangiali nella porpora di Schönlein-Henoch, IgG lineari nella sindrome di Goodpasture, fibrina nelle semilune e in altre sedi nella poliarterite, immunoglobuline di diverso tipo e componenti del complemento nel lupus eritematoso sistemico, e principalmente IgM nella nefrite da *shunt* infetto e da endocardite batterica subacuta. Nei rari casi idiopatici il quadro clinico più comune è l'ematuria ricorrente, oppure un'ematuria microscopica persistente, frequentemente associata a depositi di IgA nel mesangio. Ancora una volta il problema che sorge spontaneo è perché in questi casi il depositarsi di complessi o di immunoglobuline dia origine solo a un impegno segmentale e non diffuso. La n. a IgA è stata discussa sopra. Cfr. Heptinstall, 1974.

5. *Glomerulonefrite extracapillare diffusa (a semilune).* – La proliferazione cellulare attorno al glomerulo, in sede extracapillare e all'interno della capsula di Bowman, comporta la formazione di agglomerati che, al *microscopio ottico*, assumono forma di semilune (fig. 12), quando è impegnata solo una porzione della circonferenza glomerulare e la massa viene osservata in sezione sagittale. Le semilune possono avere dimensioni variabili: da poche cellule (reazione capsulare), a piccole formazioni segmentali costituite solo da due strati cellulari, fino ad una proliferazione massiva, con infiltrazione della capsula di Bowman, che circonda completamente il glomerulo. In caso di grosse dimensioni può spesso osservarsi rottura della capsula di Bowman stessa con compressione e distorsione della matassa glomerulare.

Le semilune possono riscontrarsi come elemento morfologico sovrapposto a quasi ogni forma di glomerulonefrite idiopatica o secondaria, ma sono molto più frequenti nelle forme proliferative. Come entità a sé stante la glomerulonefrite «a semilune» non esiste. Tuttavia, in alcuni casi, non si osserva alcuna associazione con malattie sistemiche, né si rilevano alterazioni né depositi all'interno del glomerulo, sia con l'immunofluorescenza che col microscopio elettronico, per cui si è costretti a domandarsi se, dopo tutto, esista davvero una glomerulonefrite a semilune primitiva. Alcuni pazienti appartenenti a questo gruppo sono affetti da una poliarterite insospettata, che può evidenziarsi più tardi, o venir scoperta solo con l'esame istologico di altri organi, ad es., in sede autoptica. Stranamente, è raro rilevare impegno del letto vascolare intrarenale nelle biopsie di pazienti affetti da poliarterite.

Semilune in numero variabile sono riscontrabili nei pazienti con nefrite anti-MBG, identificabile morfologicamente, come già detto, per i depositi lineari di IgG, occasionalmente di IgA o IgM, lungo la membrana basale stessa; nella glomerulonefrite acuta endocapillare diffusa, sia poststreptococcica che idiopatica; nella glomerulonefrite proliferativa segmentale, sia idiopatica che secondaria, in cui le semilune possono esser anch'esse segmentali e sovrapposte alle lesioni glomerulari; nella glomerulonefrite mesangiocapillare di ambedue i tipi. Solo raramente, invece, le n. ad IgA o la n. membranosa sono complicate dalla produzione di semilune. A tutto ciò consegue che se, in una glomerulonefrite con diffusa formazione di semilune, la presenza e la natura dei reperti di immunofluorescenza, come pure il tipo e gli aspetti delle alterazioni glomerulari concomitanti, sono di grande importanza, è pur vero che in linea generale la prognosi dipende più dalla diffusione delle semilune stesse, che dalla patologia glomerulare di base, anche se, ovviamente, questa ha il suo peso.

Questo problema è comunque discusso più dettaglia-

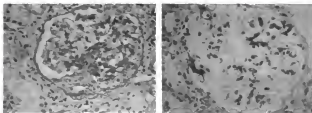
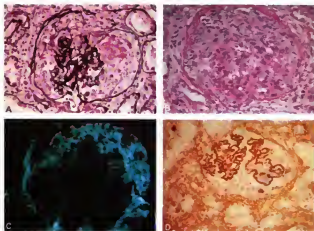



Fig. 11. Glomerulonefrite proliferativa segmentale focale. *A*) Proliferazione ed espansione del mesangio del segmento inferiore del glomerulo con piccola semiluna sovrapposta. *B*) Preparato trattato con siero anti-IgA coniugato con immunoperossidasi. Malgrado la natura segmentale della lesione la deposizione di immunoglobuline è diffusa a tutto il mesangio; ciò ne consente la differenziazione, dopo cicatrizzazione, dalla glomerulosclerosi segmentale focale. (*Osservazioni D. R. Turner*).

Digitized by Google

Fig. 12. Glomerulonefrite extracapillare diffusa (a semilune). *A*) Talora, come in figura, la proliferazione (l'infiltrazione) della capsula di Bowman non si associa a evidenti lesioni glomerulari. Lo spazio di Bowman viene riempito da cellule epiteliali, monociti e, nei casi acuti, granulociti; la matassa glomerulare va incontro a collasso. Questo quadro è molto comune in caso di poliarterite ma può risultare idiopatico. *B*) È presente una glomerulonefrite mesangiocapillare, e le semilune possono esser considerate una complicazione della lesione primaria. In alcuni casi si riscontrano alterazioni essudative endocapillari diffuse simili a quelle della fig. 5. *C*) e *D*) Con l'immunofluorescenza il quadro risulta variabile a seconda delle alterazioni glomerulari associate. Tuttavia la zona corrispondente alla semiluna dà una positività diffusa e marcata per la fibrina (*C*) mentre in caso di malattia anti-MBG, senza o con impegno polmonare, si può evidenziare, con siero anti-IgG coniugato con immunoperossidasi, una colorazione lineare lungo la membrana basale glomerulare (*D*). (*Osservazioni D. R. Turner*).

tamente a col. 181. La patogenesi delle semilune è divenuta più chiara in questi ultimi anni. La produzione di tali strutture si associa frequentemente a rottura della membrana basale dei capillari glomerulari, ma non altrettanto vero è il contrario (e non sappiamo bene il perché!). Con l'*immunofluorescenza* (e colorazioni speciali) è possibile dimostrare all'interno delle semilune grosse quantità di fibrina, ma non di fattore VIII; ciò fa ritenere che nella genesi del fenomeno sia coinvolta la fibrina, ma non la cascata coagulativa normale.

Di recente è stata documentata una nefrite a semilune dopo morso di vipera di Russell. Indagini sperimentali condotte su animali fanno ritenere estremamente probabile che la formazione delle semilune dipenda dalla fuoriuscita di fibrina nello spazio di Bowman. Queste formazioni sono costituite da cellule del rivestimento epiteliale del glomerulo e della capsula di Bowman in via di proliferazione, in associazione a macrofagi in numero elevato e a leucociti polimorfonucleati. Tuttavia gli eventi fondamentali che decretano, in un determinato paziente, la produzione diffusa di semilune (e con ciò una prognosi sfavorevole) rispetto a un altro con la medesima alterazione istologica di base e sindrome clinica, non sono ancora noti. Cfr. Morrin *et al.*, 1978; Stilmant *et al.*, 1979.

SINDROMI CLINICHE DELLA GLOMERULONEFRITE E LORO TRATTAMENTO GENERALE

Sindrome nefritica acuta

L'aspetto più caratteristico di tutte le sindromi nefritiche acute è, per definizione, la comparsa di ematuria. In qualche caso si possono osservare chiaramente tutti gli altri aspetti della sindrome stessa, mentre l'ematuria è riconoscibile solo all'esame microscopico delle urine: sembra ragionevole includere questi pazienti nel gruppo di quelli che mostrano un quadro più tipico. Il sangue nelle urine, se fresco, può apparire, sia al paziente che al medico, di color rosso vivo. Più comunemente le emazie ristagnano in vescica sufficientemente a lungo da andare incontro a emolisi prima di venir emesse con le urine, cosicché queste assumono colorito brunastro simile a quello del tè o della Coca-cola.

Chiaramente, col quadro della sindrome nefritica acuta può comparire una vasta gamma di condizioni cliniche (tab. VIII), di cui la più comune, e la prima descritta storicamente, è la glomerulonefrite postinfettiva.

TAB. VIII. SINDROMI DELLA GLOMERULONEFRITE ACUTA

Primaria
- *postinfettiva*
  - streptococcica - forma epidemica
  - streptococcica - forma sporadica
  - pneumococcica
  - endocardite batterica subacuta
  - infezione di *shunt* giuguloatriale
  - febbre tifoide
  - brucellosi
  - sifilide
  - *Neisseria meningitidis*, etc.
- *virale*
  - epatite
  - virus di Epstein e Barr
  - ECHO 9
  - Coxsackie B4
  - tifo
  - vaccinazione antivaiolosa
  - dengue
  - influenza
  - CMV
- *parassitaria*
  - *Plasmodium falciparum*
  - toxoplasmosi
- *ignota*

Secondaria a malattia sistemica
- porpora di Schönlein-Henoch
- lupus eritematoso sistemico
- poliarterite
- sindrome di Goodpasture
- sindrome di Behçet
- sindrome emolitico-uremica
- sindrome di Guillain-Barré
- sindrome di Reiter
- morbo celiaco

Varie
- immunoterapia con *Corynebacterium parvum* e BCG
- sindrome di Gardner-Diamond

Digitized by Google

Glomerulonefrite acuta postinfettiva

In questi pazienti è possibile, in genere, raccogliere dati anamnestici relativi a una precedente infezione, comunemente di origine streptococcica. Questa, nei climi temperati, risulta comunemente localizzata alla gola, mentre ai tropici è più frequente alla cute, spesso come superinfezione di lesioni di altro genere: ad es., scabbia o punture d'insetti. La glomerulonefrite acuta poststreptococcica può assumere un andamento epidemico durante la stagione invernale specialmente in zone superaffollate e dove l'igiene è scarsa: ad es., ai tropici o nelle riserve indiane del Nord degli U.S.A. Proprio in queste ultime zone è stato possibile seguire e studiare un certo numero di tali epidemie. In conseguenza del miglioramento delle condizioni ambientali, della nutrizione e dell'igiene e, probabilmente, di un precoce trattamento antibiotico, la glomerulonefrite acuta poststreptococcica è invece divenuta attualmente rara nel Regno Unito; tuttavia essa rimane ancora frequente in molte parti del mondo.

La glomerulonefrite acuta può esser preceduta da altre infezioni acute, quali polmonite o altri processi settici a sede interna; anche numerosi virus, sia pure in modo piuttosto aneddotico, sono stati implicati nella genesi di questa forma nefritica (tab. VII). Dopo l'infezione si osserva, in genere, una fase di latenza di 1-3 settimane (in media 10 giorni): fenomeno, questo, già rilevato da tempo, prima che venisse batteriologicamente identificato lo streptococco in corso di epidemie di scarlattina. Durante questo periodo si ha produzione di anticorpi contro il microrganismo, dopodiché il paziente comincia a sentirsi male, talvolta con febbre lieve e dolenzia lombare, cefalea ed emissione di urine ematiche. È frequente il rilievo di oliguria e di lieve edema palpebrale e della faccia, meno comunemente del resto del corpo. La glomerulonefrite poststreptococcica è più comune nei bambini in età scolare, nei maschi più che nelle femmine, è rara nei lattanti e può osservarsi, sia pure sempre meno frequentemente man mano che si procede verso l'età adulta, fino alla vecchiaia.

All'esame obiettivo si evidenzia pallore, per lo più secondario al turgore dei tessuti, segni di flogosi faringea, oppure la presenza di lesioni cutanee infette, raramente un modesto *rash* maculare. La pressione venosa giugulare è in genere aumentata, si può osservare tachicardia e spesso ipertensione (tenendo conto dei valori in relazione all'età del paziente!) in genere lieve. Anche quando la pressione arteriosa è molto elevata, la retinopatia ipertensiva è assente e ciò è importante perché consente di distinguere la nefrite acuta da episodi di riacutizzazione di una malattia cronica. Raramente si osservano pazienti privi di anomalie urinarie, o che ne hanno solo di modeste (Kandall *et al.*, 1969), che vengono all'osservazione medica per l'ipertensione: in questi casi, la diagnosi può, inizialmente, non risultare chiara. All'ascoltazione si possono rilevare, nei campi polmonari, rantoli crepitanti diffusi e, all'esame radiografico del torace, segni di congestione.

Un esame accurato delle urine mostra numerosissimi globuli rossi, alcuni leucociti, diversi cilindri di tipo granuloso ed eritrocitario, e proteinuria di entità variabile, non selettiva, spesso inferiore a 0,5 g/l, comunemente attorno a 2 g/l o poco meno. La concentrazione del sodio nelle urine è nettamente ridotta, in genere inferiore a 10 mmol/l. Per ciò che riguarda gli esami di laboratorio, l'azotemia e la creatininemia risultano normali o poco aumentate; in caso di oliguria estrema si può osservare uremia grave e il quadro della insufficienza renale acuta. La clearance della creatinina è variabilmente ridotta.

danno glomerulare
EMATURIA
proteinuria
filtrato glomerulare ↓
IPERTENSIONE
EDEMA
OLIGURIA
pressione venosa ↑ giugulare
CARDIOMEGALIA
(ridotta pressione capillare peritubulare ?)
ritenzione di sodio
ritenzione idrica
ipervolemia

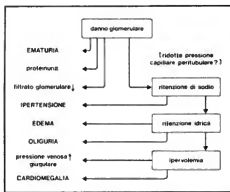



Fig. 13. Fisiopatologia della sindrome nefritica acuta. Come conseguenza del danno glomerulare acuto si ha riduzione del filtrato glomerulare e aumento del riassorbimento del sodio. Poiché, a differenza della sindrome nefrosica, l'albuminemia è normale (in quanto la proteinuria non è per lo più spiccata), il sale e l'acqua vengono trattenuti sia nel plasma che nell'interstizio in proporzioni equivalenti. Ciò comporta sia ipervolemia che edema: è l'ipervolemia che crea i problemi cardiovascolari della sindrome nefritica. (*Lo schema è del Dr. R. H. R. White*).

Altre indagini utili sono gli esami colturali del secreto faringeo per ricerca di streptococchi, o di ogni altra lesione infetta, se presente. È utile ricercare anticorpi antistreptolisina, anti-ialuronidasi o di qualsiasi altro tipo che si ritenga utile per un controllo dell'evoluzione futura della malattia. Le IgG nel siero possono risultare aumentate fino a 40 g/l mentre la sieroalbumina è comunemente normale o lievemente ridotta, comunque raramente al di sotto di 30 g/l. La complementemia (fattore emolitico o C3) è quasi sempre ridotta ma può tornare alla norma in meno di 1 settimana. In qualche raro paziente il complemento può rimanere sempre nella norma; la concentrazione di C4 è usualmente normale.

La sindrome clinica sembra conseguire all'occlusione acuta di capillari glomerulari con conseguente marcata riduzione della filtrazione del sodio (fig. 13). A differenza della sindrome nefrosica, in cui la ritenzione idrosalina si associa ad albuminemia bassa, nel nefritico acuto questo indice è normale, per cui i liquidi trattenuti *rimangono in circolo provocando espansione del volume intravascolare*, anziché riversarsi nello spazio interstiziale. In alcune regioni del mondo dove è frequente la malnutrizione e quindi l'ipoalbuminemia, si può osservare più comunemente, rispetto ai nostri climi, edema generalizzato anche in corso di glomerulonefrite acuta, talora di entità simile a quello della sindrome nefrosica.

Nella maggior parte dei pazienti la condizione è transitoria, con ripresa della diuresi e regressione dell'edema entro 1-2 giorni, persino senza alcun trattamento. Le anomalie sierologiche, quali l'ipocomplementemia e la presenza di complessi immuni circolanti, regrediscono entro 1-2 mesi. La maggior parte dei medici preferisce però intervenire e interrompere il circolo vizioso della ritenzione idrosalina con un diuretico. Va rilevato, a questo proposito, che la bendrofluazide e altri tiazidici sono comunemente inefficaci, per cui si deve ricorrere a dosi elevate di furosemide, bumetanide o altri farmaci ad

Digitized by Google

azione sull'ansa di Henle. Con questi farmaci è possibile ottenere una diuresi pronta con riduzione della congestione polmonare, della pressione venosa giugulare, dell'ipertensione e dell'oliguria, il tutto contemporaneamente (come d'altronde prevedibile osservando lo schema patogenetico illustrato nella fig. 13).

Un errore comune, specie nei pazienti più anziani, è interpretare l'aumento della pressione giugulare come segno di scompenso cardiaco e prescrivere digossina. Va sottolineato che in questi casi, essendo presente solo ipervolemia e non scompenso cardiaco, si corre il rischio di accumulo di digitale per la ridotta funzione renale.

Il più delle volte il diuretico è l'unica misura terapeutica necessaria, con l'aggiunta, ovviamente, di antibiotici nel caso sia presente un'infezione. Occasionalmente l'ipertensione e l'ipervolemia possono esser tanto marcate che il paziente presenta cefalea, torpore psichico e convulsioni. In quest'ultimo caso il farmaco di scelta è il diazepam (Valium ®) alla dose di 5-30 mg in quanto, a differenza di altri anticonvulsivanti, il farmaco viene rimosso dal fegato. In questi pazienti gravemente sofferenti sono spesso necessarie dosi molto più elevate di furosemide per indurre diuresi (0,25-0,5 g); se questa, poi, non si instaura rapidamente, si impone il ricorso alla dialisi. La pressione arteriosa va ricondotta alla norma (rispetto all'età), ricordando che valori diastolici di 100-110 mmHg in bambini o adolescenti possono già esser espressione di ipertensione accelerata. Ai betabloccanti va preferito l'impiego di agenti ipotensivi, che agiscono mediante vasodilatazione, e che riducono il controcarico, quali l'idralazina o la prazosina. Se non si riesce a ripristinare la diuresi, il trattamento è quello dell'insufficienza renale acuta (v. RENE E BACINETTO) praticando al paziente una biopsia renale per determinare il tipo di lesione e la probabile prognosi.

A parte i pazienti anurici od oligurici e resistenti a dosi elevate di furosemide (250-1000 mg), non è in genere necessario sottoporre a biopsia renale i pazienti con glomerulonefrite acuta. Un'osservazione clinica accurata consente infatti di identificare piuttosto precocemente i casi con malattia complicata, ad es., con glomerulonefrite mesangiocapillare o con diffusa produzione di semilune. Segni a insorgenza tardiva indicativi di prognosi sfavorevole o di un quadro istologico diverso da quello di una glomerulonefrite acuta essudativa, sono i seguenti:

a) persistenza (o comparsa) di una sindrome nefrosica (oltre 4 settimane dall'inizio della malattia);

b) mancata normalizzazione della complementemia (oltre le 8 settimane dall'inizio della malattia);

c) mancato ritorno alla norma della funzione renale (oltre 4 settimane dall'inizio della malattia);

d) ipertensione persistente (oltre 4 settimane dall'inizio della malattia).

In presenza di uno o più di questi dati è necessario praticare la biopsia renale entro 4-8 settimane per stabilire la prognosi a lungo termine e per instaurare, se necessario, un trattamento più aggressivo. La sola indicazione a una biopsia renale *precoce* in corso di glomerulonefrite acuta idiopatica, postinfettiva apparentemente non complicata è la comparsa di oliguria grave o di anuria, resistenti al trattamento diuretico.

Nella classica nefrite postinfettiva il quadro bioptico è quello di una glomerulonefrite acuta essudativa, principalmente endocapillare, spesso con evidente infiltrazione di leucociti polimorfonucleati. Possono poi osservarsi anche semilune segmentali o circonferenziali in numero variabile che, solo in pochi casi nell'infanzia (e in una quota maggiore nell'età adulta), impegnano la maggioranza dei glomeruli. Va ricordato, infine, che al microscopio elettronico è possibile riscontrare alcuni depositi subendoteliali, e che una temporanea interposizione mesangiale è di frequente rilievo in biopsie precoci, e che ciò può creare confusione con una glomerulonefrite mesangiocapillare (v. sopra).

In una minoranza di casi possono osservarsi altri aspetti istologici tra cui grave glomerulonefrite a semilune senza marcata proliferazione glomerulare, nel qual caso, specie se non si identificano depositi con l'immunofluorescenza, va presa in considerazione la possibilità di una poliarterite misconosciuta. Più frequente è il rilievo di una glomerulonefrite mesangiocapillare di ambedue i tipi (v. sopra), specie nei bambini. Come detto sopra, in molti di questi pazienti si possono riscontrare scarsi depositi subepiteliali a tipo «gibbosità» in aggiunta a quelli caratteristici intramembranosi (tipo II) o subendoteliali (tipo I).

In un piccolo numero di bambini, quasi mai negli adulti, può rilevarsi inaspettatamente il quadro istologico di una classica n. membranosa in associazione a una sindrome clinica tipica di nefrite acuta, comunemente non streptococcica.

Cfr. Rodriguez-Iturbe *et al.*, 1979.

Glomerulonefrite acuta in corso di malattie sistemiche

La sindrome nefritica acuta, appena descritta, può risultare idiopatica oppure far seguito a un episodio infettivo acuto ben documentato. Più raramente una forma tipica può comparire nel contesto di una vasculite sistemica. La malattia di gran lunga più comune in questi casi è la *porpora di Schönlein-Henoch* nei bambini (v. sotto, col. 195) o una *poliarterite microscopica* negli adulti (v. sotto, col. 202); quest'ultima condizione è di diagnosi di gran lunga più difficile rispetto alla precedente. È buona regola, infatti, ritenere ogni paziente adulto con glomerulonefrite acuta affetto da vasculite fino a dimostrazione contraria, specie se il malato ha oltre 50 anni. A questa età, tra l'altro, anche la glomerulonefrite idiopatica tende ad associarsi a quadri istologici più gravi e a una prognosi più severa (Moorthy e Zimmerman, 1980). Il *lupus eritematoso sistemico*, solo casualmente esordisce col quadro di una glomerulonefrite acuta oliguriea (v. col. 218): tutte e tre queste condizioni sono discusse più avanti.

Sindrome di Goodpasture e nefrite anti-membrana basale glomerulare (anti-MBG)

Questa rara condizione ha attirato l'interesse medico più di quanto sia giustificato dalla sua frequenza, forse per le sue strette analogie con modelli sperimentali animali, e per il recente emergere di possibilità terapeutiche. Essa ha un'incidenza inferiore all'1% rispetto a tutte le affezioni glomerulari in Europa, ma sembra essere più comune in altre parti del mondo, compreso il Nord America. Sono state osservate anche «piccole epidemie», talvolta in associazione a infezioni, in particolare a influenza da virus A.

Caratteristicamente, i pazienti con nefrite anti-MBG sono giovani di sesso maschile (con un rapporto maschi/femmine di 9 a 1), che rimangono, per lo più, in buone condizioni generali anche quando arrivano a essere anurici. Ciò contrasta nettamente con quanto si verifica nei pazienti con forme nefritiche acute associate a vasculiti sistemiche, i quali, quasi invariabilmente, riferiscono gravi disturbi prodromici, con febbre, malessere, calo ponderale, anemia e altri sintomi, quali artralgie o eruzioni cutanee. Anche in caso di cosiddetta glomerulonefrite a semilune idiopatica, spesso sono presenti disturbi e sintomi simili: fatto, questo, che alimenta ulteriormente il sospetto che in molti di questi pazienti sia in realtà presente una poliarterite microscopica misconosciuta. Questo comportamento clinico risulta essere un utile elemento discriminante ai fini della diagnosi di sindrome di Goodpasture. Gli altri aspetti sintomatologici caratteristici della sindrome sono l'emorragia polmonare

Digitized by Google

e la conseguente anemia. In molti casi la sindrome è dominata da tutti e due questi disturbi, o da uno solo di essi, mentre la malattia renale viene riconosciuta solo incidentalmente. Le emorragie polmonari possono essere massive e mettere a repentaglio la vita del paziente. Sporadicamente si osserva un quadro urinario normale malgrado la presenza di depositi di anticorpi anti-MBG nel rene.

Anche in corso di altre forme di nefrite da complessi solubili, ad es., nella poliarterite, nella porpora di Schönlein-Henoch e, raramente, nel lupus eritematoso sistemico, o nella glomerulonefrite poststreptococcica, può comparire, in associazione all'impegno glomerulare, un'arterite polmonare, per cui il quadro clinico della sindrome di Goodpasture (porpora polmonare e nefrite) non può più ritenersi circoscritto alla sola nefrite anti-MBG.

Per converso, alcuni pazienti con nefrite anti-MBG grave non mostrano mai impegno polmonare, neppure a un esame accurato. Tutte queste possibilità debbono esser tenute ben presenti prima di giungere alla conclusione che infiltrato polmonare più impegno renale equivalgano a nefrite anti-MBG.

Di recente si è rilevato che lo spettro clinico della malattia anti-MBG è più ampio e abbraccia anche numerosi pazienti con glomerulonefrite cronica, talvolta lieve, o perfino inapparente, per mesi o anni (McPhaul e Mullins, 1976). In alcuni di questi casi si può osservare una riacutizzazione anche grave della nefrite, apparentemente a seguito di infezioni aspecifiche o dopo esposizione a solventi contenenti idrocarburi (Beirne e Brennan, 1972). È stata segnalata anche una concordanza per la malattia in gemelli, fatto, questo, che sottolinea l'importanza di un fattore genetico, di cui si è parlato sopra (Rees *et al.*, 1978).

L'esame fisico del paziente, comunemente non fa rilevare segni clinici evidenti, come pure scarso è il reperto polmonare, anche in quei casi in cui l'esame radiografico del torace mostra segni di impegno marcato.

L'ipertensione non è comune e le urine contengono sia sangue che proteine; può osservarsi anche ematuria macroscopica ma ciò non è frequente. I livelli del complemento e delle immunoglobuline nel siero sono normali. Ovviamente, ai fini diagnostici è essenziale la ricerca degli anticorpi anti-MBG circolanti (Wilson e Dixon, 1973). Ciò può esser fatto, in modo abbastanza artigianale, stratificando siero del paziente (eventualmente diluito) su sezioni al congelatore di rene normale, rilevando successivamente la fissazione degli anticorpi anti-MBG mediante siero anti-IgG umane, marcato con fluoresceina; poiché, occasionalmente, l'anticorpo anti-MBG è costituito da una IgA o IgM è preferibile impiegare siero globale anti-Ig. Alternativamente, in laboratori specializzati, l'anticorpo può esser ricercato con metodiche più sofisticate quali l'ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) o con tecniche radioimmunologiche (RIA). La correlazione tra il semplice test descritto sopra e le metodiche più sofisticate è molto buona nei casi in cui c'è impegno polmonare, mentre non risulta tale nei pazienti senza compromissione polmonare e con soli anticorpi circolanti.

Alla biopsia renale, il reperto più comune nei casi gravi è quello di una glomerulonefrite a semilune, senza evidente proliferazione a carico della matassa glomerulare; nei casi più precoci possono osservarsi necrosi focali e segni di glomerulite. La fluorescenza di tipo lineare è più facilmente evidenziabile nei glomeruli meno coinvolti dal processo e può essere di difficile interpretazione nei casi più gravi e avanzati. La capsula di Bowman è spesso interrotta ed è comune il rilievo di fibrina all'interno delle semilune, ma non nella matassa glomerulare. Talvolta, al microscopio elettronico, si rilevano depositi immuni di tipo granulare e ciò ha fatto sorgere discussioni circa il possibile concorso di complessi solubili nell'amplificare la lesione.

Nei casi più iniziali può spesso osservarsi il quadro di una glomerulonefrite di tipo mesangiale, o, in particolare, di tipo focale; in tali pazienti, solo il riscontro di una fluorescenza di tipo lineare, oppure il dato anamnestico di una precedente emottisi, o il rilievo di anemia sproporzionata all'alterazione della funzione renale, fa sospettare la possibilità di una nefrite anti-MBG. In questi ultimi casi è ovviamente indispensabile ricorrere a indagini di immunofluorescenza.

Per quanto concerne la sindrome di Goodpasture cfr. Wilson e Dixon, 1973; Briggs *et al.*, 1979; Rees *et al.*, 1979. V. anche: GOODPASTURE, SINDROME DI (VII, 596).

Ematuria ricorrente

L'ultima varietà clinica di glomerulonefrite acuta è quella dell'ematuria ricorrente. Questa condizione è comune nei bambini in età scolare e in giovani adulti, con una preferenza per il sesso maschile ancora più marcata rispetto alla nefrite acuta postinfettiva. Questa sindrome è caratterizzata da episodi ripetuti di ematuria macroscopica, spesso così numerosi che il paziente stesso non è in grado di ricordarne il numero. La differenza più marcata tra questa sindrome e la glomerulonefrite acuta ora descritta, è l'assenza di ipertensione, di ipervolemia o di uremia. Può essere invece presente proteinuria di entità variabile, raramente superiore a 1-2 g/24 h. Talvolta, nei periodi intercorrenti, l'urina è completamente priva di emazie; più comunemente persiste ematuria microscopica, con o senza proteinuria. In fase acuta alcuni pazienti lamentano dolore piuttosto intenso, in sede renale raramente associato a *rash* maculare, linfadenopatia e febbre.

Gli episodi di ematuria possono comparire in pieno benessere, «a ciel sereno», oppure far seguito immediatamente a un'infezione, non specifica, delle vie respiratorie superiori, comunemente di origine virale. Talvolta, invece, gli episodi compaiono in modo prevedibile dopo uno sforzo intenso, ad es., una partita di pallone. Comunemente il ripetersi degli attacchi provoca allarme nel paziente o nei genitori, per il timore che dopo ogni episodio di ematuria il rene rimanga ulteriormente danneggiato.

All'esame clinico, il più delle volte non si rileva nulla di patologico: la pressione arteriosa è normale, non c'è edema. Il reperto urinario è stato già menzionato; la diagnosi differenziale va posta nei confronti di altre cause di ematuria. Sotto questo aspetto è importante il rilievo di cilindri, specie eritrocitari, per poter attribuire al rene la responsabilità dell'ematuria ed escludere altre cause, tra cui diatesi emorragica (ad es., da warfarin), calcoli, neoformazioni o infezioni recidivanti, specialmente vescicali. Una urografia per via endovenosa è ovviamente essenziale, come pure importante è una valutazione della funzione renale ottenibile con la clearance della creatinina o la nefrografia isotopica.

Spesso questi pazienti vengono sottoposti a cistoscopia: se questa indagine può esser importante nei pazienti anziani (in cui, peraltro, la sindrome è rara) essa è senz'altro inutile nei giovani e nei bambini. Non va infine dimenticata la diatesi emorragica dei soggetti eterozigoti per la drepanocitosi.

La biopsia non essenziale in tali pazienti, è consigliabile nelle seguenti condizioni:

a) paziente oltre i 40 anni: in questo caso l'ematuria è più spesso il risultato di forme gravi di nefrite (Moorthy e Zimmerman, 1980);

Digitized by Google

b) presenza di proteinuria e soprattutto di sindrome nefrosica, non comune in questa forma morbosa: al contrario, la biopsia è raramente indicata nei bambini che non presentino ematuria tra gli attacchi;

c) ridotta concentrazione di C3 nel siero: la glomerulonefrite mesangiocapillare di ambedue i tipi, può occasionalmente presentarsi con il quadro dell'ematuria ricorrente;

d) funzione renale compromessa;

e) presenza e persistenza di ipertensione;

f) presenza di più di una delle condizioni sopra elencate.

Va sottolineato che questi criteri sono il frutto di numerose indagini bioptiche di routine praticate in ogni paziente con ematuria ricorrente.

In generale, il quadro al microscopio ottico, nella maggior parte dei bambini, anche in quelli in cui all'ematuria si associa proteinuria, è caratterizzato da glomeruli normali o quasi, con depositi mesangiali costituiti da IgA isolate o da IgG e C3. In pochissimi casi, forse nel 5% o meno, è presente glomerulonefrite mesangiocapillare. In molti giovani adulti, oltre alle IgA è presente una sclerosi segmentale; in tal caso, la differenziazione dalla sclerosi segmentale focale, sulla base della sola microscopia ottica, può risultare difficile.

È necessario infine menzionare anche un gruppo particolare di pazienti che possono presentare un quadro di ematuria ricorrente, e cioè i pazienti con *sindrome di Alport*, con o senza familiarità anamnestica dimostrabile (Gaboardi *et al.*, 1974; Gubler *et al.*, 1981). Si tratta di una rara malattia che colpisce principalmente (e con maggiore gravità) il sesso maschile, anche se le femmine, nelle famiglie colpite, possono presentare anomalie urinarie, pur mantenendo generalmente una funzione renale normale. Sembra che la malattia sia trasmessa come carattere autosomico con marcata amplificazione in presenza del cromosoma Y, in modo tale che, spesso, la trasmissione pare legata al sesso. Oltre alle alterazioni renali, è presente anche impegno dell'orecchio (i bambini affetti da questa condizione morbosa mostrano sordità nervosa per i toni alti dall'età di 10 anni in poi) e, talvolta, dell'apparato visivo, con lenticono e alterazioni retiniche. Ciò fa sospettare l'esistenza di un'anomalia metabolica ereditaria della membrana basale: indagini immunologiche sembrano confortare questa ipotesi.

Nel rene, le alterazioni iniziali non sono visibili al microscopio ottico, tanto che questo è uno dei pochi casi in cui è necessario ricorrere al microscopio elettronico (v. sopra). Successivamente si osserva una glomerulosclerosi segmentale focale e, nei maschi, di regola, un'insufficienza renale progressiva, in genere prima dei 25 anni di età. È comunque necessario in ogni paziente nefropatico raccogliere un'accurata anamnesi familiare poiché esistono molte altre affezioni renali ereditarie.

Dal punto di vista laboratoristico, in caso di ematuria ricorrente, la componente emolitica del siero e la concentrazione di C3 sono, a differenza della glomerulonefrite acuta, quasi invariabilmente normali.

È talora possibile riscontrare un aumento incidentale del tasso di antistreptolisina O, dato che questa condizione morbosa impegna principalmente bambini in età scolare.

Un aumento isolato del titolo antistreptolisinico è stato riscontrato nel 35% di questi pazienti (attorno agli 8 anni

TAB. IX. SIMILITUDINI E DIVERSITÀ ESISTENTI TRA GLOMERULONEFRITE ACUTA POSTINFETTIVA ED EMATURIA RICORRENTE

Aspetti caratterizzanti	Glomerulonefrite acuta postinfettiva	Ematuria ricorrente
Infezione precedente	spesso streptococcica	comunemente non specifica
Periodo di latenza	1-3 settimane	assente
Ematuria macroscopica	sì	sì
Ematuria microscopica tardiva	spesso	spesso
proteinuria	comune	frequente
ipertensione	presente	assente
oliguria	comune	assente
anuria	qualche volta	mai
ipervolemia	comune	assente
uremia	comune	comunemente assente
TAS	spesso aumentato	spesso aumentato
C3	basso	normale
IgG	aumentate	normali
IgA	normali	spesso aumentate
Quadro nefrobioptico	%	%
Nei bambini:		
glomerulonefrite endocapillare acuta	90	5
quadro mesangiale/focale ± IgA	0	50
lesioni minime ± IgA	0	40
glomerulonefrite mesangiocapillare	5	5
glomerulonefrite a semilune (> 60% semilune)	5	0
Negli adulti:		
glomerulonefrite endocapillare acuta	60	5
glomerulonefrite mesangiale ± IgA	0	70
glomerulonefrite mesangiocapillare	10	10
glomerulonefrite a semilune (> 60% semilune)	30	15

* Percentuali calcolate su una casistica non selezionata di 160 bambini e adulti con glomerulonefrite acuta ed ematuria ricorrente sottoposti a biopsia al Guy's Hospital, nel periodo 1963-1970

Digitized by Google

TAB. X. GLOMERULONEFRITE A RAPIDA EVOLUZIONE

Non glomerulonefrite	
comuni:	sindrome emoliticouremica e porpora trombotica trombocitopenica
	nefrite acuta interstiziale
	ipertensione accelerata
rare:	trombosi della vena renale
	ostruzione arteriosa renale
	sclerodermia
Glomerulonefrite primitiva	
comuni:	glomerulonefrite idiopatica a semilune
	glomerulonefrite endocapillare più semilune
	glomerulonefrite mesangiocapillare (I o II) più semilune
	nefrite anti-MBG
rare:	nefropatia a IgA
	nefropatia membranosa
Glomerulonefrite secondaria	
comuni:	porpora di Schönlein-Henoch
	poliarterite nodosa microscopica
rare:	lupus eritematoso sistemico
	sindrome di Behçet
	crioglobulinemia mista
	nefrite da *shunt* giuguloatriale
	endocardite batterica subacuta

di età ca.); ovviamente solo un incremento progressivo nel tempo, valutato attraverso almeno 2 campioni di sangue, è da considerarsi suggestivo di un'infezione streptococcica recente. La funzione renale è quasi sempre normale e la proteinuria modesta; eventuali eccezioni a questa norma vanno studiate ulteriormente con la biopsia. Le concentrazioni sieriche delle IgA possono risultare aumentate: ciò deve far sospettare la presenza di queste immunoglobuline nel mesangio; a differenza dalla glomerulonefrite acuta, i livelli delle IgG sono normali.

Nella tab. IX abbiamo riassunto le similitudini e le diversità esistenti tra la glomerulonefrite acuta postinfettiva e la sindrome di ematuria ricorrente. Il problema più comune in tali pazienti è, ovviamente, decidere se un determinato episodio costituisca il primo attacco di ematuria ricorrente o un episodio di glomerulonefrite acuta. Tuttavia, va rilevato che i pazienti con ematuria ricorrente, come quelli nefritici acuti, in genere guariscono, specie se in età pediatrica. Si pone comunque anche qui il problema, come nel caso della nefrite acuta, di individuare precocemente quei soggetti in cui è sospettabile un aspetto bioptico abnorme e quindi con una prognosi probabilmente più sfavorevole. In particolare per questo argomento cfr. Levy *et al.*, 1973; de Werra *et al.*, 1973.

Ematuria microscopica persistente

Sebbene, a rigor di termini, non possano essere considerati glomerulonefritici acuti, è utile considerare in questa sede i pazienti con ematuria microscopica persistente poiché in molti casi, specie in età infantile, il reperto è preceduto nel tempo da episodi di glomerulonefrite acuta non diagnosticata. Spesso, tuttavia, l'anamnesi risulta del tutto muta, tanto che, il più delle volte, questi malati arrivano al controllo medico in seguito a esami di routine praticati a scuola, in sede assicurativa o per ragioni di lavoro.

È utile ricordare che l'ematuria isolata (come la proteinuria isolata: v. sotto) è molto frequente nei bambini e negli adolescenti (Dodge *et al.*, 1976), per cui, una volta esclusa un'infezione delle vie urinarie, è bene ripetere più volte la ricerca della microematuria: spesso, infatti, questa scompare.

Talvolta l'ematuria si accompagna a proteinuria dell'ordine di 0,5-2,0 g/24 h: chiaramente non esistono confini tra questi pazienti e quelli con proteinuria evidente associata a ematuria minore; questa evenienza sarà discussa oltre. In linea generale, una proteinuria persistentemente al di sopra di 2 g/24 h in un paziente con ematuria costituisce un segno prognostico sfavorevole.

Comunemente la pressione arteriosa e la funzione renale sono normali; qualora ambedue fossero alterate, cosa possibile, ciò assume un significato prognostico negativo. In questi casi è necessario controllare i livelli sierici del C3 perché, nel caso fossero bassi andrebbe presa in considerazione la possibilità di una glomerulonefrite mesangiocapillare: non va neppure dimenticata l'eventualità di una sindrome di Alport. Altri test non hanno alcuna utilità discriminativa.

La nefrobiopsia è indicata solo nei pazienti in cui l'ematuria si associa a proteinuria significativa ($> 1,0$ g/24 h) quando la funzione renale è compromessa, quando è presente ipertensione, oppure quando la concentrazione di C3 è ridotta. In assenza di questi dati, l'ematuria persistente ha comunemente scarso significato, specialmente nei bambini. La biopsia renale rivela, nella stragrande maggioranza dei pazienti, glomeruli normali o quasi, spesso con IgA nel mesangio. Nei rimanenti casi è possibile riscontrare praticamente ogni tipo di glomerulonefrite comprese le forme più gravi di n. da IgA con sclerosi focale e atrofia tubulare, di glomerulonefrite mesangiocapillare, di glomerulonefrite scleroproliferativa con produzione di semilune e di glomerulosclerosi segmentale focale; è meno comune rilevare, nei pazienti con ematuria poco più che occasionale, una n. membranosa o amiloidosica.

Nei pazienti con ematuria non associata a proteinuria, e di età superiore ai 40 anni, è necessario praticare un'urografia endovenosa e spesso una cistoscopia per escludere calcoli o neoformazioni; l'esame radiografico è ovviamente necessario in tutti i casi.

Il rilievo di cilindri eritrocitari è utile per attribuire l'origine dell'ematuria al rene e consentirà di evitare cistoscopie inutili, specie nei pazienti più giovani.

Per quanto concerne l'ematuria microscopica persistente cfr. Sinniah *et al.*, 1976; Mota-Hernandez *et al.*, 1979.

Glomerulonefrite a rapida evoluzione

È difficile definire, e ancor più utilizzare con esattezza nella pratica, la dizione *glomerulonefrite a rapida evoluzione*, malgrado il suo impiego sia stato consacrato dal tempo.

Essa, comunque, viene usata per quei pazienti che presentano anomalie urinarie, comunemente proteinuria ed ematuria, talora macroscopica, oppure sindrome nefrosica e che vanno incontro rapidamente, o fin dall'esordio, a uremia.

Questa sindrome di insufficienza renale a rapida evoluzione può esser dovuta a molte cause (tab. X), non tutte classificabili come glomerulonefriti, ad es.: ipertensione accelerata, sindrome emoliticouremica, porpora trombotica trombocitopenica, trombosi della vena renale, sclerodermia. Casualmente può assumere questo decorso anche una nefrite interstiziale acuta senza acquistare, peraltro, altri aspetti clinici discriminanti. Ne consegue che un accurato studio clinico e una precoce biopsia renale sono momenti importanti nel trattamento dell'insufficienza renale a rapida progressione, associata a ematuria o proteinuria.

Digitized by Google

All'interno del gruppo con glomerulonefrite, possono rilevarsi diversi quadri istopatologici, nella maggior parte dei casi a prognosi relativamente infausta. Sono stati però segnalati casi sporadici di glomerulonefrite endocapillare acuta diffusa istologicamente accertata, con alterazioni talmente gravi da portare il paziente all'uremia e da far porre l'indicazione alla dialisi.

Comunemente, però, l'esame bioptico dimostra un numero variabile di semilune e la diagnosi differenziale si pone tra nefrite a semilune e glomerulonefrite mesangiocapillare di ambedue i tipi, all'occasione n. a IgA, porpora di Schönlein-Henoch, o lupus eritematoso sistemico.

Il solo dato che giustifica il raggruppamento di questi pazienti è che essi necessitano di una biopsia renale e di dialisi precoce qualunque sia la causa sottostante.

I dati per la differenziazione clinica e istologica sono stati già discussi e non verranno qui ripetuti.

Cfr. Glassock, 1978.

Sindrome nefrosica e proteinuria persistente

L'altra principale sindrome clinica con cui si manifestano le glomerulonefriti, a differenza di quella ematurica a esordio acuto, inizia più insidiosamente con proteinuria predominante o isolata. Questa, se profusa e persistente può condurre a quello stato edematoso diffuso denominato *sindrome nefrosica*. Se è vero che la sindrome può riscontrarsi in concomitanza, praticamente, con ogni tipo istologico di malattia glomerulare (con la peculiare eccezione della poliarterite microscopica), tuttavia, per alcune forme e per alcuni quadri nefrobioptici, l'associazione risulta molto più frequente (tabb. XI e XII).

Ad es., nel Regno Unito, nei bambini oltre l'anno, predomina la n. «a lesioni minime» con un'incidenza che tende a ridursi man mano che si procede con l'età (fig. 14).

Nell'adulto, invece, la n. «a lesioni minime» incide solo per un quarto tra tutte le cause di sindrome nefrosica (tab. XI), mentre predominano le forme secondarie a n. membranosa e altri disordini proliferativi. Una sindrome nefrosica da malattia sistemica è molto rara nell'infanzia, ma comune negli adulti.

Patogenesi della proteinuria

È ormai assodato, principalmente sulla base di lavori sperimentali condotti in animali di laboratorio, che fondamentalmente sono due i fattori più importanti che, a livello glomerulare, impediscono il passaggio delle proteine nelle urine (Brenner *et al.*, 1978). Il primo è la *dimensione molecolare* (per molti motivi si può ignorare la forma delle molecole proteiche e considerarle tutte come approssimativamente sferiche). La struttura della parete del capillare glomerulare consente, infatti, di filtrare, assieme all'acqua, solo molecole di p.m. fino a ca. 20.000 dalton; oltre questo valore non si ha passaggio di proteine nel filtrato. Tenendo quindi conto che il p.m. dell'albumina è di 67.000 dalton, la perdita proteica si aggira solo attorno allo 0,01% di acqua. Quelle piccole quantità di albumina che vengono filtrate lo stesso sono riassorbite e catabolizzate nel tubulo renale prossimale, cosicché il rene viene a rappresentare, in condizioni normali, un'importante sede di catabolismo proteico. Questa funzione catabolica aumenta quando, per malattia, le proteine arrivano ai tubuli in quantità elevata. L'altro fattore che limita la perdita proteica nel filtrato è la *carica molecolare*: quasi tutte le proteine fisiologiche sono, al pH del plasma, dotate di carica negativa, cioè si comportano come anioni. La parete del capillare glomerulare è ricca di glicoproteine anioniche, concentrate, subito al di sotto della cellula endoteliale, all'interno della parete stessa, sulla faccia esterna della membrana basale in corrispondenza dei pedicelli delle cellule epiteliali, o podociti. Poiché cariche uguali si respingono, il passaggio di proteine a carica negativa risulta più difficile rispetto a quello di molecole neutre.

TAB. XI. QUADRI ISTOPATOLOGICI ASSOCIATI A SINDROME NEFROSICA NELL'ADULTO NEL REGNO UNITO*

	%
Glomerulopatia «a lesioni minime»	25
Glomerulosclerosi focale segmentale	9
Nefropatia membranosa	21
Glomerulonefrite proliferativa:	27
glomerulonefrite mesangiocapillare	(13)
altre	(14)
Lupus eritematoso sistemico	8
Amiloidosi	7
Diabete	3
Varie	≪ 1
	100

* Da un'analisi di 400 pazienti nefrosici osservati al Guy's Hospital nel periodo 1963-1979.

TAB. XII. QUADRI ISTOPATOLOGICI ASSOCIATI A SINDROME NEFROSICA NEI BAMBINI NEL REGNO UNITO*

	%
Glomerulopatia «a lesioni minime»	83
Glomerulosclerosi focale segmentale	8
Glomerulonefrite mesangiocapillare	6
Glomerulonefrite mesangioproliferativa	2
Nefropatia membranosa	1

* Dati provenienti da 200 pazienti non selezionati osservati al Guy's Hospital nel periodo 1963-1970 (in questo periodo tutti i bambini nefrosici sono stati sottoposti a biopsia) e da dati dell'International Study of Kidney Disease in Childhood.

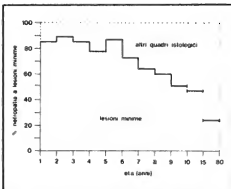



Fig. 14. Percentuale di pazienti con sindrome nefrosica secondaria a n. «a lesioni minime» nelle diverse fasce di età. L'incidenza si riduce per tutto il periodo dell'infanzia mentre rimane sostanzialmente costante nell'età adulta. I dati riguardanti la casistica fino ai 15 anni d'età provengono dall'International Study of Kidney Disease in Childhood (ISKDC) mentre quelli che si riferiscono ai soggetti adulti sono personali.

Digitized by Google

Al contrario, la fuoruscita di cationi, a carica positiva, è facilitata.

È possibile quindi spiegare la comparsa di quantità abnormi di proteine nelle urine postulando un'alterazione della normale struttura della parete capillare che diviene così più permeabile a molecole di grosse dimensioni, oppure una perdita di parte o di tutto il rivestimento anionico glicoproteico presente in condizioni normali, o ambedue i meccanismi. Si deve ammettere, tuttavia, che le nostre conoscenze circa la funzione dei capillari glomerulari sono incomplete e che è probabile che abbiano un ruolo importante anche altri fattori ancora sconosciuti, ad es., le cellule epiteliali o podociti.

V. anche: PROTEINURIA.

Definizione della sindrome nefrosica

La «sindrome nefrosica» fa parte di quella terminologia fumosa che viene impiegata nella descrizione delle malattie glomerulari. Essa è comunemente usata per descrivere nei pazienti quella proteinuria di entità e durata sufficiente a ridurre la concentrazione albuminemica al di sotto del livello necessario a preservare una normale perfusione ed escrezione idrosalina da parte del rene. Il risultato è un aumento del patrimonio idrosalino dell'organismo, che si va a distribuire principalmente nello spazio interstiziale e si rende manifesto come edema. Una definizione comune della sindrome nefrosica è la seguente:

a) *presenza di edemi riconoscibili, comunemente declivi*;
b) *proteinuria superiore a 3,0 g/24 h (0,05 g/kg/24 h nei bambini)*;
c) *albuminemia inferiore a 30 g/l.*

Questa definizione necessita di alcuni commenti. Primo: alcuni pazienti presentano livelli albuminemici tanto bassi che la loro proteinuria giornaliera, espressa in g/24 h, è inferiore a quella di pazienti malati meno gravemente; però la situazione reale è dimostrabile calcolando il rapporto tra concentrazione albuminica nelle urine e nel plasma. Secondo: col progredire dell'età i pazienti tollerano meno bene la proteinuria e arrivano all'ipoalbuminemia più facilmente. Così, un bambino o un adulto tenuti a una dieta adeguata possono mantenere livelli albuminemici pressoché normali e non manifestare edema anche eliminando ben più di 3 g di proteine nelle 24 h. Terzo: in caso di ipoalbuminemia, i pazienti più anziani vanno incontro a edema con maggior facilità e a concentrazioni albuminemiche più alte degli adulti più giovani o dei bambini. In questi ultimi, infatti, raramente compare edema a meno che l'albuminemia non sia inferiore a 25 g/l, mentre, in età anziana, il sintomo può comparire anche a concentrazioni di 30-32 g/l. Infine, la comparsa dell'edema dipende anche dall'apporto di sale, dal trattamento diuretico e dalla postura.

Da tutto ciò si deduce che non esistono confini netti ed evidenti tra un paziente con proteinuria profusa persistente, ma asintomatica, e un altro con sindrome nefrosica. Un determinato soggetto può, infatti, varcare più volte questo confine in ambedue le direzioni, spontaneamente o in risposta al trattamento. Poiché molti pazienti vengono etichettati come nefrosici solo sulla base di un giudizio soggettivo, è meglio tracciare questa demarcazione in modo più preciso: cioè, definire nefrosici solo quei pazienti che necessitano del trattamento che esporremo più avanti; altrimenti può accadere che pazienti che non necessitano di misure terapeutiche vengano sottoposti a terapie energiche ma non necessarie. Nella definizione su riferita non si è fatta poi menzione della colesterolemia o della presenza di corpi adiposi ovali nelle urine. Ambedue i fenomeni sembrano secondari: corpi ovali, infatti, sono talora riscontrabili anche in pazienti con malattia glomerulare progressiva di varia natura, non edematosi e con proteinuria insufficiente a produrre una sindrome nefrosica. Infine, viene talora impiegata la dizione, poco felice, di «sindrome nefrosica biochimica» per quei pazienti che non presentano edema, o in conseguenza di un trattamento diuretico, o per la loro capacità di tollerare bene livelli albuminemici bassi, ma che altrimenti soddisfano ai criteri di proteinuria superiore a 3 g/24 h e di albuminemia inferiore a 30 g/l.

Fisiopatologia

Perché la perdita di proteine con le urine comporti la formazione di edema, è una domanda cui non è possibile rispondere con certezza poiché non abbiamo un quadro completo dei meccanismi che controllano il ricambio idrosalino in condizioni normali. Nella fig. 15 abbiamo illustrato la spiegazione classica del fenomeno. In sostanza questo schema suggerisce che il paziente nefrosico «acquisti» un volume plasmatico circolante, una perfusione tessutale e una pressione ematica relativamente normali solo al prezzo di accumulare nello spazio interstiziale il sale e l'acqua ritenuti, sicché l'edema è, poi, un'ovvia conseguenza. In casi estremi il paziente può vivere anche con 30-40 l extra di sali e acqua, quasi tutti accumulati nello spazio interstiziale.

Questa descrizione «convenzionale» dello stato nefrosico fa sorgere molti interrogativi, alcuni dei quali sono stati di recente riproposti da Mees e coll. (1979). Il problema più immediato è la mancanza di correlazione, in uno stesso, o in più pazienti, tra albuminemia, volume circolante e funzione renale. L'esempio più drastico di tale discordanza sono quei rari soggetti congenitamente analbuminemici che possono eliminare sodio in concentrazione relativamente normale e che solo occasionalmente presentano edemi lievi alle caviglie, specie quando mantengono a lungo la posizione eretta. La perdita di

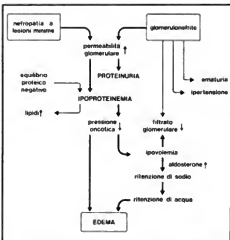



Fig. 15. Fisiopatologia della sindrome nefrosica: il soggetto nefrosico è affetto da proteinuria profusa e ipoalbuminemia e «mantiene» un volume plasmatico relativamente normale al «prezzo» di accumulare acqua e sale nell'interstizio con conseguente edema. (*Il diagramma è del Dr. R. H. R. White*).

Digitized by Google

quantità piuttosto piccole di albumina (3 g/24 h o più) può provocare inoltre, nel caso della sindrome nefrosica, una caduta drammatica dell'albuminemia e la comparsa di edema, fenomeni che non si osservano, invece, in altre condizioni di perdita proteica, come per es., nella dialisi peritoneale, in cui col liquido di lavaggio si possono perdere ogni giorno quantità molto più elevate di proteine. Si deve quindi supporre che nella sindrome nefrosica vengano anche catabolizzate quantità abnormi di albumina nei tubuli renali. Ciò, però, non è stato dimostrato per problemi di tecnica sperimentale, in quanto il paziente nefrosico non soddisfa i criteri di base, necessari per gli studi di ricambio con proteine marcate. Una conseguenza di questa discordanza è che, dopo un trattamento energico, è spesso possibile mantenere un paziente nefrosico senza edema con la stessa dose di diuretico che, nelle precedenti condizioni di edema estremo, si era dimostrata inefficace, anche se l'albuminemia e l'escrezione proteica sono rimaste immodificate rispetto alla situazione originaria.

Tuttavia, dallo schema esemplificativo illustrato nella fig. 14, nato dall'osservazione clinica, emergono diversi aspetti utili dal punto di vista terapeutico. Il primo è che, mentre l'edema è in via di formazione e il paziente è ipovolemico, un trattamento energico con diuretici può provocare un'ulteriore deplezione del volume circolante con collasso circolatorio. Secondo: una volta che si sia stabilito un equilibrio e il volume plasmatico si sia normalizzato, o addirittura espanso, la rapida infusione di sola albumina per provocare diuresi può essere seguita da sovraccarico circolatorio con edema polmonare. Terzo: la capacità del paziente nefrosico di eliminare un carico di acqua è molto limitata per lo scarso arrivo di sodio al tubulo distale e perché l'ipovolemia può stimolare la secrezione di ADH anche se ciò non risponde alle necessità osmotiche.

Esame e studio del paziente nefrosico

La diagnosi differenziale in caso di edema declive o generalizzato deve tener conto di diverse condizioni: è fondamentale, innanzitutto, che il nefrologo ricordi che, per ogni paziente nefrosico, ne esistono diverse migliaia con caviglie «gonfie» per vene varicose. Vanno poi escluse altre cause di ipoalbuminemia, ad es., da denutrizione grave, da epatopatie o da enteropatia proteinodisperdente.

Quando si raccoglie l'anamnesi e si completa l'esame obiettivo di un paziente con sindrome nefrosica, certa o sospetta, si debbono poi tenere a mente diverse evenienze, tra cui eventuali precedenti infezioni batteriche, parassitarie o virali, come già accennato a proposito della glomerulonefrite acuta. È necessario ricordare anche l'eventualità di una neoplasia, specie nei pazienti oltre i 50 anni, come pure non dimenticare l'associazione tra linfoma (di tipo sia Hodgkin che non-Hodgkin) e glomerulopatia «a lesioni minime». Si deve poi considerare la possibilità che siano in gioco antigeni autologhi quali la tiroglobulina nelle tiropatie, le IgG nella crioglobulinemia mista essenziale e il DNA nel lupus eritematoso sistemico. In caso di amiloidosi secondaria può raccogliersi un'anamnesi di osteomielite o di tbc. Raramente un paziente diabetico può presentare come disturbo iniziale una n. diabetica anziché esordire in modo più convenzionale. Casualmente la sindrome si manifesta in tossicodipendenti per eroina, o in neonati in caso di forma ereditaria del tipo Finnico recessivo (v. oltre). Sono stati segnalati anche rarissimi casi di associazione con obesità massiva, come pure è stata riscontrata proteinuria nel 40% dei casi di obesità grave. Infine, è possibile osservare proteinuria e sindrome nefrosica completa in pazienti con cardiopatia congenita cianotizzante.

Ovviamente, tutto ciò che si è detto fino a ora non vale egualmente per giovani e anziani, tanto più che, come illustrato nelle tabb. XI e XII, i quadri nefrobioptici possono differire notevolmente tra adulti e bambini. Tuttavia i seguenti dati debbono essere valutati direttamente in ogni paziente.

1) *Allergie*: i pazienti con glomerulopatia «a lesioni minime» nell'infanzia presentano una maggiore incidenza di allergie, o malattie atopiche, rispetto al resto della popolazione.

2) *Esposizione a solventi chimici*: risulta sempre più evidente che un'ampia gamma di glomerulonefriti possono essere scatenate, forse in individui geneticamente predisposti, da solventi o da sostanze chimiche contenenti idrocarburi.

3) *Esposizione ad agenti farmacologici*: un'accurata anamnesi farmacologica è sempre necessaria in considerazione delle associazioni sopra menzionate e di altre più dubbie.

4) *Familiarità*: una familiarità di nefrite, anche in assenza di forme ereditarie classiche, come la sindrome di Alport, è certamente più comune di quanto si riteneva in passato. Ciò può essere espressione di una predisposizione genetica comune.

All'esame obiettivo, il reperto chiave è l'*edema*, che può essere lieve, rilevabile solo alle caviglie la sera, o in sede palpebrale al risveglio. Alle gambe l'edema è spesso asimmetrico, forse per il frequente associarsi di trombosi delle vene profonde del polpaccio. Nei bambini, invece, il rapporto con la gravità è meno evidente, tanto che spesso a un edema lieve alle caviglie può associarsi un volto estremamente rigonfio, un addome disteso per ascite e arti superiori tumefatti specie attorno ai gomiti, con un aspetto simile a quello del popolare personaggio dei fumetti infantili Popeye (Braccio di Ferro); questo aspetto è ulteriormente evidenziato dall'estremo dimagramento muscolare che, mascherato dall'edema, risulta evidente solo alla parte prossimale degli arti superiori. In molti pazienti con malattia grave sono presenti versamenti pleurici e peritoneali; occasionalmente l'edema può esser diffuso anche al capo. Se il paziente viene mantenuto a letto, cosa non consigliabile per il rischio di trombosi, l'edema può risultare più marcato al sacro e alla faccia posteriore delle cosce. È spesso presente anche tumefazione dei genitali, talora massiva e fonte di numerosi disturbi per il malato. Possono poi osservarsi strie rubre anche in pazienti mai trattati con corticosteroidi, secondarie alla distensione edematosa del sottocutaneo e alla deplezione proteica. In caso di ipercolesterolemia estrema possono comparire xantomi. Anche il fegato può risultare ingrandito, e ciò può portare il medico non accorto a porre diagnosi di scompenso cardiaco e a iniziare un trattamento digitalico. In questi casi la normalità della pressione venosa giugulare e l'entità della proteinuria non dovrebbero lasciare adito a dubbi.

Il controllo della pressione arteriosa, sia in posizione ortostatica che in posizione declive, è utile sotto molti aspetti. Il rilievo di una ipertensione diastolica notevole deve far sospettare una causa renale e l'esistenza di reni strutturalmente alterati. È però essenziale ricordare che perfino la n. «a lesioni minime» può associarsi a valori pressori sostenuti quando l'ipovolemia raggiunge livelli critici, presumibilmente come conseguenza di un'intensa secrezione reninica e vasocostrizione. Anche una caduta

pressoria superiore a 15 mmHg quando si assume la posizione eretta può essere espressione di un'ipovolemia marcata.

Nel paziente nefrosico le *indagini di laboratorio* debbono essere dirette a valutare i seguenti punti.

1) Gravità della sindrome nefrosica attraverso:

a) la concentrazione emoglobinica e il valore ematocrito (facendo riferimento ai valori emoglobinici normali è possibile avere un'idea approssimativa dell'ipovolemia);

b) proteinuria delle 24 h, controllata più volte;

c) albuminemia (ricordare che le tecniche colorimetriche automatizzate tipo AutoAnalyser® sopravvalutano la concentrazione albuminica di ca. 5 g/l per tutto l'intero *range*);

d) lipemia, colesterolemia ed elettroforesi lipidica a digiuno;

e) volume urinario, sodiemia (inutile se si sono già somministrati diuretici). In genere il volume urinario è basso; la concentrazione di Na^+ inferiore a 10 mmol/l.

2) Il grado del danno renale attraverso:

a) creatininemia e azotemia;

b) clearance della creatinina (con questa indagine è però possibile sopravvalutare grossolanamente il filtrato glomerulare in alcuni pazienti nefrosici!);

c) valore del filtrato glomerulare valutato con EDTA ^{51}Cr o con iotalamato^{125}I (ricordare che i risultati ottenuti possono ovviamente riflettere più una ipoperfusione reversibile che il reale danno renale).

3) La probabile alterazione anatomopatologica sottostante attraverso:

a) concentrazione del C3 (e forse del C4);

b) clearance proteica differenziale;

c) esame accurato e ripetuto delle urine appena emesse, alla ricerca di emazie e cilindri (tutte queste indagini hanno lo scopo di riconoscere i pazienti con n. «a lesioni minime» che sono poi quelli che rispondono al trattamento corticosteroideo: v. sotto).

4) Presenza di forme morbose specifiche mediante ricerca di:

a) HB_s antigene;

b) fattore antinucleare (test di fissazione al dsDNA, o del cinetoplasto della *Crithidia*);

c) titolo antistreptolisinico e altri indici di infezione streptococcica. (Queste indagini, che consentono di raccogliere informazioni sulla possibile etiologia specifica, andrebbero praticate in tutti i pazienti nefrosici).

5) Preparazione a una eventuale biopsia renale attraverso:

a) urografia endovenosa;

b) conta delle piastrine;

c) tempo di protrombina e tempo di tromboplastina parziale (PTT).

Biopsia renale e altre indagini speciali nel paziente nefrosico. – Data la diversità delle condizioni morbose sottostanti e la loro variabilità prognostica, una diagnosi istologica sembrerebbe auspicabile in ogni paziente nefrosico. Ma quando è realmente necessario praticare una biopsia in questi pazienti? All'uopo va ricordato che la manovra non è senza rischi e che, anche se in mani esperte l'eventualità di perdere un rene è quasi nulla, emorragie profuse, tanto da richiedere una trasfusione, si verificano con un'incidenza dell'1 per ogni 100 biopsie praticate. I principali vantaggi che si ottengono con questa indagine sono:

a) stabilire se è presente una n. «a lesioni minime»: in tal caso, infatti, è possibile ottenere una rapida riduzione della proteinuria con la terapia corticosteroidea;

b) in caso negativo, determinare il tipo di lesione glomerulare presente in modo da poter porre un giudizio prognostico esatto (tab. XV) con particolare riguardo all'eventualità e al possibile momento di insorgenza di un'insufficienza renale.

Già a prima vista, osservando le tabb. XI e XII, è evidente che un atteggiamento identico per tutti i pazienti, indipendentemente dall'età, non è corretto. Negli *adulti*, infatti, l'incidenza della forma «a lesioni minime» è bassa, cosicché un trattamento con corticosteroidi non guidato dalla biopsia comporta, in 3 casi su 4, un insuccesso: la biopsia, quindi, va praticata quanto prima possibile in tutti i nefrosici adulti. Nei *bambini*, invece, specie in età tra 1 e 6 anni, nella maggior parte dei casi la n. in questione è quella «a lesioni minime», sensibile al trattamento cortisonico: nella maggioranza dei bambini nefrosici è quindi ragionevole iniziare questa terapia senza aspettare la biopsia, salvo ad eseguirla nei casi in cui non si osservi scomparsa della proteinuria entro 4 settimane dall'inizio del trattamento stesso (v. sotto). Unica eccezione a questa regola sono quei bambini di 1-6 anni, in cui sono presenti altri dati clinici che fanno sospettare una n. diversa da quella «a lesioni minime». In tali casi può esser presente, ad es., una porpora di Schönlein-Henoch (più comune nei maschi), condizione morbosa in cui non risulta accertata l'utilità dei corticosteroidi.

All'uopo vanno sottolineati i seguenti punti, che, sebbene non definitivi di per sé (con l'eccezione forse della riduzione del complemento), possono costituire utili indicazioni:

a) ematuria microscopica persistente (ad es., in 3 o più campioni);

b) ipertensione diastolica persistente in presenza di un volume circolante non particolarmente abnorme;

c) complementemia (C3) bassa;

d) clearance proteica differenziale (v. sotto) poco selettiva.

Se più di due di questi dati sono positivi è estremamente probabile la presenza di alterazioni strutturali glomerulari diverse dalla n. «a lesioni minime».

La clearance proteica differenziale (Cameron e Blandford, 1966) può essere realizzata su due campioni, di plasma e di urine, presi a caso lo stesso giorno. Il test si fonda sull'osservazione che i pazienti con «lesioni glomerulari minime» perdono con le urine quasi unicamente albumine, con esclusione virtualmente totale o quasi delle proteine a p.m. più alto. Al contrario, in molte forme di glomerulonefrite, nelle urine sono presenti proteine a p.m. più alto in quantità significativa (pur costituendo sempre meno del 10% della proteinuria!). Non è possibile limitarsi più semplicemente alla valutazione delle concentrazioni urinarie, senza tener conto di quelle plasmatiche, perché queste ultime possono essere estremamente variabili. L'indagine consiste nel dosare due frazioni proteiche nel plasma (P) e nelle urine (U) e di calcolarne il rapporto di clearance secondo la formula:

$$U_1 V/P_1 : U_2 V/P_2$$

Se si utilizza l'albumina come seconda frazione (P_2) e le IgG come prima (P_1), in quanto proteine presenti in concentrazione elevata, si ottiene un rapporto di clearance che oscilla attorno a 0,01 nelle proteinurie più selettive dei pazienti con n. «a lesioni minime», e attorno a 0,20, fino ad 1,00, nei casi di nefrite grave con proteinuria molto poco selettiva. Il volume urinario (V) può essere omesso nell'equazione sopra citata, per cui è sufficiente per il test un campione di urina e uno di siero presi a caso nella stessa giornata. In pratica, un rapporto supe-

Digitized by Google

riore a 0,15 può essere considerato come indice di non selettività, e cioè contro la diagnosi di n. «a lesioni minime»: ovviamente, tutto ciò non può affatto essere inteso in senso assoluto.

Un'ematuria microscopica è presente come reperto saltuario in ca. 1/3 dei pazienti con n. «a lesioni minime», mentre un'ematuria persistente, osservabile, cioè, in tutti i campioni esaminati, è molto rara in questa forma, a meno che non coesista un'infezione delle vie urinarie.

Come già rilevato in precedenza, la valutazione del filtrato glomerulare, sorprendentemente, ha scarso valore discriminante, sia nei bambini che negli adulti, tra forma «a lesioni minime», e altre forme di sindrome nefrosica.

I bambini nefrosici di età superiore ai 10 anni dovrebbero, invece, essere sempre sottoposti a biopsia renale poiché a questa età il numero di pazienti che trae giovamento da un trattamento corticosteroideo alla cieca si riduce a meno della metà.

È necessaria, infine, una menzione speciale per le forme che insorgono prima di 1 anno di vita. Anche se la n. «a lesioni minime» può manifestarsi nei primi 3 mesi di vita, la sindrome nefrosica è particolarmente rara nel 1° anno e molto rara nei primi 6 mesi. Alcune forme a insorgenza neonatale sono di natura ereditaria e appartengono comunemente al tipo Finnico a esito fatale (v. sotto, col. 193). Sporadicamente, questo tipo di n. può osservarsi anche al di fuori della Finlandia (Huttunen, 1976). Nel 1° anno di vita può anche rilevarsi un'altra forma di nefrite ereditaria, caratterizzata da sclerosi mesangiale progressiva (Habib e Bois, 1973). Occasionalmente, può manifestarsi nei lattanti una n. membranosa da sifilide congenita e di ciò va tenuto conto.

Per quanto riguarda la sindrome nefrosica, cfr. Strauss, 1979; Earley e Forland, 1979.

Complicanze specifiche

1) È ormai accertato che la *trombosi delle vene renali* (Llach *et al.*, 1980) ritenuta in passato una causa di sindrome nefrosica, ne costituisce, in realtà, una complicanza, cioè una conseguenza dello stato di ipercoagulabilità presente in questa sindrome (tab. XIII). Per ragioni ignote, i pazienti con amiloidosi, n. membranosa e, in misura minore, glomerulonefrite mesangiocapillare, sono particolarmente predisposti alla trombosi della vena renale: tale evenienza è però rara nell'infanzia. Essa può essere unilaterale o bilaterale e impegnare anche la vena cava inferiore. La frequenza con cui questa complicanza si manifesta nei nefrosici adulti, in particolare in quelli con n. membranosa, è argomento di discussione. Le stime oscillano dall'1-2% di tutte le forme nefrosiche diagnosticate clinicamente, fino al 50% o più dei casi se in tutti i pazienti si pratica una accurata venografia renale (Llach *et al.*, 1980). Indagini personali fanno ritenere più attendibili i valori più bassi. Il significato di una trombosi venosa di entità modesta e asintomatica è ulteriore argomento di discussione. Al momento attuale sembra ragionevole praticare una venografia renale solo in quei pazienti nefrosici in cui sussista un qualche indizio clinico di trombosi, specialmente in presenza di n. membranosa o di nefrite mesangiocapillare.

Clinicamente, la condizione può essere sospettata in caso di un'inaspettata caduta della funzione renale, specie se associata a ematuria (talvolta macroscopica), e dolore lombare. Con l'urografia endovenosa frequentemente si osserva asimmetria dei due reni per aumento di volume dell'organo colpito. In altri casi la sintomatologia è più scarsa con edema asimmetrico degli arti inferiori; oppure

TAB. XIII. DIATESI TROMBOTICA NEI PAZIENTI NEFROSICI

1. Fattori umorali:	aumeoto del fibrinogeno plasmatico aumento dei fattori V, VII, VIII, IX aumento dei lipidi plasmatici
2. Fattori piastrinici:	aumento dell'aggregazione ↑ arachinodato?
3. Fibrinolisi:	aumento dell'α_2-macroglobulina riduzione/aumento della fibrinolisi tessutale ↑ liberazione di attivatore del plasminogeno? perdita di antitrombina III nelle urine
4. Fattori terapeutici:	ipovolemia da diuretici corticosteroidi
5. Fattori meccanici:	immobilità ripetute punture venose emoconcentrazione

↑ aumento

possono osservarsi i segni di un circolo venoso collaterale conseguente alla trombosi della cava. In questi casi può risultare utile, ai fini diagnostici, l'ultrasuonografia.

2) *Neoplasie maligne*. È stata segnalata da più parti l'associazione tra sindrome nefrosica e diversi tipi di *neoplasie maligne* (Eagen e Lewis, 1977). Se, in alcuni casi è rilevabile amiloidosi renale, nella maggior parte di questi pazienti si sono osservati quadri istologici compatibili con una malattia da complessi immuni, comunemente una n. membranosa. Fanno eccezione i casi associati a linfomi, che, il più delle volte, mostrano alla biopsia una n. «a lesioni minime». Nella maggior parte dei pazienti adulti il tumore è risultato localizzato nel polmone e nel colon; nei bambini l'associazione più frequente è risultata quella con il tumore di Wilms. Il quesito clinico che si pone a seguito di queste osservazioni è, quindi, in quali pazienti nefrosici sia necessario ricercare un processo neoplastico sottostante. I dati a nostra disposizione fanno ritenere che tale ricerca è giustificata in tutti i soggetti con n. membranosa insorta oltre i 50 anni d'età. Negli altri casi, invece, i risultati non giustificano gli inconvenienti, la spesa e la possibile morbilità. Nei pazienti sospetti è necessario praticare un esame radiologico accurato del torace con tomografia ilare, un clisma opaco, un digerente *per os* e la determinazione dell'antigene carcinoembrionario nel siero. Il tumore di Wilms può essere evidenziato con un'urografia endovenosa eseguita con molta cura (v. anche: PARANEOPLASTICHE SINDROMI).

Trattamento generale della sindrome nefrosica

Poiché, qualunque ne sia la causa, lo stato nefrosico, di per sé, è suscettibile di trattamento, le misure di ordine generale risultano ovviamente più importanti nei pazienti in cui non è possibile eliminare o controllare la malattia di base.

Gli *aspetti psicologici* della grossolana modificazione della struttura corporea, legata sia alla sindrome nefrosica di per sé che ai corticosteroidi spesso usati per trattarla, non devono mai essere dimenticati, come pure i problemi che una prolungata ospedalizzazione crea per il morale del paziente. L'eventuale timore di un'insufficienza renale, spesso fondato, non deve mai essere rive-

Digitized by Google

lato. In primo luogo è necessario valutare la reazione del singolo paziente (e della sua famiglia) e poi risolvere con lui le difficoltà lavorative, scolastiche o d'altro genere che eventualmente sorgessero.

Poiché il principale problema *clinico* della sindrome nefrosica è l'eccessiva ritenzione idrosalina nello spazio interstiziale, è ovvio che le prime misure terapeutiche debbono essere rivolte a limitare l'apporto di sale e aumentare l'escrezione idrica. *L'apporto di sale* va ridotto a ca. 60 mmol/24 h nei soggetti adulti, pari a ca. 1 mmol/kg/24 h. In caso di edema resistente, la restrizione andrebbe aumentata fino a 40 mmol/24 h (0,7 mmol/kg/24 h); restrizioni più rigide non sono praticamente mai accettate dal paziente nemmeno in ospedale e, in larga misura, non sono necessarie. Per raggiungere i valori di 60 mmol/24 h è sufficiente non aggiungere sale a tavola, impiegarne solo modeste quantità durante la cottura ed evitare alimenti ovviamente (e meno ovviamente!) ricchi di sale.

Nel paziente ambulatoriale stabile non è necessario ridurre *l'apporto idrico*; tuttavia nelle fasi iniziali di formazione dell'edema in pazienti molto gravi è frequente il rilievo di basse concentrazioni plasmatiche di sodio. Se talvolta si tratta di iponatriemia «falsa» secondaria alla iperlipidemia nel nefrosico, in molti casi, però, è presente vera ritenzione di acqua in eccesso rispetto al sodio, secondaria all'intensa secrezione di ADH e all'incapacità di smaltire un carico idrico per l'impossibilità di far pervenire Na^+ al nefrone distale. In questi pazienti è quindi utile una temporanea riduzione dell'apporto idrico.

Il mezzo terapeutico principale per risolvere l'edema è tuttavia costituito dai *diuretici*, la cui scelta e il cui dosaggio variano a seconda delle circostanze. Nel paziente ambulatoriale in equilibrio, con edema moderato e senza segni di ipovolemia grave, 40-80 mg di furosemide, 2 volte al giorno nell'adulto, eventualmente associati ad amiloride (5 mg/*die*), sono in genere sufficienti a indurre la diuresi e a mantenere il paziente senza edema: è possibile usare anche altri farmaci ad attività sull'ansa di Henle. L'associazione con l'amiloride previene la perdita e la riduzione del patrimonio globale di potassio nell'organismo, che, invece, si può verificare impiegando i tiazidici da soli. Somministrata assieme a un diuretico ad attività più prossimale (furosemide o tiazidici), l'amiloride (che blocca lo scambio potassio-sodio nel tubulo distale) può svolgere agevolmente la sua azione per l'aumento della quantità di sodio che raggiunge il nefrone distale. Il Moduretic®, associazione commerciale di un tiazidico con l'amiloride, è spesso impiegato con successo in questi pazienti sia da solo che, ancor meglio, con l'aggiunta di piccole dosi di furosemide. Tenendo conto che il soggetto nefrosico tende, già di per sé, all'ipopotassiemia per il grave iperaldosteronismo secondario di cui è vittima, è sempre utile impiegare diuretici risparmiatori di potassio.

Nei pazienti più gravi, con edema imponente, inizialmente può essere necessario ricorrere a dosi più massive di farmaci: ciò è realizzabile con tranquillità solo in ambiente ospedaliero. In alcuni casi, infatti, si debbono impiegare fino a 500 mg di furosemide 2 volte al giorno per rimuovere i 20-40 l di edema che alcuni pazienti portano con sé. Utile è anche l'impiego dello spironolattone, fino a dosi di 400 mg al giorno, per superare il marcato stato di iperaldosteronismo secondario presente; negli adulti è meglio iniziare con 100 mg poiché il farmaco induce nausea con estrema frequenza.

Alternativamente, è possibile rimuovere rapidamente e con sicurezza l'edema somministrando assieme furosemide e plasma o albumina per infusione venosa (Davison *et al.*, 1974). Dal punto di vista teorico, l'albumina sembrerebbe preferibile al plasma poiché è priva o quasi di sodio; tuttavia, in pratica, ambedue si dimostrano efficaci. Nell'adulto possono essere necessari 250-500 mg di furosemide e.v. da iniettare sempre *contemporaneamente* a sostanze colloidi. Con questa modalità è possibile allontanare, ogni giorno, fino a 5 l, o più, di liquido di edema. La necessità di una contemporanea somministrazione di diuretici e di proteine o albumina nasce dal fatto che i diuretici da soli riducono ulteriormente il volume circolante e possono scatenare un'ipovolemia critica. È utile ricordare che in quest'ultima situazione la pressione arteriosa può rimanere ancora sostenuta subito prima che si verifichi il collasso, presumibilmente per l'intensa vasocostrizione secondaria all'aumentata secrezione di angiotensina. Noi somministriamo abitualmente albumina e.v. in ogni paziente, gravemente edematoso, che richieda più di 160 mg al giorno di furosemide per indurre la diuresi. È interessante rilevare che una volta scomparso l'edema, molti pazienti possono mantenere il risultato ottenuto ricorrendo a dosi modeste di diuretici che, in precedenza, si erano dimostrate inefficaci. La dose del diuretico va comunque adattata caso per caso, utilizzando come parametro il peso corporeo. Nei bambini vanno impiegate dosi più piccole sulla base del peso (peso ideale calcolato sull'altezza a causa dell'edema!).

È norma generale mantenere i pazienti nefrosici a *dieta ricca di proteine animali* (fino a 100-120 g/*die*). Se un'ulteriore aggiunta proteica a una dieta già di per sé adeguata per quanto riguarda il contenuto in aminoacidi induca nel fegato una sintesi extra di albumina non è accertato; moltissimi clinici si sentono comunque più sicuri sbagliando in questa direzione.

Poca attenzione, invece, è stata rivolta al problema dell'apporto calorico al paziente nefrosico. È nostra pratica, infatti, incrementare anche la quantità di calorie fornite con la dieta, sulla base di indagini condotte in altri campi, le quali avrebbero rilevato che l'utilizzazione delle proteine alimentari è più efficiente in presenza di un apporto calorico elevato. Se il paziente nefrosico si comporti come quello uremico in presenza di un carico proteico elevato, è del tutto ignoto. È necessario tener conto anche dei possibili effetti che l'apporto energetico extra esercita sul livello dei lipidi nel plasma. Se il paziente è in trattamento con corticosteroidi è buona norma limitare l'apporto calorico per prevenire l'obesità.

Controllo della proteinuria con l'indometacina. – L'indometacina, interferendo con la produzione di prostaglandine, in particolare della E_2 nella midollare renale, provoca una caduta del flusso ematico nella porzione più esterna della corticale. Ciò, a sua volta, comporta una riduzione reversibile del filtrato glomerulare e, in alcuni pazienti, una contrazione, anch'essa reversibile, della proteinuria. Malgrado attualmente siano pochi gli AA. che attribuiscono questa diminuzione della proteinuria a un'azione specifica del farmaco sul processo glomerulonefrosico stesso, il fenomeno si è dimostrato potenzialmente utile dal punto di vista terapeutico, in quanto può consentire di ridurre una proteinuria massiva in pazienti nefrosici steroidoresistenti. Malgrado da diverse parti vengano segnalati successi a seguito dell'impiego di questo farmaco, noi non siamo riusciti a evidenziarne alcun effetto palese sull'escrezione proteica, sia in caso di n. membranosa che di sclerosi segmentale focale. Negli adulti sono necessarie dosi di 150 mg nelle 24 h, che, però, alcuni pazienti non riescono a tollerare per gli effetti collaterali del farmaco; in pochi casi sfortunati si possono avere emorragie gastrointestinali. Tuttavia, in taluni pazienti in cui la sindrome nefrosica è così grave da non consentire loro di lasciare l'ospedale, può essere utile fare un tentativo con il farmaco (Donker *et al.*, 1978).

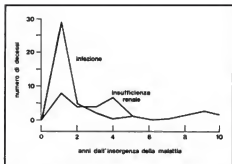



Fig. 16. Mortalità per sindrome nefrosica nei bambini in era preantibiotica (dati raccolti dal Prof. Gavin Arneil al Royal Hospital for Sick Children di Glasgow). Il maggior numero di decessi si è avuto per processi settici (e non per insufficienza renale), i quali sono risultati più frequenti durante i primi anni di malattia. Il rischio di infezione è ancora presente, anche se molto ridotto a seguito dell'impiego degli antibiotici.

Trattamento delle complicanze della sindrome nefrosica

1. *Infezioni.* – L'impiego di antibiotici a scopo profilattico è ancora argomento di discussione. Il paziente nefrosico è particolarmente suscettibile ai fenomeni infettivi sia da microrganismi classici che da quelli «opportunisti» (fig. 16). Le ragioni di questo fenomeno non sono chiare, a parte i bassi livelli di IgG presenti in molti di questi malati. In particolare sembra sussistere in tali soggetti una peculiare suscettibilità alle infezioni da pneumococco. In considerazione delle conseguenze gravissime della *peritonite* e della *setticemia pneumococcica* e del fatto che queste complicanze settiche, ancora frequenti nei bambini e negli adolescenti, sono ora suscettibili di trattamento, è nostra pratica somministrare penicillina, in via profilattica, a tutti i bambini con sindrome nefrosica attiva e gravemente edematosi. L'antibiotico può essere sospeso al momento della remissione o quando la proteinuria si attenua.

Un aspetto inspiegabile della complicanza pneumococcica è che l'infezione, niente affatto confinata alla forma di n. «a lesioni minime», non si osserva negli adulti; il paziente più anziano con peritonite pneumococcica che noi abbiamo visto, aveva 17 anni. La diagnosi di peritonite pneumococcica non è sempre facile; i pazienti nefrosici, specie in età pediatrica, spesso lamentano dolori addominali gravi, associati ad ascite sterile, forse legati a episodi di ipovolemia. Nel dubbio, comunque, è meglio trattarli: all'uopo può risultare di grande aiuto una paracentesi con un ago n. 1 o con un ago da puntura lombare colorando immediatamente con il Gram il liquido prelevato.

In caso di infezione già stabilita è necessario ricorrere ad appropriata terapia antibiotica. I farmaci scelti dovrebbero essere sempre, se possibile, dotati di attività battericida a causa delle cattive condizioni generali della maggior parte dei pazienti nefrosici (ad es., aminoglicosidi, penicilline, piuttosto che cloramfenicolo o tetracicline). Ciò risulta particolarmente vero per l'ascesso sottocutaneo (cellulite) che nel paziente nefrosico rappresenta una vera e propria emergenza medica. Il processo suppurativo può infatti diffondersi con terrificante rapidità, di ora in ora, associarsi a sepsi con positività delle

emocolture ed essere frequentemente seguito da collasso cardiocircolatorio. Inoltre, l'ascesso nel paziente nefrosico oltre che ai più comuni cocchi, può essere dovuto ad *Escherichia coli* o ad altri bacilli gramnegativi. Gli antibiotici vanno quindi somministrati e.v. senza indugi, debbono essere di tipo battericida e avere largo spettro di azione. È in genere impossibile isolare il microrganismo nel focolaio di infezione; è invece spesso possibile individuarlo in circolo; in ogni caso, nel momento in cui sono disponibili i risultati dell'emocoltura per lo più l'emergenza si è già esaurita. Nei pazienti in trattamento corticosteroideo è necessario, in fase acuta, ricorrere all'idrocortisone e.v. poiché, in tali soggetti, è sempre presente, in misura variabile, soppressione surrenalica.

Cfr. Arneil, 1961; Rubin *et al.*, 1975.

2. *Ipercolesterolemia.* – L'ipercolesterolemia è un dato pressoché costante nel paziente nefrosico e si associa in ca. la metà dei casi a ipertrigliceridemia (fig. 17). Più bassi sono i livelli dell'albuminemia, più elevata è la colesterolemia: osservazione, questa, che ha implicazioni patogenetiche. Sono state proposte due teorie per spiegare il fenomeno: la prima è che gli acidi grassi vengano normalmente veicolati dall'albumina la cui concentrazione è ridotta; la seconda è che la sintesi dell'apoproteina delle lipoproteine sia aumentata nel contesto della ipersintesi proteica presente in tutti i pazienti nefrosici. Soggetti congenitamente analbuminemici mostrano anch'essi un'alta colesterolemia. Nei pazienti nefrosici il colesterolo veicolato dalle LDL (e in qualche caso anche dalle VLDL) è aumentato, e quello veicolato dalle HDL è normale o aumentato malgrado se ne abbia una qualche perdita con le urine.

Se l'iperlipidemia dei nefrosici necessiti di un qualche trattamento è ancora argomento di discussione. Si è affermato che nei pazienti con sindrome nefrosica persistente l'infarto miocardico (e probabilmente altre vasculopatie) sia più frequente rispetto al resto della popolazione (Berlyne e Mallick, 1969); tuttavia noi non siamo stati in grado di confermare questa osservazione in un'ampia indagine a lunga scadenza (Wass *et al.*, 1979). Ciò, tra l'altro, è in accordo con il rilievo di valori normali dell'HDL-colesterolo in quasi tutti i pazienti nefro-

Fig. 17. Xantoma del gomito in un bambino con sindrome nefrosica grave persistente, secondaria a glomerulosclerosi segmentale focale con marcato aumento del colesterolo e dei trigliceridi ematici. Lo xantoma scomparve quando la funzione renale declinò e il paziente venne sottoposto a dialisi.

Digitized by Google

sici. Inoltre va ricordato che i farmaci che comunque dovrebbero essere usati in questa circostanza, e cioè la colestiramina e il clofibrato, posseggono ambedue ben noti effetti collaterali. Il clofibrato, in particolare, può risultare tossico nei nefrosici a meno che non se ne calcoli accuratamente il dosaggio, poiché normalmente è legato alla albumina. Concentrazioni elevate di clofibrato libero possono provocare necrosi muscolare, complicanza ben nota in condizioni di ipoalbuminemia o in caso di contemporanea somministrazione di farmaci che spostano il farmaco dal suo legame albuminico.

Al momento attuale noi non impieghiamo farmaci ipolipemizzanti nei nefrosici cronici. Se l'iperlipidemia sia controllabile impiegando grassi polinsaturi oppure riducendo l'apporto in carboidrati, non è stato mai valutato in modo adeguato. Quest'ultima misura ha però lo svantaggio di aggravare ulteriormente il bilancio azotato già di per sé negativo, per cui non la impieghiamo mai. Per quanto riguarda l'ipercolesterolemia nel paziente nefrosico, cfr. Baxter *et al.*, 1961.

3. *Trombosi.* — Fenomeni trombotici, sia venosi che arteriosi, sono causa frequente di complicanze e di mortalità per i pazienti nefrosici e possono verificarsi praticamente in ogni distretto vasale, compresa l'arteria polmonare (Kendall *et al.*, 1971). La complicanza riconosce come fattore causale uno stato di ipercoagulabilità a genesi complessa (tab. XIII); per quanto riguarda i fattori della coagulazione: il fibrinogeno e il fattore VIII sono aumentati nel plasma del paziente nefrosico; l'antitrombina III, ridotta perché persa con le urine; la secrezione dell'attivatore del plasminogeno, incrementata; la fibrinolisi tessutale depressa. A ciò si aggiunge spesso emoconcentrazione e immobilizzazione a letto. Infine, in presenza di ipoalbuminemia, le piastrine sono più attive e gli acidi grassi più disponibili a formare trombossani (Remuzzi *et al.*, 1979). Sembra quindi ragionevole, nei pazienti ospedalizzati con sindrome nefrosica in fase attiva, impiegare in via profilattica eparina sottocute alla dose di 5000 U. 2 volte al giorno. Va ricordato, però, che se la concentrazione di antitrombina III è molto bassa, l'efficacia dell'eparina può ridursi. Un trattamento a lunga scadenza con anticoagulanti tipo warfarin va limitato ai casi con episodi trombotici accertati.

4. *Ipovolemia, shock e insufficienza renale acuta.* — I pazienti con sindrome nefrosica, sia bambini che adulti, possono andare incontro a ipotensione — o a ipoperfusione renale senza ipotensione — di entità sufficiente a provocare temporaneamente oliguria con uremia progressiva (Lowenstein *et al.*, 1981). Le urine emesse da questi pazienti sono quasi prive di sodio (< 10 mmol/l; a meno che non siano stati somministrati in precedenza diuretici) e altamente concentrate rispetto al plasma (U_{osm}/P_{osm} = da 1,5:1 a 3,5:1; U/P creatininemia e urea $> 10:1$). In questi casi è possibile ottenere una pronta ripresa della diuresi ricostituendo il volume circolante e somministrando diuretici *in questa sequenza temporale.* Frequentemente, infatti, si commette l'errore di prescrivere grosse dosi di furosemide (o di altri diuretici ad azione sull'ansa), prima di aver iniziato l'infusione di soluzioni proteiche (v. sopra). Va rilevato che in molti di questi pazienti tale situazione può essere la conseguenza di una setticemia concomitante, nel qual caso si debbono somministrare e.v., previa emocoltura, antibiotici a largo spettro. In pochi casi, però, la situazione può ulteriormente evolvere in senso sfavorevole con comparsa di urine poco concentrate (U_{osm}/P_{osm} = 1,1; U/P urea = 3:1) e con natriuria di 20-50 mmol/l, cioè con una composizione simile a quella che si osserva nell'insufficienza renale acuta intrinseca di qualsiasi origine (necrosi tubulare acuta).

In presenza di ascite e di deplezione proteica è preferibile, in questi casi, ricorrere all'emodialisi anziché alla dialisi peritoneale, perché consente un'ultrafiltrazione più intensa, e praticare una nutrizione parenterale e.v. In questi casi la fase oligurica può durare fino a 8-12 settimane per ragioni non ancora chiare. Molti pazienti che vanno incontro a questa complicanza, sia bambini che adulti, presentano inizialmente una funzione renale normale ma con proteinuria massiva, e risultano affetti, in larga maggioranza, da n. «a lesioni minime». In tali casi sembra ragionevole continuare il trattamento corticosteroideo anche in presenza di oliguria, tenendo però bene a mente il pericolo di infezioni sempre incombente nel paziente uremico.

5. *Ipertensione.* — Il trattamento dell'ipertensione può rappresentare un momento importante nell'ambito di quelle misure rivolte nel tempo a rallentare il progressivo declino della funzione renale. Noi preferiamo associare, in prima istanza, un vasodilatatore (idralazina, prazosina) e un betabloccante (preferibilmente uno dotato di azione antagonista nei confronti della renina, quale, ad es., il propranololo).

6. *Complicanze varie.* — Poiché i pazienti con sindrome nefrosica sono «gonfi», pallidi e spesso astenici, si pone talora il problema di un eventuale *ipotiroidismo* concomitante. Ovviamente in questi malati la iodoprotidemia è bassa poiché la globulina vettrice degli ormoni tiroidei (*Thyroxine-Binding Globulin*: TBG) viene persa con le urine. Anche la concentrazione del T_3 e del T_4 è ridotta, la prima più della seconda; tuttavia, nelle forme non complicate, il T_4, il T_3 *resin uptake* e il TSH sono normali. Non c'è motivo, quindi, di sospettare un ipotiroidismo nei pazienti nefrosici, a meno che, oltre alla riduzione del T_3 e della TBG, non siano rilevabili anche altri dati clinici abnormi, ad es., un rallentamento dei riflessi tendinei.

Sebbene nella maggior parte dei malati nefrosici sia presente una situazione di ipercoagulabilità, in alcuni casi le indagini di laboratorio preliminari alla biopsia possono mostrare una *diatesi emorragica.* Raramente a ciò fa seguito un sanguinamento reale, tuttavia episodicamente sono state segnalate carenze di fattore VII, IX, XI e XII, secondarie a perdita massiva nelle urine.

I pazienti con lupus eritematoso sistemico possono ovviamente mostrare anticorpi anti-fattori della coagulazione e anti-fosfolipidi piastrinici che agiscono come anticoagulanti circolanti. È in genere possibile praticare la biopsia renale in tali pazienti eseguendo la manovra nel corso di un'infusione di plasma fresco congelato, da mantenere per 4-6 h dopo la biopsia stessa.

Occasionalmente, la perdita di transferrina e di ferro nelle urine è tale da indurre *anemia sideropenica:* si tratta di una evenienza molto rara e di facile controllo.

Infine, si è osservato da qualche tempo che i pazienti nefrosici presentano un'escrezione urinaria bassa e concentrazioni plasmatiche molto ridotte di calcio, sia libero che ionizzato, oltre a un deficit di assorbimento del medesimo. Si è rilevato inoltre di recente che la globulina vettrice della Vit. D viene persa nelle urine e che la *concentrazione plasmatica della Vit. D* stessa è molto bassa in questi pazienti (Goldstein *et al.*, 1977). Se ciò sia responsabile di danno a lunga scadenza, specie nei bambini, non è ancora chiaro. Nei pazienti nefrosici il tono calcico delle ossa viene segnalato sia normale che osteoporotico, ma nella maggior parte dei casi non esistono problemi in tal senso.

Digitized by Google

Proteinuria asintomatica

Una proteinuria superiore «alla norma» è una evenienza molto comune, specialmente nei giovani: il problema principale, in questi casi, è stabilire chi, e in quale misura, deve essere sottoposto a indagini. Sulla base di ciò che si definisce per proteinuria normale, ca. l'1-5% dei bambini, e altrettanti giovani adulti, si dimostrano proteinurici. Il primo passo in caso di positività della ricerca delle proteine nelle urine, è il ripetere il test in almeno altri due campioni. In più della metà dei casi, specie in presenza di una debole positività (+) del test iniziale, l'ulteriore ricerca dà risultati negativi. È poi necessario tener conto anche di diverse altre condizioni morbose eventualmente presenti.

La *febbre* si associa a proteinuria nel 5% dei bambini (negli adulti mancano dati). In molti casi questa proteinuria febbrile è probabilmente la conseguenza innocua del depositarsi nel rene di complessi immuni formatisi nel corso di una febbre infettiva da agenti virali o batterici. Questa proteinuria febbrile non comporta conseguenze e scompare con la febbre.

Lo *scompenso cardiaco congestizio* si associa a proteinuria di ca. 0,5-1,5 *g/die* in un considerevole numero di pazienti e si risolve non appena la portata cardiaca migliora; la sua genesi non è nota; non è necessario ricercare una malattia renale quando in questi pazienti si rileva proteinuria dell'entità sopra menzionata.

L'associazione della proteinuria con l'*ipertensione* costituisce, invece, un problema più complesso. Certamente, molti malati ipertesi presentano una proteinuria di entità simile a quella riferita, che regredisce quando i valori pressori cedono al trattamento. Tuttavia, la concomitanza di proteinuria e di ipertensione elevata deve far sospettare l'esistenza di qualcosa di più di una semplice forma essenziale (per l'associazione con lo *sforzo*, v. sotto).

Se la ricerca delle proteine nelle urine dà risultato positivo in tre o più campioni, ovviamente si rende necessario praticare un esame accurato del paziente qualora ciò non sia già stato fatto. È necessario rivolgere innanzitutto particolare attenzione ai livelli della pressione arteriosa, tenendo a mente sia l'età che il sesso del paziente, alla presenza di edema, anche di entità molto modesta, e ai segni dell'uremia. È necessario poi sottoporre il paziente ad alcune indagini laboratoristiche di base, quali: elettroliti plasmatici, azoto ureico e creatininemia, la protidemia, nei bambini il tasso antistreptolisinico (o indagini equivalenti per una affezione streptococcica, da ripetersi se necessario); nelle bambine, in particolare, vanno ricercati gli anticorpi anti-nucleari. A questo punto è poi necessario valutare se la proteinuria compaia durante la stazione eretta o a riposo.

In una buona percentuale di soggetti normali, il 22% di un gruppo di giovani in età scolare nel classico studio di Levitt (1967), è riscontrabile *proteinuria posturale (ortostatica)*. Questi soggetti, cioè, presentano proteinuria nelle urine emesse durante il giorno, talvolta anche alla concentrazione di diversi grammi per litro, e non in quelle accumulatesi durante la notte ed emesse al mattino. La causa di questo fenomeno è ignota: certamente non ha nulla a che fare con la postura eretta o supina, poiché, ad es., l'assenza di fatica durante la posizione eretta è in grado di ridurre la proteinuria fisiologica che si osserva negli individui normali. È stata considerata la lordosi lombare quale causa di inginocchiamento delle vene renali; ma si tratta di una spiegazione poco plausibile. L'attività fisica, d'altra parte, specialmente lo *sforzo violento*, comporta una caduta del flusso renale, e la comparsa di proteinuria anche in soggetti sani che normalmente non la presentano. Questa vecchia osservazione è stata di recente rispolverata con la dizione *nefrite del jogger* (cioè di chi pratica corsa, *footing*, etc.) dato che dopo uno sforzo intenso è comune rilevare anche ematuria.

La prognosi per un soggetto giovane con proteinuria posturale riproducibile è uguale a quella di un individuo normale, anche 40 anni dopo la diagnosi (Levitt, 1967; Thompson *et al.*, 1970). È interessante rilevare che molti individui continuano a presentare proteinuria, sia posturale che persistente, di entità modesta, per diversi decenni, senza mai andare incontro a ipertensione o a danno renale, per cui si deve concludere che la loro proteinuria altro non è che una variante della norma. Numerosi soggetti, assieme a proteinuria posturale ben documentata, possono manifestare anche ematuria senza che questo fenomeno arrivi a modificare l'ottimo giudizio prognostico.

Se ulteriori indagini nel bambino o nel giovane adulto con proteinuria posturale non sono necessarie, diverso è il caso dei soggetti con proteinuria anche a riposo, in cui esiste la possibilità di una glomerulopatia significativa. In questi soggetti è utile una valutazione più dettagliata della funzione renale con la clearance della creatinina o del filtrato glomerulare con l'iotalamato^{125}I o con ^{51}Cr-edetato, da integrare con altre indagini qualora queste risultassero alterate. È necessario poi dosare anche la concentrazione del terzo componente del complemento (C3) e praticare una pielografia endovenosa. Questa indagine è resa necessaria dal fatto che reni strutturalmente alterati, ad es., per n. da reflusso o da analgesici oppure per displasia policistica, possono venir scoperti in seguito al rilievo di una proteinuria, comunemente associata a leucocituria ed ematuria. Il test più utile dal punto di vista prognostico è la ricerca ripetuta del sangue nelle urine.

Se sono presenti contemporaneamente ematuria e proteinuria le possibilità di un'alterazione parenchimale significativa aumentano. D'altro canto, l'esame bioptico in bambini o adulti con proteinuria isolata, talora fino a 1-3 g al giorno, in genere dà quadri normali o quasi. In una minoranza di questi casi è però possibile riscontrare una n. membranosa. La prognosi nei pazienti con proteinuria isolata senza ematuria è eccellente, sia per quanto riguarda la funzione renale, sia per quanto attiene alla sopravvivenza. Tuttavia, per motivi assicurativi o di attività lavorativa, può talvolta essere necessario, anche in questi casi, praticare la nefrobiopsia per escludere con sicurezza un danno renale.

D'altro canto, se in un paziente proteinurico è presente anche riduzione della funzione renale, ematuria persistente, ipocomplementemia o ipertensione, è necessario prendere in considerazione un esame bioptico. In tali casi può tuttavia essere utile attendere qualche mese prima di praticare la manovra, poiché è possibile che queste anomalie urinarie scompaiano. Ciò risulta particolarmente comune nei bambini i quali, come esito di una nefrite acuta postinfettiva passata misconosciuta, possono presentare sia ematuria che proteinuria persistenti per 6 mesi fino a 2 anni prima della guarigione. D'altro canto, la biopsia renale può mostrare una glomerulonefrite mesangiocapillare, una glomerulosclerosi segmentale focale o una n. membranosa. La prognosi nei pazienti che presentano questi dati istopatologici è senz'altro migliore se non si è mai manifestato il quadro della sindrome nefrosica.

Digitized by Google

DECORSO E TRATTAMENTO SPECIFICO DELLE DIVERSE FORME DI GLOMERULONEFRITE

Cercheremo ora di mettere assieme la patogenesi, l'istologia e il quadro clinico delle varie forme trattate fino a ora separatamente, cercando poi di delineare il giudizio prognostico e la risposta terapeutica per le sindromi che emergono (Cameron, 1979; fig. 20). Per quanto riguarda la n. «a lesioni minime» la trattazione sarà limitata alla sola terapia in quanto gli altri aspetti sono stati già discussi in precedenza in più sedi (coll. 121; 157; 163-164) e non è quindi necessario ripeterli in questo capitolo.

Nefropatia a lesioni minime

Terapia corticosteroidea

L'impiego di corticosteroidi (Cameron, 1979a) nella sindrome nefrosica si è dimostrato di reale utilità solo nei pazienti con *n. «a lesioni minime»* certa (Black *et al.*, 1970). Perché questi pazienti rispondano a tali farmaci è ignoto, come ignota è la natura della condizione morbosa stessa. Anche il 25% (o meno) dei casi (comunemente in età pediatrica) di sindrome nefrosica associata a *glomerulosclerosi segmentale focale* risponde al trattamento corticosteroideo, assumendo talora, nel tempo, anche il decorso recidivante tipico dei pazienti con forma «a lesioni minime». Anche in questi casi tale risposta ha un significato, oltre che terapeutico, prognostico (v. sotto).

Se un paziente affetto da n. «a lesioni minime» accertata presenta una sindrome nefrosica che dura 10 giorni o più, è ragionevole iniziare un trattamento con corticosteroidi sulla base della considerazione che lo stato nefrosico è di per sé pericoloso per il paziente. Tuttavia questa opinione si fonda solo su due indagini cliniche condotte su pazienti adulti per un arco di tempo della durata di 4 anni, in cui, però, non si sono riscontrati casi mortali né nel gruppo trattato con steroidi, né in quello di controllo trattato solo con diuretici. Nei bambini, invece, non sono mai state condotte indagini controllate che valutassero l'efficacia dei corticosteroidi nei confronti di un *placebo*. È comunque impressione della maggior parte degli AA., noi compresi, che la sindrome nefrosica del bambino sia più grave di quella dell'adulto, per cui è improbabile che dei pediatri accettino di tenere per molto tempo un atteggiamento astensionista nei confronti di bambini realmente malati. È tuttavia opinione comune che non sia sempre necessario precipitarsi a usare i corticosteroidi quando la proteinuria del paziente è modesta e l'edema facilmente controllabile con i diuretici. In tali casi è possibile attendere e tenere questi farmaci come riserva.

Il dosaggio più largamente impiegato nei pazienti pediatrici è quello di 60 mg/m²/*die* di prednisone (sulla base del peso ideale calcolato sull'altezza). Al termine di un ciclo di terapia di 4 settimane con questa dose, l'88% dei pazienti che, in ultima analisi, è destinato ad andare incontro a remissione, l'ha già ottenuta. Successivamente si continua con 60 mg/m²/*die* a giorni alterni per altre 4 settimane. Si è sostenuto che un periodo di cura più lungo è in grado di ridurre l'incidenza delle ricadute che si possono osservare dopo l'interruzione del trattamento: tale affermazione manca, però, di dati fondati. Tenendo conto che la tossicità dei corticosteroidi aumenta col tempo, non sembrano giustificabili cicli terapeutici prolungati oltre le 6 settimane. Non si è, tra l'altro, nemmeno in grado di affermare se sia possibile sospendere precocemente il trattamento in quei casi che rispondono rapidamente: in un'indagine clinica controllata è stato rilevato che la risposta terapeutica si ottiene, in media, nella 2ª settimana, dopo 11 giorni ca., ma le modalità del protocollo dell'indagine stessa non hanno consentito di rispondere a quel quesito. Con questi dosaggi, ca. il 94% dei bambini affetti da sindrome nefrosica da n. «a lesioni minime» manifesta scomparsa della proteinuria. La percentuale di adulti che ottiene lo stesso risultato è un po' più bassa, forse l'85-90%; bisogna tuttavia tener conto che i medici internisti impiegano, sulla base del peso corporeo, dosaggi di corticosteroidi inferiori rispetto a quelli impiegati nei bambini (Cameron, 1979a). È pratica comune somministrare all'adulto 60 mg di prednisone per 1 settimana con successiva riduzione progressiva della dose nell'arco di 6-8 settimane; la riduzione viene iniziata indipendentemente dalla comparsa o meno di una risposta precoce. Dopo 6-8 settimane la percentuale di risultati positivi è quasi uguale a quella dei bambini, anche se raggiunta più lentamente.

Trattamento delle recidive

Dei pazienti, sia in età pediatrica che adulta, che rispondono al trattamento con scomparsa totale della proteinuria, ca. la metà manifesta remissione persistente o, al massimo, ha una singola ricaduta: chiaramente questa evenienza non costituisce un problema. Gli altri casi rientrano, invece, nella categoria di nefrosi da n. «a le-

Fig. 18. Questo bambino affetto da sindrome nefrosica steroidosensibile presentò numerose ricadute tanto che fu necessario trattarlo a lungo con 30 mg e più di prednisone per evitare le recidive. Nella fotografia il paziente mostra aspetto cushingoide e statura bassa. Successivamente lo stesso soggetto è stato trattato, con successo, con un breve ciclo di ciclofosfamide. Attualmente ha 18 anni ed è alto 1,84 m.

Digitized by Google

sioni minime» con *recidive persistenti*. Questo comportamento può osservarsi in ogni età anche se, nella maggioranza dei casi, si verifica nei bambini.

Il primo problema che si pone è quando si deve trattare una recidiva con corticosteroidi. In tali casi è certamente utile aspettare almeno 7-10 giorni dalla ricomparsa della sintomatologia, a meno che non sia già presente ipovolemia grave, in quanto un certo numero di pazienti va incontro, in questo arco di tempo, a remissione spontanea. In caso contrario si può impiegare lo stesso ciclo di prednisone usato nell'episodio iniziale. Successivamente le recidive possono scomparire o divenire talmente rare da poter essere controllate con la sola terapia diuretica facendo ricorso, solo episodicamente, ai corticosteroidi. Al contrario, le recidive possono essere così frequenti che il paziente deve essere trattato con dosi elevate di steroidi quasi di continuo, e può presentare recidiva anche in presenza di dosi elevate o modeste di prednisone, oppure non appena questo viene sospeso o ridotto (*sindrome nefrosica corticosteroidodipendente*).

Tutti questi pazienti sono ovviamente esposti ai ben noti inconvenienti del trattamento corticosteroideo (fig. 18). Nei bambini il problema più grave è il ritardo della crescita; tuttavia non se ne debbono dimenticare anche altri quali: osteoporosi grave, deplezione proteica, predisposizione alle infezioni e alle trombosi; tutte condizioni già di per sé presenti nel paziente nefrosico. In questi casi va presa in considerazione la possibilità di un trattamento con farmaci citotossici.

Farmaci immunosoppressori o citotossici

La maggior parte delle forme nefrosiche da n. «a lesioni minime», sia nei bambini che negli adulti, oltre che ai corticosteroidi risponde anche a farmaci del gruppo delle mostarde azotate (mostarda azotata, ciclofosfamide, clorambucile) e ad antagonisti delle purine, quali la 6-mercaptopurina, la 6-tioguanina, l'azatioprina. Quei rari pazienti con sindrome nefrosica da forma «a lesioni minime» che non rispondono al trattamento convenzionale con i corticosteroidi sono invece sensibili a questi ultimi farmaci. Quando si impiegano gli antagonisti delle purine le remissioni non sono più prolungate di quelle ottenute con i corticosteroidi, per cui questi farmaci non presentano sostanziali vantaggi (a parte, ovviamente, un'azione steroidorisparmiante in caso di associazione) rispetto ai corticosteroidi stessi. Quando si impiegano le mostarde azotate le remissioni ottenute nei pazienti con recidive frequenti sono più prolungate e possono dimostrarsi permanenti (fig. 19) in ca. 1/3 dei pazienti in età pediatrica così trattati! I bambini con malattia corticosteroido-

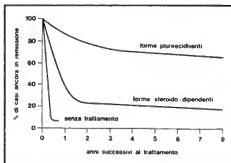



Fig. 19. Percentuale di bambini affetti da sindrome nefrosica recidivante, secondaria a n. «a lesioni minime» e rimasti in remissione dopo un breve ciclo di ciclofosfamide e di clorambucile. Senza questo trattamento il 100% dei casi sarebbe andato incontro a recidive entro pochi mesi. Circa i 2/3 dei pazienti così trattati presentano in genere una recidiva della condizione; in seguito noi non abbiamo osservato alcuna ricaduta neppure dopo 7-12 anni di controllo. I dati esposti riassumono sei recenti casistiche comparse in letteratura; la percentuale di remissioni è stata calcolata con metodo attuariale. La differente risposta tra le forme «steroido-dipendenti» e quelle «plurirecidivanti» è evidente. (Per ulteriori spiegazioni, v. testo).

dipendente, tuttavia, rispondono peggio di quelli che presentano periodi asintomatici tra le recidive.

Il farmaco più largamente impiegato in questi pazienti è la *ciclofosfamide* (Cameron, 1978). Al momento attuale, il clorambucile non sembra presentare vantaggi sostanziali rispetto alla ciclofosfamide, a meno che non venga somministrato in dosi relativamente alte (0,2 mg/kg/*die*) e per periodi di tempo prolungati (6 mesi): fatto, questo, che comporta, però, apprezzabili fenomeni collaterali. Con la ciclofosfamide, invece, si possono usare dosi anche di 3 mg/kg/*die* con scarsi fenomeni collaterali. Indagini controllate hanno dimostrato che per ottenere i risultati del caso della fig. 18 è necessario ricorrere a un ciclo della durata di 6-8 settimane, e che cicli più prolungati non comportano vantaggi sostanziali. Ciò risulta particolarmente importante poiché, tra gli effetti collaterali del farmaco (come d'altronde per la mostarda azotata stessa e per il clorambucile), si annoverano danni alle gonadi (tab. XIV). Al momento attuale si può affermare che una dose di ciclofosfamide di 3 mg/kg/*die* (peso corporeo ideale calcolato sull'altezza) prolungata per 8 set-

TAB. XIV. EFFETTI DELLA CICLOFOSFAMIDE SULLE GONADI

	Maschi	Femmine
In età prepubere:	azoospermia, probabilmente irreversibile, oltre 12 settimane di trattamento; questa complicanza non si è osservata con cicli terapeutici di 8 settimane o meno, anche se dopo questo periodo le conte dello sperma risultano persistentemente ridotte	la maggior parte delle bambine trattate hanno mestruato normalmente e sono risultate fertili; non sono stati registrati casi di sterilità
In età postpubere:	l'azoospermia comunemente si osserva dopo 12 settimane di terapia o più; occasionalmente risulta reversibile	non si è osservata sterilità o interruzione del ciclo mestruale dopo 12 settimane di terapia o meno; dopo questo periodo si ha scomparsa dei flussi mestruali e, se si prosegue, si può rilevare fibrosi ovarica

Digitized by Google

timane sia praticamente priva di azione su questi organi; in caso di cicli più lunghi i pazienti di sesso maschile si sono dimostrati più suscettibili a questa complicanza di quelli di sesso femminile.

È necessario accennare, poi, anche alla potenziale oncogenicità dei farmaci appartenenti a questo gruppo. Un certo numero di pazienti dopo un trattamento, in genere di molti mesi o di anni, con ciclofosfamide o clorambucile è infatti andato incontro a una neoplasia solida o a forme leucemiche. Fenomeni tossici immediati, riscontrati con dosi più alte (quali cistite e perdita di capelli) si osservano raramente (o mai) con il breve schema terapeutico qui enunciato. Tuttavia l'esistenza di queste complicanze fa ritenere che la ciclofosfamide non andrebbe mai impiegata come farmaco di prima scelta nella sindrome nefrosica da n. «a lesioni minime». Un'eccezione a questa regola può essere costituita dal paziente anziano con n. «a lesioni minime», in cui le conseguenze della sindrome nefrosica possono essere pericolosissime stante la significativa mortalità per infezioni o per ipovolemia, e in cui il danno alle gonadi può avere meno importanza. Nei bambini c'è ormai la tendenza a usare sempre meno la ciclofosfamide man mano che si apprende a individualizzare meglio il trattamento corticosteroideo.

Queste osservazioni ci inducono a ritenere che, nel singolo paziente nefrosico, la ciclofosfamide dovrebbe essere impiegata solo per un *ciclo singolo,* della durata di 6-8 settimane e che in caso di recidiva, cosa che si verifica in 2/3 dei casi (fig. 19), si dovrebbe ritornare al trattamento corticosteroideo.

Si è spesso osservato che, dopo l'impiego della ciclofosfamide, per controllare la malattia è possibile usare dosi di corticosteroidi inferiori a quelle impiegate in precedenza. Sono stati proposti schemi di terapia corticosteroidea con somministrazione del farmaco a giorni alterni (e noi in queste circostanze li impieghiamo!) perché ciò sembra consentire una crescita migliore nei bambini: va sottolineato che la loro utilità all'uopo non è stata confermata in indagini controllate. Questa modalità terapeutica può comunque essere impiegata sia in bambini che in adulti (Bolton *et al.,* 1977). Tuttavia va rilevato che uno schema a dosi trisettimanali non si è dimostrato in grado di prevenire le recidive, almeno nei bambini.

Effetti collaterali del trattamento

Oltre ai molti effetti collaterali dei corticosteroidi fino a ora menzionati, è necessario accennare anche a un altro aspetto pratico, e cioè alla leucocitosi indotta da questi farmaci che può mascherare la diagnosi di infezione. In pazienti nefrosici, per altri versi in perfette condizioni, è infatti possibile riscontrare conte leucocitarie fino a 25.000/mm³ in corso di trattamento con steroidi a dosi elevate.

Ancora, oltre agli effetti dannosi della terapia diuretica sull'ipovolemia, si deve far cenno del peggioramento della funzione renale che può talora osservarsi nel paziente in trattamento con questi farmaci. In una piccola, ma importante, minoranza di casi ciò è conseguenza, non della malattia di base o dell'ipovolemia, bensì di una *nefrite interstiziale allergica* indotta dai farmaci stessi (Lyons *et al.,* 1973). Sia la furosemide che i tiazidici sembrano capaci di indurre questa complicanza, che bisogna sempre tenere a mente e documentare con un'ulteriore biopsia renale, dato che risponde drammaticamente alla sospensione dell'agente incriminato e alla terapia steroidea. In tali pazienti si possono impiegare con sicurezza sia l'ac. etacrinico che la bumetanide qualora fosse indispensabile continuare il trattamento diuretico.

Glomerulonefrite endocapillare diffusa

Una sindrome nefritica acuta da presunta o accertata glomerulonefrite endocapillare non richiede una terapia specifica, anche se talora è necessario un grande impegno nel trattare l'uremia (eventualmente anche con la dialisi), per combattere l'ipertensione, per ottenere il ripristino della diuresi e ridurre l'ipervolemia, come pure per controllare eventuali crisi convulsive. Tuttavia, anche in quei casi gravi in cui si rendono necessarie tutte queste misure, la guarigione è la regola, specie nei bambini.

Molto più controversa è invece la percentuale di bambini o adulti affetti da questo quadro clinico e istologico che vanno incontro a insufficienza renale cronica; questo problema ha costituito l'argomento di tre editoriali apparsi in altrettante prestigiose riviste (*Br. Med. J.,* Editorial, 1977; *Am. J. Med.,* Baldwin, 1977; *N. Engl. J. Med.,* Kurtzman, 1978). Va rilevato, tuttavia, che alcune divergenze riscontrate sono più apparenti che reali. Primo: la maggior parte delle sindromi nefritiche acute non sono di origine streptococcica nel Regno Unito e hanno un andamento più sporadico che epidemico. Secondo: è ben noto che lo spettro clinico della nefrite acuta, sia idiopatica che streptococcica, abbraccia anche pazienti che presentano fin dall'inizio una glomerulonefrite mesangiocapillare o una n. a semilune, grave. Il peso del giudizio prognostico, quindi, migliorerà o peggiorerà a seconda che si prendano in considerazione solo pazienti con glomerulonefrite endocapillare diffusa, oppure anche questi altri, che fortunatamente costituiscono solo rare varianti. Di conseguenza nascerà confusione se non si precisa (come spesso capita!) di qual tipo di pazienti si sta parlando. Infine: i giudizi ricavati dall'osservazione clinica saranno differenti a seconda del peso che si attribuisce a dati come proteinuria persistente o glomerulosclerosi, nel senso, cioè, che un'impostazione pessimistica od ottimistica può condurre a conclusioni diversissime anche con dati identici e ugualmente interpretati.

È ormai accertato, sulla base di indagini dettagliate, relativamente complete e integrate da controlli a lungo termine, che la maggior parte delle glomerulonefriti acute, epidemiche o sporadiche, nell'*infanzia* hanno una prognosi favorevole (Lewy *et al.,* 1971; Travis *et al.,* 1973; Nissenson *et al.,* 1979). I criteri per un giudizio prognostico *precoce* sono già stati menzionati: essi consistono principalmente nel rilievo di semilune estese alla maggior parte dei glomeruli ($> 60\%$) che possono, tra l'altro, comparire solo dopo diverse settimane di malattia, oppure nella presenza di glomerulonefrite mesangiocapillare di ambedue i tipi. La prognosi di queste forme è discussa più avanti.

Il problema più importante è invece il destino a lungo termine della maggioranza dei casi (90% o più) con malattia endocapillare tipica, complicata da un piccolo numero di semilune. La presenza di «gibbosità», indipendentemente dagli altri dettagli del quadro istopatologico, migliora la prognosi (Hinglais *et al.,* 1974).

Senza dubbio *alcuni* pazienti appartenenti a questo gruppo hanno un esito sfavorevole da 5 a 15 anni dopo l'episodio acuto, oppure vanno incontro a una ipertensione grave dopo un periodo anche più lungo. La discussione verte, però, sulle dimensioni quantitative del fenomeno. Sotto questo aspetto è importante un esame completo, accurato e a lunga scadenza dell'intero gruppo infantile. Lo studio di Travis *et al.* (1973) e uno nostro, condotto nel Regno Unito su 38 bambini affetti da glomerulonefrite poststreptococcica (Gill *et al.,* in preparazione), suggeriscono che la prognosi è buona nelle forme

Digitized by Google

sporadiche. Quando si escludono fin dall'inizio le forme a semilune o le glomerulonefriti mesangiocapillari, non più del 10% dei pazienti mostra persistenza della malattia dopo 10 anni. La prognosi della glomerulonefrite proliferativa endocapillare poststreptococcica epidemica è ugualmente buona (Perlman *et al.*, 1965; Nissenson *et al.*, 1979).

Una maggiore incidenza di evolutività è stata segnalata fondamentalmente solo in uno studio condotto a New York (Baldwin, 1977; Schacht *et al.*, 1979). I risultati di questa indagine, comunque, risultano inficiati dall'elevato numero di casi usciti dal controllo, a differenza di altri studi, in particolare di quelli del Texas e di Trinidad correlati da una osservazione a 10 anni e relativamente completi. Il lavoro del gruppo di New York è stato discusso dettagliatamente in un numero del *British Medical Journal* (1977) e in un lavoro di Cameron (1979a); in breve, oltre all'elevato numero di pazienti usciti dall'indagine, i criteri adottati in questa ricerca per definire la «forma progressiva» della glomerulonefrite non resistono alla critica; come pure appare evidente che nel gruppo esaminato a lungo termine sono state incluse numerose forme gravi, risultate poi sopravvalutate, proprio per l'elevato numero di defezioni avutosi.

Certamente l'affermazione spesso citata (Baldwin, 1977) che il «cinquanta per cento» delle glomerulonefriti poststreptococciche mostra, al termine di una osservazione prolungata, segni di danno renale irreversibile, non è confermata dalla maggior parte degli studi a lungo termine. Infatti, solo in un'altra indagine è stata segnalata una certa tendenza all'evolutività (Rodriguez-Iturbe *et al.*, 1976), con un'incidenza, però, di forme persistenti in meno del 10% dei casi pediatrici. Nei bambini sembra ormai certo che la percentuale di pazienti che va incontro a malattia evolutiva non supera, appunto, il 10% nelle forme sporadiche, e che tale valore è certamente inferiore nelle forme epidemiche.

L'incidenza di forme evolutive tra gli *adulti* è senza dubbio più alta, anche se il decorso, in questi pazienti, è, nella maggioranza dei casi, favorevole (Lien *et al.*, 1979). Ciò è legato, almeno in parte, al fatto che nei soggetti adulti è più frequente il rilievo di aspetti istologici diversi dalla glomerulonefrite endocapillare pura e che anche con quest'ultimo quadro sono più frequenti i casi con proteinuria persistente, ipertensione o persino insufficienza renale. Ca. 1/3 dei pazienti adulti con glomerulonefrite acuta va incontro a malattia progressiva che esita in insufficienza renale. La metà di questo gruppo è costituita da casi di glomerulonefrite a semilune o mesangiocapillare, il rimanente (1/6 del totale) da glomerulonefrite endocapillare. Nei *soggetti anziani*, invece, la forma a semilune rappresenta la glomerulopatia più comune (Moorthy e Zimmerman, 1980): ciò spiega il declino della prognosi che si osserva col progredire dell'età, tanto più evidente se si tiene conto che, nei bambini in età prescolare, la guarigione della glomerulonefrite acuta è quasi la regola (Travis *et al.*, 1973).

Glomerulonefrite a rapida evoluzione con estesa formazione di semilune

In questo gruppo di pazienti la prognosi è di regola sfavorevole e peggiora con l'aumentare del numero di glomeruli colpiti da semilune. Per convenzione è fissato al 60% il numero minimo di glomeruli che deve essere impegnato perché si possa parlare di glomerulonefrite a semilune, con l'implicazione che la loro presenza è ciò che condiziona la prognosi. Una difficoltà che si incontra nell'esaminare le casistiche pubblicate è che spesso vengono considerati assieme pazienti con percentuali di semilune estremamente diverse. Infatti, perfino nel caso di impegno glomerulare compreso tra il 60 e il 100%, il giudizio prognostico, per ciò che riguarda l'insufficienza renale, rimane strettamente proporzionale al numero di glomeruli colpiti. In questo gruppo di malati, solo in 1/3 dei casi è apprezzabile un miglioramento della funzione renale dopo appena 6 mesi e solo nel 10% dopo 4 anni. Malgrado ciò, si possono episodicamente incontrare pazienti che, all'esame bioptico, mostrano un impegno glomerulare globale, i quali tuttavia riescono successivamente a recuperare una qualche funzione renale; ciò può essere legato a errore di campionatura oppure alla capacità del glomerulo di guarire.

Entro il gruppo eterogeneo di pazienti affetto da glomerulonefrite a semilune a rapida evoluzione è necessario isolare alcuni sottogruppi:

a) le forme secondarie a vasculite sistemica (v. col. 213);
b) quelle con depositi glomerulari;
c) quelle con depositi e/o proliferazione glomerulare:
 1) quelle con glomerulonefrite acuta endocapillare;
 2) quelle con nefrite anti-MBG;
 3) quelle con glomerulonefrite mesangiocapillare tipo I o II.

Ciascuna di queste forme ha, infatti, una prognosi differente. Il gruppo con nefrite a semilune apparentemente «idiopatica» ha un'evoluzione in genere sfavorevole, mentre quelli che, all'immunofluorescenza o all'esame di sezioni sottili, presentano depositi, hanno un decorso migliore, specialmente in presenza di «gibbosità» extracapillari.

La comparsa di oliguria o anuria di entità tale da richiedere dialisi rappresenta un segno prognostico sfavorevole; solo meno del 10% di questi casi, infatti, recupera spontaneamente una qualche funzione renale (Bolton e Couser, 1979). Al contrario, un'anamnesi di precedente infezione migliora il giudizio prognostico.

La prognosi della malattia anti-MBG in fase uremica con estesa produzione di semilune è particolarmente sfavorevole: senza trattamento, solo rari pazienti conservano o recuperano la funzione renale, sia pure temporaneamente (Proskey *et al.*, 1970; Wilson e Dixon, 1973).

Poiché il futuro di questi pazienti è così misero, si sono fatti sforzi enormi per cercare misure terapeutiche capaci di modificare il decorso della malattia. Sfortunatamente, trattandosi di un gruppo così vario ed eterogeneo di pazienti, è quasi impossibile raccogliere assieme un numero di casi sufficiente a consentire uno studio adeguato, controllato e in prospettiva per ogni tipo di trattamento. Prima di esaminare dettagliatamente i programmi terapeutici proposti, va rilevato che la prognosi, in questi pazienti, è migliorata in questo ultimo decennio, specie per quelli che al momento dell'esordio della malattia non erano anurici. Se ciò sia il risultato di misure specifiche impiegate o del migliorato trattamento dell'uremia, dell'ipertensione e delle infezioni, non è possibile definirlo con certezza, poiché per controllo si può fare riferimento solo a casi ricavati dalla letteratura.

Nella glomerulonefrite grave a semilune sono state consigliate tre strategie terapeutiche:

1) metilprednisolone e.v. a dosi elevate;
2) associazione di farmaci anticoagulanti e immunosoppressivi;
3) plasmaferesi.

Sono state pubblicate negli U.S.A. tre indagini cliniche riguardanti il trattamento della glomerulonefrite a semilune idiopatica nell'adulto (cioè con assenza di alterazioni glomerulari, in particolare di glomerulonefrite mesangio-

capillare o di malattia endocapillare) con *metilprednisolone endovena* (Bolton e Couser, 1979; Oredugba *et al.*, 1980; O'Neill *et al.*, 1979). I risultati, in sintesi, sono i seguenti: su 20 pazienti con più del 60% dei glomeruli colpiti dalle semilune e con creatininemia oscillante da 5 a 18 mg/100 ml, 12 casi (2/3 ca.) hanno presentato miglioramento dopo 3-7 giorni di metilprednisolone e.v. mostrando all'ultimo controllo ematologico valori di creatininemia di 0,9-3 mg/100 ml, a differenza del gruppo non trattato, o trattato con corticosteroidi alle dosi usuali, in cui solo 1/3 dei casi ha mostrato di conservare ancora una certa funzione renale.

L'associazione *immunosoppressori e anticoagulanti* è stata introdotta dal gruppo di Melbourne della Kincaid-Smith (Kincaid-Smith *et al.*, 1968) i quali hanno così trattato un gruppo di 6 pazienti, peraltro piuttosto eterogeneo. Tale associazione terapeutica è stata introdotta con l'intento di inibire varie tappe della reazione infiammatoria, in particolare bloccare la proliferazione cellulare e la produzione anticorpale, da un lato, e la deposizione di fibrina e l'aggregazione piastrinica dall'altro. Nel protocollo impiegato nel nostro Istituto (Ogg *et al.*, 1982) il prednisone viene somministrato, inizialmente, alla dose di 60 mg/*die* (da ridurre a 10-20 mg come mantenimento) in associazione all'azatioprina al dosaggio costante di 2 mg/kg/*die*. A ciò aggiungiamo il dipiridamolo 10 mg/kg/*die* in somministrazioni refratte, come farmaco antipiastrinico. Per quanto riguarda l'anticoagulante non si è ancora in grado di precisare se l'eparina sia preferibile al warfarin e quale livello di attività anticoagulante sia necessario raggiungere. Va sottolineato che questo non è un problema accademico poiché gran parte della tossicità di questo protocollo è appunto legata ai fenomeni emorragici. Essendo nostra opinione che sia necessario solo un modesto allungamento del tempo di trombina o protrombina, noi siamo soliti ricorrere all'eparina sottocutanea 3-4 volte al giorno, che il paziente stesso si autosomministra.

In una nostra recente indagine condotta su 35 pazienti con più del 60% dei glomeruli colpiti da semilune (28 con glomerulonefrite idiopatica) e così trattati, il 72% ha conservato una attività renale sufficiente a evitare la dialisi in media 3 anni dall'inizio del trattamento. Questo è stato continuato a dosaggio pieno per 1 anno e poi gradualmente ridotto, un farmaco per volta. Solo due pazienti hanno dovuto interrompere la terapia per l'insorgenza di fenomeni emorragici e un altro è deceduto, in parte per infezione. Di recente, dopo le osservazioni sull'azione del metilprednisolone e.v. sopra riferite, abbiamo cominciato a somministrare per ogni ciclo 1 g di farmaco e.v. per 3 volte. Nakamoto *et al.* (1979) hanno di recente segnalato che la maggior parte dei loro pazienti hanno conservato una certa funzione renale dopo diversi anni da questo trattamento: i loro risultati sono molto simili ai nostri.

L'utilità della *plasmaferesi* (v. anche sotto, col. 231) nella malattia anti-MBG è ormai accertata al di là di ogni dubbio (Lockwood e Peters, 1980; Erickson *et al.*, 1979), specialmente nel controllo delle emorragie polmonari che possono talora mettere a repentaglio la vita del paziente. La validità di questa misura terapeutica nel migliorare la prognosi della malattia renale è meno certa, comunque ancora evidente nei casi non anurici e che non richiedono dialisi. Su un gruppo di 14 pazienti trattati all'Hammersmith Hospital con questa tecnica, in 2/3 dei casi è stato possibile conservare una certa funzione renale. Al momento attuale, mentre sembra accertata la necessità di impiegare in questi pazienti una terapia immunosoppressiva intensa, con corticosteroidi e azatioprina (1 mg/kg/*die*) e/o ciclofosfamide (3 mg/kg/*die*), non è possibile ancora valutare con sicurezza l'utilità della plasmaferesi da sola. Questa tecnica consente, comunque, di allontanare dal circolo gli anticorpi anti-MBG entro poche settimane o mesi, tanto che la si può interrompere, sulla base dei dati clinici, entro 1 settimana o 2 nella maggior parte dei pazienti. Episodi di riacutizzazione della malattia possono successivamente osservarsi nel caso di infezioni intercorrenti, senza aumento, però, del titolo degli anticorpi anti-MBG, come conseguenza del formarsi di complessi immuni (realmente presenti!) o della liberazione di fattori non specifici dell'infiammazione.

L'utilità della plasmaferesi, ammesso che ci sia, nelle presunte malattie da complessi immuni rimane ancora da definire. Nella maggior parte dei casi la tecnica è stata impiegata in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico o da arteriti di vario genere; dei 19 pazienti così trattati dal gruppo Hammersmith, 13 erano affetti da arterite. I dati, per quanto riguarda la glomerulonefrite idiopatica o quella mesangiocapillare complicata da semilune, sono molto scarsi (McKenzie *et al.*, 1979). Come la plasmaferesi agisca, ammesso che lo faccia, è ignoto. È possibile che la sua azione sia legata alla rimozione di mediatori solubili delle lesioni glomerulari, quali fibrinogeno e frazioni del complemento, oltre che dell'agente patogenetico putativo (complessi immuni o anticorpo anti-MBG). È stata segnalata, dopo plasmaferesi, una spiccata azione di sblocco sulla funzione reticoloendoteliale di rimozione dei globuli rossi danneggiati o ricoperti da anticorpi (Lockwood e Peters, 1980); il significato di questa osservazione non è chiaro.

Cfr. anche Morrin *et al.*, 1978.

Glomerulonefrite mesangioproliferativa

Nella maggior parte dei pazienti con proliferazione confinata al mesangio la malattia assume un decorso favorevole nel senso che solo in pochi casi si ha danno renale e in molti casi guarigione. Quelle forme che seguono a una glomerulonefrite proliferativa endoteliale acuta in genere guariscono sia clinicamente che istologicamente, sebbene su quest'ultimo punto i dati siano scarsi. Per quanto riguarda quei pazienti che occasionalmente presentano sindrome nefrosica associata a questo quadro istologico, in alcuni casi il decorso è sfavorevole per la comparsa di lesioni segmentali focali sclerosanti, presumibilmente non riscontrate nel primo campione bioptico a causa della piccolezza del frammento prelevato; all'immunofluorescenza, comunemente, in questo gruppo, si osservano solo scarsi depositi mesangiali di IgM o nessuno.

L'associazione sindrome nefrosica, sclerosi o proliferazione mesangiale senza depositi immuni va considerata con sospetto (Waldherr *et al.*, 1978). Tuttavia, un certo numero di pazienti con espansione o proliferazione mesangiale ai limiti risponde al trattamento corticosteroideo come quelli con n. «a lesioni minime», per cui, in tali casi, è giustificato un ciclo con questi farmaci (v. sopra), se non altro perché ciò aiuta a stabilire la probabile prognosi: i pazienti che rispondono hanno, infatti, un decorso favorevole; quelli che non rispondono, sfavorevole.

Tuttavia, il gruppo principale di malati che dobbiamo considerare in questa sede è quello affetto da ematuria macroscopica o microscopica. Spesso, in questi casi, come già detto, si osservano depositi isolati o evidenti di IgA nel mesangio. Sebbene nella maggioranza dei pazienti, sia bambini che adulti, la prognosi sia favorevole, con scomparsa graduale dell'ematuria nell'arco di ca. un decennio (Levy *et al.*, 1973; Imbasciati *et al.*, 1977), in alcuni casi

Digitized by Google

si osserva un'evoluzione verso l'insufficienza renale (Clarkson *et al.*, 1977).

In questi pazienti è importante riconoscere precocemente quegli aspetti che depongono per una prognosi sfavorevole; questi sono: primo, la presenza, all'esame istologico, di lesioni focali segmentali sclerosanti che, al microscopio ottico, possono venir confuse con la sclerosi segmentale primaria; secondo, proteinuria persistente, talora di entità tale da configurare una sindrome nefrosica e spesso associata alle lesioni testé riferite; e, terzo, ipertensione; ciascuno di questi segni ha un significato prognostico sfavorevole (Clarkson *et al.*, 1977). Al contrario, i pazienti con ematuria isolata hanno un'evoluzione favorevole, specialmente quando questa è assente nei periodi intercorrenti tra gli episodi di acuzie. Questa evenienza è particolarmente frequente nei bambini e negli adolescenti, la cui prognosi è d'altronde migliore di quella dei pazienti più anziani. Se queste diversità rappresentino le varie facce di un'unica malattia, oppure se esistano condizioni morbose diverse che hanno in comune la caratteristica dei depositi di IgA, non è noto. Nel considerare tale variabilità prognostica, è necessario ricordare anche la diversa incidenza geografica e, forse, la differente natura di questa n. ad IgA (Cameron, 1979a). Nessun tipo di trattamento si è dimostrato capace di modificare la prognosi nei casi in cui questa è sfavorevole, va tuttavia rilevato che sono necessari fino a 30 anni prima che compaia insufficienza renale, per cui la valutazione di qualsiasi forma di terapia è molto difficile.

Glomerulonefrite mesangiocapillare tipo I e II

La prognosi della glomerulonefrite mesangiocapillare, in generale non è buona (Cameron, 1979d). Meno del 10% dei casi di ambedue le forme guarisce completamente nell'arco di 10 anni, mentre il rimanente 90% esita, nello stesso periodo di tempo, in insufficienza renale. I dati prognostici sfavorevoli sono: sindrome nefrosica persistente e presenza di numerose semilune o di sclerosi glomerulare all'esame bioptico (Barbiano di Belgiojoso *et al.*, 1977). La prognosi è verosimilmente migliore nei casi che non hanno mai presentato sindrome nefrosica (fig. 21), che hanno esordito nell'infanzia anziché nell'età adulta, e che si manifestano con ematuria ricorrente. La glomerulonefrite mesangiocapillare tipo II ha una prognosi marginalmente più sfavorevole del tipo I, specie nei primi 5 anni di malattia; dopo i 10 anni non si osservano praticamente differenze tra le due forme (fig. 20).

Vari schemi di terapia sono stati tentati nella glomerulonefrite mesangiocapillare, ma nessuno si è guadagnato un credito definitivo. Tanto per cominciare, né i corticosteroidi, né i farmaci citotossici, sia da soli che in associazione, sembrano modificare la prognosi. Di recente West e coll. hanno vantato l'efficacia del prednisone da solo, somministrato a giorni alterni in bambini affetti da glomerulonefrite mesangiocapillare di ambedue i tipi, in un'analisi retrospettiva di una loro casistica pediatrica (McEnery *et al.*, 1980). Un'indagine clinica in questo senso è in corso sotto l'egida dell'International Study for Kidney Disease in Childhood, i cui risultati non sono, però, ancora disponibili.

Kincaid-Smith e coll. hanno invece sostenuto l'efficacia della stessa associazione, immunosoppressori e anticoagulanti, impiegata nella glomerulonefrite a semilune (compresa la forma associata a glomerulonefrite mesangiocapillare). Noi abbiamo impiegato tale protocollo terapeutico principalmente nei nostri pazienti pediatrici, con risultati iniziali incoraggianti, e cioè arresto del declino della funzione renale (Chapman *et al.*, 1980). Come per la glomerulonefrite a semilune, ogni miglioramento ottenuto si è osservato durante i primi 6 mesi di trattamento; noi abbiamo però rilevato anche un disastroso peggioramento della funzione renale al momento della sospensione della terapia. Non abbiamo, tuttavia, ancora a disposizione dati controllati sull'argomento; un'indagine con un regime terapeutico simile è in corso in Australia.

% di sopravvivenza

anni dall'insorgenza apparente della malattia

Fig. 20. Curve di sopravvivenza calcolate col metodo attuariale (e tenendo conto dei soli decessi per insufficienza renale) per le principali forme istologiche o cliniche di glomerulonefrite (con controllo fino a 15 anni dall'insorgenza della malattia). 1) Glomerulonefrite proliferativa focale. 2) Sindrome nefrosica «a lesioni minime». 3) Glomerulonefrite proliferativa essudativa endocapillare acuta. 4) Glomerulonefrite proliferativa mesangiale. 5) Porpora di Schönlein-Henoch. 6) Glomerulonefrite proliferativa (forme istologicamente non ben caratterizzate). 7) Glomerulonefrite mesangiocapillare tipo I con depositi subendoteliali. 8) Lupus eritematoso sistemico (LES). 9) Glomerulonefrite mesangiocapillare tipo II con depositi densi intramembranosi. 10) Glomerulosclerosi segmentale focale. 11) N. membranosa. 12) Glomerulonefrite proliferativa a semilune (glomerulonefrite proliferativa extracapillare con impegno da parte delle semilune del 60-80% dei glomeruli [v. testo]). 13) Glomerulopatia proliferativa a semilune (come sopra, con semilune che ostruiscono più dell'80% dei glomeruli). Le curve sono state costruite su più di 2500 casi prelevati dalle nostre casistiche e da altre riportate in letteratura: i circoli chiari esprimono, per paragone, i dati di sopravvivenza, calcolati con molta precisione e dopo osservazione prolungata, per il carcinoma mammario allo stadio 1 e 2.

Nefropatia membranosa

La n. membranosa comunemente si presenta con proteinuria di entità tale da indurre sindrome nefrosica. Questo quadro risulta associato, in un certo numero di casi, anche a proteinuria isolata (e che successivamente scompare), specie nei bambini. Di solito questi ultimi pazienti non vengono sottoposti a biopsia cosicché la lesione rimane per lo più misconosciuta. La prognosi è di regola migliore nei casi con esordio a tipo nefrite acuta, che comunemente guariscono completamente, e nelle forme associate a farmaci o all'epatite di tipo B (v. oltre).

Nei casi con sindrome nefrosica, comunque, l'esito finale è l'insufficienza renale in ca. il 60% dei casi, e remissione dopo un decorso di 15 anni per il rimanente 40% (Ramzy *et al.*, 1981). Si tratta, in ogni caso, di un decorso molto più lento rispetto alla maggior parte delle altre forme di glomerulopatia con l'eccezione della n. ad IgA. Il declino della funzione renale, comunemente evi-

Digitized by Google

TAB. XV. PROGNOSI DELLA SINDROME NEFROSICA IN RAPPORTO ALLA MALATTIA GLOMERULARE DI BASE

	Sopravvivenza a 5 anni %	Sopravvivenza a 10 anni %	Percentuale di remissione per ogni gruppo
Malattia glomerulare apparentemente primitiva			
nefropatia «a lesioni minime»	98	98	65 *
glomerulosclerosi segmentale focale	75	40	20
nefropatia membranosa	75	40	40
glomerulonefrite proliferativa:			
mesangiocapillare	70	10	90
endocapillare	95	90	10
a semilune	15	10	5
Malattia glomerulare in corso di affezioni sistemiche			
lupus	75	60	25 **
porpora di Schönlein-Henoch	95	85	75
amiloidosi di I grado	20	—	0
diabete	5	—	0

* Più un altro 30% mantenuto in remissione dalla terapia
** Mantenuto in remissione dalla terapia
La prognosi, nella maggior parte dei gruppi istologici, è migliore in assenza di sindrome nefrosica e in caso di proteinuria asintomatica (cfr. fig. 21).

dente entro 2-3 anni, si associa a persistenza dei sintomi di nefrosi; in alcuni casi, tuttavia, si può osservare remissione clinica anche dopo 5-10 anni dell'insorgenza di una proteinuria nefrosica persistente, purché la funzione renale sia rimasta normale.

Per la forma associata a nefrosi la prognosi è migliore nei bambini rispetto agli adulti e peggiore nei maschi rispetto alle femmine.

L'atteggiamento terapeutico nei confronti della n. membranosa associata a sindrome nefrosica e/o riduzione progressiva della funzione renale (negli altri casi non è giustificata alcuna iniziativa terapeutica), si è modificato nei passati venti anni. Inizialmente si dette credito al trattamento con corticosteroidi per il rilievo di un 25% di casi andati in remissione nei primi 5 anni (Cameron, 1979b). Successivamente si riconobbe la natura relativamente benigna della condizione, mentre in indagini controllate a breve termine non si rilevò alcun beneficio dalle terapie applicate. Infine, riconosciuta la possibile evoluzione a lungo termine verso l'insufficienza renale, si iniziò a impiegare nei nefrosici adulti prednisone a giorni alterni per cicli di sole 8 settimane (125 mg a giorni alterni), con risultati apparentemente positivi nei successivi 4 anni nelle forme membranose idiopatiche, associate a sindrome nefrosica (Collaborative Study, 1979). Questi dati sono però controversi e debbono ancora essere confermati; il trattamento, tuttavia, è di così breve durata e così scevro di effetti collaterali da poter essere consigliato in tutti i pazienti con n. membranosa che dimostrano una precoce tendenza verso l'insufficienza renale.

La prognosi dei pazienti con n. membranosa associata a neoplasia dipende ovviamente dalla prognosi della condizione di base. È stata segnalata risoluzione della sindrome nefrosica quando il tumore viene asportato (Barton *et al.*, 1980); purtroppo, nella maggior parte dei casi, esso è responsabile del decesso del paziente.

La sospensione del farmaco che abbia determinato la n. membranosa, ad es., la penicillamina, quasi sempre comporta risoluzione della forma morbosa, talora anche nell'arco di 2 anni.

Una percentuale sostanziale di decessi in corso di n. membranosa è dovuta a cause non renali, poiché, a parte l'associazione con malattie neoplastiche, l'età media di esordio di questa forma è ca. 55 anni, diversamente dalla maggior parte delle altre glomerulopatie, a predominante insorgenza nell'infanzia (n. «a lesioni minime»), nell'adolescenza (glomerulonefrite endocapillare e n. a IgA) o nell'età adulta iniziale (glomerulonefrite mesangiocapillare e sindrome di Goodpasture); solo la glomerulonefrite idiopatica a semilune e quella associata a poliarterite compaiono in media a un'età più avanzata. L'associazione con una vasculopatia sistemica è molto più frequente nella n. membranosa che nelle altre forme di glomerulopatia.

Cfr. Row *et al.*, 1975; Cameron, 1979b; Noel *et al.*, 1979.

Glomerulosclerosi segmentale focale

Come per la n. membranosa e la glomerulonefrite mesangiocapillare, la prognosi, in caso di glomerulosclerosi segmentale focale, è più riservata nei pazienti con sindrome nefrosica persistente (fig. 21). In alcuni casi la progressione verso l'insufficienza renale può completarsi tra i 18 e i 30 mesi (la cosiddetta *sclerosi focale maligna*) (Brown *et al.*, 1978).

All'altro estremo, ca. il 20% dei casi con sindrome nefrosica associata a questa glomerulopatia, presenta, col tempo, scomparsa della proteinuria e non mostra alcuna evoluzione verso l'insufficienza renale. È questo l'unico dato che ci consente di separare questo quinto di pazienti a prognosi benigna dagli altri quattro quinti a prognosi più seria (Cameron, 1979c). In quest'ultimo caso la maggioranza dei pazienti esita in insufficienza renale entro 10 anni; la percentuale esatta dei casi in cui si osserva tale evoluzione non è stata però ancora determinata.

Non tutti sono d'accordo nel considerare la presenza di un'espansione mesangiale diffusa un segno prognostico sfavorevole. È utile quindi praticare, nei pazienti con sindrome nefrosica e glomerulosclerosi segmentale focale, un ciclo di terapia corticosteroidea della durata di 8 settimane per determinare se il paziente rientri nel quinto dei casi steroidosensibile, a prognosi buona, o negli altri quattro quinti a prognosi sfavorevole.

In quest'ultimo gruppo sembra che né il prednisone né i farmaci citotossici, sia la ciclofosfamide che il clorambucile, siano in grado di arrestare l'evoluzione della malattia. A causa dell'accelerato ricambio piastrinico e dell'evidente vasculopatia presenti in questi pazienti, si sono

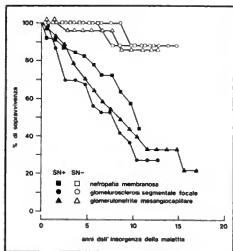



Fig. 21. Giudizio prognostico per la n. membranosa (■ e □), per la sclerosi segmentale focale (● e ○) e per la glomerulonefrite mesangiocapillare (▲ e △); i simboli pieni e chiari corrispondono rispettivamente all'associazione (SN+) e alla non associazione (SN—) con sindrome nefrosica all'esordio. I dati sono stati calcolati col metodo attuariale; la casistica è del Guy's Hospital. I pazienti che non hanno presentato sindrome nefrosica (SN) iniziale hanno avuto un decorso in genere favorevole, al contrario di quelli con sindrome nefrosica grave persistente.

impiegati farmaci antipiastrinici, sia da soli che in associazione al warfarin e agli immunosoppressori, con risultati positivi sporadici, in un'indagine clinica accurata, ma non controllata: fatto, questo, da considerare incoraggiante (Futrakul *et al.*, 1978).

Nella tab. XV abbiamo illustrato la prognosi della sindrome nefrosica in rapporto alla malattia di base.

Cfr. anche Habib, 1973; Cameron *et al.*, 1978.

FORME SPECIALI DI GLOMERULONEFRITE

In certe forme di glomerulonefrite l'agente patogenetico è noto e le modalità della lesione evidenti. È utile considerare singolarmente e in breve queste forme di nefrite anche se abbracciano più quadri della classificazione morfologica cui ci si è finora riferiti.

Glomerulonefrite postinfettiva

La *glomerulonefrite poststreptococcica* è stata discussa sopra e non sarà qui ulteriormente considerata. Anche la nefrite associata a *sifilide* secondaria o congenita è stata già menzionata (Tourville *et al.*, 1976). Comunemente, in tali casi si osserva al microscopio ottico una n. membranosa con depositi epimembranosi; talora possono riscontrarsi anche altri aspetti istologici, in particolare una glomerulonefrite proliferativa associata al quadro di una sindrome nefritica acuta. Il trattamento penicillinico comunemente comporta la risoluzione clinica, sia nei bambini che negli adulti.

Anche l'*epatite B* si associa più comunemente alla n. membranosa (Levy e Kleinknecht, 1980), talora anche ad altri quadri istologici compresa la nefrite mesangiocapillare tipo I (Myers *et al.*, 1973). La prognosi della n. membranosa associata a epatite B è buona. Sono stati descritti casi sporadici di pazienti portatori di HB_sAg e di poliarterite (v. sotto: col. 212), ma ciò non sembra affatto comune nel Regno Unito. La glomerulonefrite associata a epatite è comune, come prevedibile, nelle zone in cui è più frequente l'epatite cronica associata ad antigenemia persistente: cioè, lungo il litorale mediterraneo e in Polonia in Europa, in Giappone in Asia. La comparsa di nefrite sembra particolarmente comune in presenza di HB_sAg (Levy e Kleinknecht, 1980).

La glomerulonefrite da *Plasmodium malariae*, molto studiata in passato (Kibukamusoke, 1973; Hendrickse e Adeniyi, 1979), è comune in un'area che abbraccia il Sud America e, lungo i Tropici, l'Africa, la Papuasia e la Nuova Guinea.

In Nigeria è stata prospettata la possibilità di un'associazione tra *P. malariae* e un quadro glomerulitico apparentemente specifico. Tuttavia questo tipo di glomerulopatia associata a sindrome nefrosica o nefritica è stato osservato anche in zone non malariche. Nel Senegal (Morel-Maroger *et al.*, 1975) e nel Ghana (Adu *et al.*, 1981), il *P. malariae* non sembra costituire il momento patogenetico principale della patologia glomerulare anche se, sia la sindrome nefrosica, sia quella nefritica, sono comuni.

La prognosi della nefrite da *P. malariae* è riservata; nel 50% dei casi si ha comparsa di uremia entro 5 anni, senza alcuna risposta ai corticosteroidi o ai farmaci citotossici. Tuttavia, in un'indagine clinica, viene segnalato un certo miglioramento a seguito dell'associazione prednisone e azatioprina. Una chemioterapia radicale della malaria non sembra modificare la prognosi; è probabile che qualche sistema autologo secondario sia capace di perpetuare il danno renale, oppure che persista, forse nel sistema reticoloendoteliale, una quantità di antigene sufficiente a mantenere l'immunizzazione anche dopo un trattamento radicale.

L'associazione tra glomerulopatia e *Schistosoma mansoni* (Andrade e Rocha, 1979) è un'evenienza rara e meno ben documentata.

La maggior parte delle segnalazioni provengono dal Brasile (*S. mansoni*); in Egitto ne è stata invece segnalata l'associazione con lo *S. haematobium* (Ezzat *et al.*, 1974).

L'aspetto istologico è spesso quello di una glomerulonefrite mesangiocapillare con quadro clinico caratterizzato da ematuria e proteinuria, talora di entità sufficiente a configurare una sindrome nefrosica. In alcuni pazienti si osservano lesioni focali sclerosanti segmentali; tuttavia tutte le varietà istologiche di glomerulonefrite idiopatica sono state segnalate episodicamente nel corso di queste infestioni. In alcuni casi ciò costituisce una semplice coincidenza; tuttavia è probabile che lo *S. mansoni* sia in grado di indurre più aspetti istopatologici. In questi pazienti sono riscontrabili complessi immuni circolanti, oltre ad antigeni e anticorpi specifici nei depositi glomerulari.

L'*infezione stafilococcica* può associarsi a glomerulonefrite solo in due circostanze, caratterizzate da uno stato di sepsi cronica: cioè, l'endocardite batterica subacuta e l'infezione di *shunts* giuguloatriali in pazienti idrocefalici (Kim e Michael, 1978). L'associazione è stata rilevata sporadicamente anche in casi di sepsi a partenza da altre sedi interne. Le forme da *shunt* infetto sono comunemente dovute allo stafilococco (Gutman *et al.*, 1972) sebbene siano stati segnalati pochissimi casi da *Corynebacterium*. Nell'endocardite subacuta la nefrite riconosce come causa altrettanto comune, oltre allo stafilococco, anche lo *Streptococcus viridans*.

Digitized by Google

La malattia può risultare lieve e focale in ambedue i casi, con proteinuria o ematuria isolata, ma può anche presentarsi col quadro di una sindrome nefrosica o di un'insufficienza renale a rapida progressione. Il quadro istopatologico, nei casi gravi, è comunemente quello di una glomerulonefrite mesangiocapillare con depositi, principalmente in sede subendoteliale (tipo I), e frequentemente «gibbosità»; un aspetto peculiare dei casi associati a *shunt* infetto è che le immunoglobuline dominanti sono quasi sempre le IgM e non le IgG, che possono però essere presenti in quantità modesta. La concentrazione del C3 è ridotta quasi sempre, quella del C4 frequentemente.

Nell'endocardite batterica subacuta il quadro all'immunofluorescenza è più variabile, con prevalenza spesso delle IgG, talvolta delle IgM, occasionalmente delle IgA. È comune il rilievo di ipocomplementemia con riduzione sia del C3 che del C4.

Il trattamento definitivo dell'infezione a seguito dell'escissione della valvola o dello *shunt*, arresta, nella maggior parte dei casi, l'evoluzione della nefrite, anche se, talora, questa può essere già tanto avanzata da esitare lo stesso in uremia. Nell'endocardite può essere sufficiente il trattamento antibiotico.

Infine, impegno renale è stato riscontrato anche in corso di *infezione pneumococcica*. Il quadro è comunemente quello di una glomerulonefrite proliferativa acuta o mesangiocapillare (Hyman *et al.*, 1975). Altri agenti infettivi sporadicamente riscontrati in associazione alla glomerulonefrite sono stati elencati nella tab. V.

Nefropatia da eroina

Le malattie glomerulari da abuso di sostanze narcotiche sono ormai di riscontro comune per il progressivo diffondersi della tossicodipendenza da eroina: in alcuni quartieri di New York questa forma di glomerulopatia è divenuta una delle cause più frequenti di sindrome nefrosica e di insufficienza renale. Nonostante in questi pazienti sia frequente l'insufficienza renale acuta mioglobinurica, in questa sede ci limiteremo fondamentalmente alle lesioni glomerulari. Se è certamente possibile, in questi pazienti, la comparsa di una glomerulonefrite, sia acuta che cronica, in associazione a fatti settici manifesti, spesso di natura stafilococcica, tuttavia il problema principale è costituito da una glomerulosclerosi focale comunemente associata a proteinuria e a sindrome nefrosica e caratterizzata, generalmente, da deposizione focale di C3 o IgM.

La forma progredisce senza interruzioni verso l'insufficienza renale nell'arco di 6 mesi-4 anni dall'esordio. In alcuni pazienti è riscontrabile il quadro di una glomerulonefrite mesangiocapillare di tipo I, occasionalmente di tipo II, a prognosi ugualmente infausta. La patogenesi della lesione non è nota; la malattia potrebbe essere legata alla droga oppure alle sostanze impiegate per adulterarla.

Cfr. Rao *et al.*, 1978.

Glomerulopatia da farmaci

La comparsa di una sindrome nefrosica o di una proteinuria da glomerulopatia membranosa in corso di trattamento con mercuriali, oro, penicillamina (Neild *et al.*, 1979), captopril (Hoorntje *et al.*, 1980), e anche trimetadione, è un'evenienza ben documentata. All'inizio non era chiaro se responsabile della n. fosse la condizione morbosa di base, cioè lo scompenso cardiaco nel caso dei diuretici mercuriali e l'artrite reumatoide nel caso della penicillamina e dell'oro, oppure ne fossero responsabili i farmaci stessi. Successivamente si è riscontrato che creme cutanee mercuriali ad azione rischiarante impiegate in Africa, il calomelano in Europa, e farmaci quali il captopril, l'acetilpenicillamina e l'α-mercaptopropionilglicina impiegati in condizioni morbose di natura non reumatica, potevano provocare proteinuria. Va rilevato, però, che in alcuni pazienti la n. membranosa sembrava preesistere al trattamento o comparire solo dopo dosi modestissime di sali di oro o di penicillamina.

Il meccanismo con cui questi farmaci inducono la n. non è chiaro; poiché i sali d'oro si accumulano nei tubuli è sembrata suggestiva l'ipotesi di una liberazione di ETR (antigene epiteliale tubulare renale) dai tubuli stessi con conseguente immunizzazione come nel modello sperimentale di Heymann. Tuttavia non esistono dati obiettivi in grado di convalidare questa asserzione. È più probabile, comunque, che i farmaci alterino le immunoglobuline del paziente facendole divenire immunogene: comunque anche questa ipotesi non è stata dimostrata.

In genere questi pazienti non vanno incontro a insufficienza renale e la proteinuria si risolve lentamente con la sospensione del farmaco. Sono stati descritti casi di sindrome di Goodpasture e di glomerulonefrite grave a semilune dopo trattamento con penicillamina; giova ricordare, a questo punto, che molti farmaci possono provocare poliarterite (v. sotto). In alcuni casi, poi, il quadro istologico della n. da penicillamina è risultato quello di una glomerulopatia «a lesioni minime».

Numerose altre sostanze sono state incriminate quali agenti di sindrome nefrosica su basi meno sicure, spesso citando un solo caso. In alcuni pazienti, poi, non è stata caratterizzata nemmeno la natura della lesione glomerulare. Tra i farmaci implicati ricordiamo: il probenecid, la tolbutamide, il perclorato, il bismuto, la fenitoina, il sulindac, il fenindione, il propranololo, i contraccettivi orali, il diatrizoato di meglumina e la penicillina. È comunque difficile valutare con sicurezza, in molti di questi casi, se il farmaco sia realmente responsabile dell'impegno renale; con la scoperta di nuovi farmaci, senza dubbio altre sostanze si aggiungeranno alla lista dei farmaci «certi» o «presunti» responsabili di glomerulonefrite. Il problema del lupus eritematoso da farmaci, che può, sia pure episodicamente, associarsi a nefrite, è discusso in altra sede (v. sotto).

Nefropatia da anemia falciforme

Oltre alle turbe della concentrazione delle urine, come pure di altre funzioni del tubulo distale, è sempre più evidente che soggetti omozigoti per il gene falcemico possono andare incontro anche a una glomerulopatia spesso grave. Nell'Istituto per la malattia falcemica di Kingston (Giamaica), l'insufficienza renale è la seconda causa di decesso tra i pazienti ricoverati (Nicholson, comunicazione personale).

Alcune forme di glomerulonefrite che compaiono nei falcemici omozigoti conseguono a localizzazione streptococcica sulle ulcere cutanee, oppure a infezione pneumococcica localizzata in altre sedi; tuttavia, nella maggior parte dei casi, non è possibile determinare la patogenesi della lesione in atto. È stato ipotizzato anche in questo caso il concorso di ETR (antigene epiteliale tubulare renale: v. sopra) liberato dai tubuli renali danneggiati: tuttavia ciò non è stato ancora confermato.

Il quadro nefrobioptico è comunemente quello di una forma mesangiocapillare o di una n. proliferativa sclerotizzante: l'esito è comunemente l'uremia. Questo tipo di nefrite è stato poco studiato e tutt'ora necessita di più attenzione se si tiene conto dell'elevato numero di etero-

Digitized by Google

zigoti per il gene falcemico esistente in Africa, nel Sud e nel Nord America e nei Caraibi. Casi sporadici sono talora osservabili anche nel Regno Unito.

Per questo argomento cfr. Elfenbein *et al.*, 1974.

Glomerulopatie del primo anno di vita

Le malattie glomerulari sono rare nei neonati e nei lattanti, ma, mentre la sindrome nefritica acuta è eccezionale, la sindrome nefrosica può talora osservarsi entro i primi 3 mesi di vita o essere addirittura presente al momento della nascita.

I tipi istologici che si possono comunemente riscontrare a questa età sono: 1) la forma classica «a lesioni minime», o la sclerosi segmentale focale, ambedue per lo più sensibili ai corticosteroidi; 2) la n. membranosa secondaria a sifilide congenita (Losito *et al.*, 1979), controllabile con trattamento penicillinico.

Tuttavia esiste un terzo gruppo di pazienti caratterizzato da due condizioni ereditarie, ambedue in genere a esito fatale entro alcune settimane, mesi e talvolta anni. La più nota di queste condizioni è la *sindrome nefrosica congenita di tipo Finnico* (Huttunen, 1976) che, per quanto è possibile giudicare, non sembra avere una patogenesi immunologica. Questa n., pur essendo particolarmente comune nei paesi finnici, è stata descritta in tutte le parti del mondo e in tutte le razze. La condizione viene ereditata come carattere autosomico recessivo ed è caratterizzata anche da una placenta grossa alla nascita e da un'alta concentrazione di α-fetoproteina nel liquido amniotico. I bambini, comunemente, nascono edematosi e albuminurici, talora in modo così marcato che l'albumina plasmatica risulta quasi indosabile. I glomeruli appaiono relativamente normali, mentre i tubuli sono spesso notevolmente dilatati donde il nome di «malattia microcistica» data a questa condizione. Comunemente non si arriva all'uremia, tuttavia i bambini non riescono a crescere per la carenza proteica e, in genere, muoiono per infezione entro pochi mesi. Si è tentata, ma senza successo, la nefrectomia con successivo trapianto.

Meno nota è la *sclerosi mesangiale neonatale* (Habib e Bois, 1973) a diffusione graduale all'intero glomerulo, che comunemente inizia nel 1° anno di vita, occasionalmente nel 2°. Anche in questo caso si tratta di una condizione ereditata come carattere recessivo che, sfortunatamente, quasi sempre porta a uremia entro 1-5 anni.

Glomerulonefrite associata a neoplasie

Da tempo è nota l'eventualità di un'associazione tra sindrome nefrosica e tumori di vario genere. Ciò risulta particolarmente comune per due gruppi di forme neoplastiche. Nel primo caso l'associazione è tra sindrome nefrosica da n. «a lesioni minime» e linfomi, di tipo Hodgkin e non-Hodgkin. L'entità della lesione renale varia con la diffusione e l'attività della malattia primitiva. Occasionalmente si può riscontrare anche un quadro a tipo sclerosi focale.

Nel secondo gruppo diversi tipi di tumori solidi si possono presentare associati temporalmente a una sindrome nefrosica, saltuariamente a un quadro nefritico con insufficienza renale. Gli aspetti istopatologici sono variabili; tuttavia domina, come frequenza, la n. membranosa e, molto meno comunemente, la glomerulonefrite mesangiocapillare di ambedue i tipi; è stata osservata anche una glomerulonefrite a semilune.

Il tumore può essere localizzato in molte sedi, ma quello di gran lunga più comune è il carcinoma del polmone, di ogni tipo istologico, seguito da quello del colon. Un carcinoma renale può essere in causa più spesso di quanto venga apprezzato.

La prognosi della malattia renale è comunque molto meno importante di quella neoplastica e, se il tumore può essere asportato *in toto*, può osservarsi remissione della malattia glomerulare e della sindrome nefrosica (Barton *et al.*, 1980). L'immunopatologia di queste forme è poco nota, ma in alcuni pazienti è stato possibile identificare antigeni tumorali (tra cui il CEA: *Carcino-Embrionic Antigen*) e anticorpi anti-tumore nell'eluato renale. Presumibilmente, uno o più antigeni tumorali vengono riconosciuti come estranei evocando una risposta immunitaria.

Cfr. Eagen e Lewis, 1977.

Glomerulonefrite associata a paraproteinemia

L'impegno tubulointerstiziale nella mielomatosi diffusa, come pure la tendenza all'insufficienza renale acuta per deplezione idrosalina nel corso di questa condizione morbosa, sono noti da tempo. Tuttavia, di recente, si è anche accertato che un certo numero di pazienti con paraproteinemia cronica (sia da mieloma che da macroglobulinemia di Waldenström) può andare incontro a glomerulonefrite e manifestare una sindrome nefrosica, presumibilmente a seguito della formazione di complessi immuni anti-IgG.

Questa situazione è caratterizzata da un quadro istologico a tipo glomerulonefrite mesangiocapillare con evidenti depositi intracapillari contenenti IgM in elevata quantità. In alcuni pazienti, poi, la deposizione di catene k si può associare a lesioni glomerulari nodulari simili a quelle del diabete mellito, oppure a una glomerulonefrite mesangiocapillare lobulare.

Cfr. Beaufils e Morel-Maroger, 1978.

Glomerulonefrite nel rene trapiantato

Alcune osservazioni inaspettate a carico di reni trapiantati in pazienti con insufficienza renale secondaria a varie forme di glomerulonefrite hanno sollevato problemi particolarmente interessanti. Questa situazione ha costituito, infatti, una specie di test ideale per molte delle concezioni immunopatologiche esposte in precedenza, e le risposte non sono sempre state quelle previste. In primo luogo non si è osservata affatto una recidiva della malattia nel rene trapiantato nel 100% dei casi come ci si sarebbe dovuto aspettare, nemmeno nei pazienti con nefrite anti-MBG e anticorpi anti-MBG circolanti. Va rilevato, a questo proposito, che se è vero che nella maggior parte di questi ultimi pazienti il rene trapiantato va incontro a distruzione, tanto che si tende a evitare il trapianto stesso, tuttavia il fenomeno della distruzione del trapianto è stato osservato anche in casi in cui si era potuta documentare la scomparsa degli anticorpi circolanti.

Pure la presunta nefrite da complessi solubili ha riservato delle sorprese. Ad es., non è stata mai segnalata recidiva di lupus eritematoso sistemico, il prototipo delle malattie da complessi immuni, in un rene allotrapiantato, malgrado esistano più di 300 di questi pazienti sottoposti a trapianto con successo. Ciò ha fatto ritenere che nella genesi della n. del lupus siano più importanti i complessi formati *in situ* che non quelli circolanti.

Per converso è stata rilevata una n. membranosa in reni allotrapiantati, sia in pazienti la cui malattia originale non era una glomerulonefrite, sia in altri esitati in insufficienza renale proprio a seguito di una n. membranosa (Briner *et al.*, 1980). Nel primo caso è probabile che l'antigene responsabile sia costituito dalle IgG del-

Digitized by Google

l'ospite. Più logicamente sono state osservate recidive in caso di glomerulonefrite mesangiocapillare di tipo I, sebbene con un'incidenza del 10% rispetto ai valori che inizialmente si erano calcolati dai casi segnalati in letteratura. Al contrario, quella forma morbosa enigmatica che è la glomerulonefrite mesangiocapillare tipo II, recidiva praticamente in ogni caso, anche se il rene trapiantato solo raramente subisce danno. Anche per la n. mesangiale a IgA è stata segnalata la recidiva, per lo più senza che ciò crei problemi clinici.

Una delle forme morbose più gravi, sotto questo aspetto, è la glomerulosclerosi segmentale focale a genesi ignota (Leumann *et al.*, 1980). La recidiva è comune nei pazienti giovani e in quelli in cui l'insufficienza renale si è instaurata rapidamente; in questi casi, ca. il 20% degli allotrapianti risulta coinvolto, tuttavia con perdita del rene in un numero di casi molto più basso. La recidiva sembra più frequente nei trapianti prelevati da donatori viventi, e forse in caso di aploidentità. In tali casi può osservarsi proteinuria fin dal momento in cui il sangue del paziente comincia a fluire attraverso il rene trapiantato.

In generale, il rischio di recidiva della glomerulonefrite non dovrebbe far escludere il trapianto da cadavere, ma dovrebbe far considerare con prudenza l'eventualità di un trapianto da donatore vivo. La sola eccezione a questo criterio è la malattia anti-MBG con anticorpi circolanti come sopra menzionato. C'è comunque da augurarsi che il trapianto renale possa divenire presto tanto utilizzabile da permettere che la recidiva della nefrite possa costituire un problema reale in tempi lunghi.

Cfr. Cameron e Turner, 1977.

PORPORA DI SCHÖNLEIN-HENOCH

La porpora di Schönlein-Henoch (v. anche: SCHOENLEIN-HENOCH, MALATTIA DI) è una sindrome caratterizzata clinicamente da artrite, porpora e sintomi gastrointestinali; essa costituisce una delle forme più comuni di glomerulonefrite nei bambini, mentre sembra rara negli adulti. La sua incidenza varia notevolmente, e altrettanto variabile è quella della complicanza nefritica che oscilla dal 20 al 100% dei casi. Questa divergenza è probabilmente più apparente che reale in quanto dipende dalla diversità dei criteri con cui si giudica l'esistenza dell'impegno renale e si selezionano i malati da inviare ai centri specialistici. Una nefrite manifesta sembra essere più comune negli adulti rispetto ai bambini, sebbene sia possibile che tale disparità sia dovuta a una più accurata selezione.

Manifestazioni cliniche

La porpora di Schönlein-Henoch si osserva principalmente nei bambini tra i 5 e i 15 anni; essa è quasi ignota nei lattanti e rara sotto i 3 anni. L'età media dei pazienti con nefrite clinicamente evidente tende a essere leggermente superiore a quella dei soggetti senza impegno renale. Nella maggior parte delle casistiche il sesso maschile appare più colpito di quello femminile, con un rapporto maschi/femmine di 1,2-1,5 a 1. La malattia presenta marcata variabilità stagionale, evidente anche per i casi con nefrite associata, con un picco di frequenza tra novembre e gennaio nell'emisfero settentrionale.

L'esordio della malattia può essere preceduto da numerosissime circostanze, che, per questo motivo, sono state poi messe in rapporto causale con la malattia stessa. La più nota di queste è un'infezione respiratoria che forse è responsabile del picco di incidenza invernale. Inizialmente si riteneva che nella genesi della sindrome fosse coinvolta anche l'infezione streptococcica per l'alta frequenza con cui si riscontra positività del tasso antistreptolisinico nei bambini colpiti. Indagini successive, condotte in soggetti sani tra i 5 e i 10 anni di età, hanno dimostrato anche in questi ultimi un aumento del tasso, coincidente con quello

Fig. 22. Tipico *rash* cutaneo della porpora di Schönlein-Henoch. Talvolta il *rash* è molto meno localizzato e di difficile riconoscimento.

massimo riscontrato nei bambini affetti da porpora (Ayoub e Hoyer, 1969). Sono state poi implicate anche altre infezioni, compresa quella da *Mycoplasma*, *herpes zoster* e varicella, rosolia e morbillo. In alcuni casi, sia in bambini che in adulti, prima dell'esordio si osservano reazioni allergiche sia di tipo alimentare che farmacologico (Ackroyd, 1953), o punture di insetti. Talvolta l'episodio acuto è preceduto da eventi non specifici quali interventi chirurgici o somministrazione di farmaci o vaccini, non seguiti da reazioni allergiche evidenti e immediate.

Il paziente, che generalmente appare molto sofferente, esordisce con il classico (ed essenziale) *rash* (fig. 22). Questa manifestazione, che consegue a una tipica vasculite, è caratterizzata da chiazze purpuriche, in genere simmetriche, localizzate in particolari zone: per lo più quelle sottoposte a pressione. L'eruzione risulta più evidente agli arti inferiori, alle natiche e attorno ai malleoli, ma è di rilievo piuttosto comune anche ai gomiti. In alcuni pazienti, specialmente sotto i 5 anni, il *rash* può essere inizialmente di tipo eritematoso con scarse manifestazioni purpuriche, che, però, compaiono entro pochi giorni nelle stesse sedi delle lesioni eritematose; dopo la fase purpurica il *rash* svanisce lasciando chiazze di colorito brunastro. Nella porpora di Schönlein-Henoch è comune l'edema, anche in assenza di proteinuria, talvolta associato a riduzione delle sieroalbumine, altre volte no. L'edema può essere di entità sufficiente a distrarre l'attenzione dal meno evidente *rash*.

Nella maggior parte dei casi l'eruzione purpurica rimane un episodio isolato; tuttavia, in un ristretto numero di pazienti, possono osservarsi recidive, in genere entro i 6 mesi, occasionalmente per anni. Queste forme recidivanti si associano più comunemente a glomerulonefrite manifesta che può rendersi evidente per la prima volta con una delle recidive.

Altra manifestazione caratteristica della malattia sono le *artralgie* transitorie, per lo più localizzate alle ginocchia e alle caviglie, meno spesso ai polsi e alle piccole articolazioni delle mani, e che possono assumere un andamento migrante. Esse sono presenti in ca. i 2/3 di bambini con porpora di Schönlein-Henoch associata a nefrite, ma la loro incidenza non è diversa in assenza di questa ultima complicanza.

I *sintomi addominali* possono essere lievi e caratterizzati unicamente da dolore di tipo colico; d'altro canto, possono invece risultare intensi con diarrea ematica e profusa. La sintomatologia addominale è presente in ca. i 2/3 di tutti i bambini colpiti e nel 90% dei casi complicati con nefrite, dove assume spesso carattere di gravità. Nei bambini più grandi è frequente l'intussuscezione da grave porpora intestinale, come pure l'ileo. In presenza di manifestazioni addominali è comune il vomito. Di rilievo occasionale è, invece, la perforazione o la necrosi intestinale.

Altre manifestazioni sono legate a stravasi ematici in corrispondenza di lesioni arteritiche localizzate in varie parti del corpo. Tra queste ricordiamo emorragie sottocutanee, ai polpacci o ai testicoli, come pure soffusioni emorragiche periorbitarie e sottocongiuntivali, ed epistassi.

Digitized by Google

Occasionalmente si osserva una pancreatite acuta emorragica, una parotite oppure una porpora polmonare di gravità tale da simulare una sindrome di Goodpasture.

In pochi casi possono osservarsi, durante l'attacco acuto, manifestazioni convulsive forse legate ad arterite cerebrale, o più probabilmente come complicanza dell'edema e dell'ipertensione da nefrite. Occasionalmente è stato rilevato anche impegno miocardico.

Cfr Gairdner, 1948; Kobayashi *et al.*, 1977.

Patogenesi

La patogenesi della sindrome della porpora di Schönlein-Henoch e della nefrite a essa associata non è ancora chiara. Occasionalmente sono state riscontrate famiglie con più di un bambino colpito dalla malattia; questa mostra, poi, un'evidente associazione con l'antigene dell'istocompatibilità HLA-Bw35. La grande variabilità degli eventi scatenanti la malattia, mette in rilievo l'importanza dei fattori dell'ospite nella sua patogenesi. Sono stati descritti un certo numero di casi caratterizzati da deficienza ereditaria del secondo componente del complemento.

In corso di malattia in fase attiva si è riscontrato aumento delle IgA sieriche e presenza di IgA in complessi immuni circolanti e in crioglobuline, come pure all'interno dei glomeruli in sede mesangiale, anche quando questi appaiono normali al microscopio ottico. Similmente depositi vascolari di IgA sono presenti in corrispondenza delle lesioni cutanee e anche in altre zone clinicamente normali. Tutte queste osservazioni fanno ritenere presente in questi pazienti una qualche anormalità del sistema IgA con formazione e immissione in circolo di complessi IgA e conseguente deposizione renale.

Si è ipotizzato che, sia in pazienti con n. primitiva a IgA (v. sopra) che in quelli con porpora di Schönlein-Henoch, sia presente un difetto dell'attività dei linfociti T IgA-soppressori, geneticamente determinato. In aggiunta, in ambedue i gruppi di pazienti, e spesso anche nei loro familiari, è stato riscontrato nel sangue periferico un aumento dei linfociti con IgA di superficie: ciò fa ipotizzare l'esistenza di un difetto genetico.

Normalmente le IgA agiscono esclusivamente come anticorpi di superficie a protezione delle mucose. Ciò fa ritenere che l'anomalia primitiva della porpora di Schönlein-Henoch sia costituita da una difettosa manipolazione di qualche antigene a presentazione sulle mucose, e ciò in accordo con l'associazione della sindrome con infezione respiratoria, allergie alimentari e d'altro genere. Normalmente un antigene pervenuto all'intestino dopo coniugazione con IgA viene portato al fegato; la cirrosi è infatti una delle condizioni caratterizzate da un evidente accumulo di IgA nel glomerulo, come abbiamo già riferito. Ciò fa sollevare la questione dei rapporti tra porpora di Schönlein-Henoch e n. idiopatica a IgA, di cui si è parlato sopra (v. col. 135).

Esistono, infatti, molte similitudini cliniche e immunologiche tra queste due condizioni, mentre la differenza principale consiste nel fatto che nella malattia di Berger non compaiono *rashes*, artralgie o dolori addominali. Saltuariamente, però, nei pazienti con n. a IgA, oltre all'ematuria, si possono osservare febbre, linfadenopatia, dolore lombare e *rashes* maculari migranti. Questa condizione, inoltre, è anch'essa più comune in bambini e adolescenti di sesso maschile ed è caratterizzata da aumento persistente delle IgA sieriche. Più importante ancora è l'osservazione che, malgrado l'assenza di porpora, i vasi cutanei mostrano depositi di IgA, simili a quelli riscontrabili in tratti cutanei apparentemente indenni nella sindrome di Schönlein-Henoch; va rilevato, però, che la specificità di tale reperto è stata di recente messa in discussione. Alcune indagini fanno ritenere che le IgA nel rene possano persistere a lungo dopo che la malattia si è spenta, e che queste immunoglobuline possano essere presenti in questi reni senza evidente nefrite.

I depositi di IgA e la nefrite possono recidivare nel rene trapiantato di pazienti affetti da n. a IgA e da porpora di Schönlein-Henoch; e, per ciò che riguarda questi ultimi, indipendentemente dalla presenza di porpora. In ambedue le condizioni possono, poi, non esserci segni clinici di nefrite nel rene trapiantato malgrado la presenza di IgA. Queste osservazioni fanno sollevare l'ipotesi che le infezioni o le allergie apparentemente causali, in realtà agiscano come fattori scatenanti aspecifici in soggetti, non solo predisposti geneticamente, ma che forse già presentano complessi IgA circolanti e IgA depositate nel rene e nella cute.

Cfr. Habib e Cameron, 1982; Cameron, 1979.

Nefrite della porpora di Schönlein-Henoch

Aspetti clinici

La nefrite può costituire un evento clinicamente evidente, oppure venire scoperta solo con l'esame delle urine. Da un punto di vista clinico, si può affermare che il 20-30% dei bambini affetti da porpora di Schönlein-Henoch soffre di nefrite di entità tale da richiedere l'intervento medico (Sterky e Thilen, 1960). La complicanza diviene comunemente manifesta entro le primissime settimane dall'esordio della porpora; oppure può risultare già presente al primo esame, talvolta prima ancora che la porpora sia comparsa. I rapporti con le recidive sono già stati discussi: giova ricordare che, in questi casi, la nefrite può comparire anche 2 anni dopo il primo episodio.

Le manifestazioni cliniche della nefrite abbracciano tutto il quadro sindromico delle glomerulonefriti. L'esordio più comune è un'ematuria asintomatica, frequentemente accompagnata a proteinuria di lieve entità. Questa modalità sarebbe verosimilmente molto più comune se si facesse riferimento a una casistica meno selezionata. Nelle urine sono presenti cilindri eritrocitari, leucocitari e, nei casi più gravi, granulosi. Successivamente, in ordine di frequenza, si osserva un quadro clinico misto di sindrome nefritica e nefrosica in ca. 1/4 dei casi. In questi bambini l'ematuria è comunemente profusa, visibile macroscopicamente, accompagnata a proteinuria con edema marcato; meno frequente è l'ipertensione. Meno comunemente ancora, il quadro clinico è caratterizzato da ematuria macroscopica isolata senza proteinuria, oppure da una sindrome nefrosica senza ematuria visibile, sebbene, poi, questa risulti pressoché invariabilmente presente all'esame chimico e microscopico delle urine. È comune arrivare a uno stato uremico lieve, ma solo raramente la malattia assume un decorso rapido con uremia grave e progressiva tale da richiedere dialisi.

Cfr. Levy *et al.*, 1979.

Istopatologia e immunopatologia

L'esame nefrobioptico, in casistiche non selezionate, mostra, al *microscopio ottico*, una vasta gamma di quadri istologici. In un terzo-metà dei casi pediatrici, i glomeruli appaiono sostanzialmente normali, ma con lesioni focali e segmentali sovrapposte (fig. 23). Queste lesioni sono costituite da proliferazione cellulare che impegna solo un segmento di qualche glomerulo; oppure, occasionalmente, da necrosi segmentaria della matassa. Frequentemente si osserva infiltrazione cellulare dello spazio di Bowman con formazione di semilune epiteliali. Queste ultime, nella porpora di Schönlein-Henoch, sono comu-

Digitized by Google

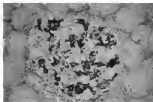
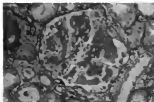



Fig. 23. Nefrite di Schönlein-Henoch. *A sinistra*: lesione segmentale focale, in altri a destra, circondata da una piccola semiluna. Il mesangio è in genere espanso; sono visibili depositi subendoteliali nella parte alta del glomerulo e depositi mesangiali diffusi di IgA. *A destra*: preparato trattato con siero anti-IgA coniugato con immunoperossidasi; i depositi di IgA sono meglio evidenziabili con questa tecnica. (*Osservazioni D. R. Turner*).

nemente piccole e più spesso sovrapposte a un segmento glomerulare colpito.

Nei rimanenti casi si osserva costantemente un'espansione e un'ipercellularità della regione mesangiale, talvolta marcata. L'ipercellularità è probabilmente secondaria, sia a proliferazione *in situ* di cellule mesangiali, sia a invasione da parte di altri elementi cellulari. Anche in questo caso, oltre a tale quadro di proliferazione mesangiale, si possono osservare lesioni glomerulari focali e segmentali sovrapposte. In questa varietà proliferativa i segmenti colpiti, e quindi le semilune, tendono a essere più grandi e, queste ultime, occasionalmente circonferenziali.

In una minoranza di casi si rilevano lesioni molto più gravi, con proliferazione e formazione diffusa di semilune. Comunque, nella maggior parte delle nefrobiopsie praticate nei bambini affetti da porpora di Schönlein-Henoch, è possibile rilevare un certo numero di semilune. La gravità del quadro dipende, invece, dal numero e dalle dimensioni di tali lesioni.

In pochi casi l'aspetto istologico è simile a quello della glomerulonefrite mesangiocapillare (o membranoproliferativa) con le caratteristiche alterazioni della parete capillare ed espansione e proliferazione mesangiale.

Col *microscopio elettronico* è possibile identificare regolarmente depositi immuni all'interno del mesangio e, nei casi più gravi, anche nello spazio subendoteliale. I depositi, inoltre, possono riscontrarsi anche al di fuori della membrana basale, in sede subepiteliale. Raramente si osservano picchi, simili a quelli della n. membranosa idiopatica o della nefrite luposa.

Con l'*immunofluorescenza* è possibile rilevare marcata predominanza di IgA in associazione a fibrina, che, in questa forma morbosa, è più comune rispetto a tutte le altre forme nefritiche (ca. 2/3). Le IgA si osservano più spesso nel mesangio, ma possono occupare anche le pareti capillari, come pure i depositi visibili al microscopio elettronico. In pochi casi, la loro localizzazione può essere principalmente periferica, in sede endomembranosa. Il frammento secretorio delle IgA, tuttavia, non è riconoscibile. Comune, invece, è il rilievo di IgG, C3 e IgM mentre il C1q e il C4 sono quasi invariabilmente assenti; la properdina è invece visibile assieme al C3.

Cfr. Habib *et al.*, 1977.

Correlazioni clinicopatologiche

Al momento della biopsia, la gravità delle alterazioni glomerulari riflette normalmente il quadro clinico. In quei casi che istologicamente mostrano solo scarsi o nessun segno di proliferazione, il quadro clinico è comunemente modesto, a meno che non siano presenti lesioni segmentali a carico di più della metà dei glomeruli. Il dato clinico più comune, in questi pazienti, è una proteinuria asintomatica accompagnata a ematuria microscopica. Tuttavia, in pochi casi con lesioni a semilune segmentarie diffuse a più della metà dei glomeruli, il quadro clinico è più grave, con sindrome nefrosica e insufficienza renale. In sintesi, maggiore è la percentuale di glomeruli colpiti da lesioni segmentarie e semilune, più grave è la sintomatologia; inoltre, a parità di semilune, maggiore è l'impegno clinico in quei bambini in cui l'aspetto istologico di base è costituito da una glomerulonefrite proliferativa, rispetto a quelli in cui il resto del glomerulo appare relativamente normale.

Cfr. Meadow *et al.*, 1972.

Decorso e prognosi

La prognosi della porpora di Schönlein-Henoch senza nefrite clinica è eccellente. Questa complicanza costituisce, infatti, la causa principale di morbilità e mortalità in questi pazienti, a parte, ovviamente, i problemi occasionali creati dall'intussuscezione o da altre complicanze gastrointestinali. Tuttavia, anche in questo caso, rispetto a molte altre forme di glomerulonefrite, sia nell'infanzia che nell'età adulta, la prognosi è relativamente buona. Dopo ca. 2 anni, infatti, la metà dei bambini, in media, va incontro a remissione completa; mentre, in 1/3 dei casi persistono anomalie urinarie con funzione renale normale.

Pochi pazienti, forse il 3%, esitano immediatamente in insufficienza renale: in questi soggetti l'esame bioptico mostra presenza di semilune a carico di quasi tutti i glomeruli e malattia endocapillare diffusa.

In non più del 10% dei casi si osserva proteinuria profusa persistente con ridotta funzione renale. Dopo 10 anni ca. la maggior parte di quei bambini che a 2 anni dall'esordio della malattia, ancora presentavano anomalie urinarie, ma con funzione renale normale, vanno incontro a remissione, mentre solo una quota di quelli con ridotta funzionalità, forse il 10-15%, esitano in insufficienza renale.

È presente anche una qualche correlazione tra quadro clinico e decorso. In generale, i pazienti con anomalie urinarie asintomatiche hanno un decorso buono, mentre quelli con sindrome nefrosica, specie se associata a insufficienza renale, hanno decorso sfavorevole: esistono tuttavia eccezioni a questa regola in ambedue i sensi.

La miglior guida al giudizio prognostico sono i dati clinici combinati a quelli bioptici. Quei casi senza proliferazione glomerulare diffusa, e con meno del 50% dei glomeruli colpiti da lesioni segmentarie o semilune, hanno quasi tutti un decorso ottimo, mentre quelli con più diffusa produzione di semilune, in generale hanno un esito sfavorevole. In caso di glomerulonefrite proliferativa diffusa, solo la metà dei casi con meno del 50% dei glomeruli colpiti da lesioni *segmentarie* va incontro a guarigione, mentre nel rimanente persistono segni di malattia. Nei casi in cui più del 50% dei glomeruli presenta lesioni segmentarie, l'evoluzione è molto meno favorevole, mentre in quei pazienti con un impegno glomerulare su-

Digitized by Google

periore all'80%, l'esito è comunemente l'insufficienza renale. Tuttavia, sporadicamente, anche un bambino più grande con sindrome nefrosica all'esordio, insufficienza renale e semilune di dimensioni elevate e diffuse all'esame bioptico, può andare incontro a guarigione.

Alcuni pazienti con glomerulonefrite apparentemente guarita possono manifestare, 10-20 anni dopo, grave ipertensione. Per questo motivo tutti i pazienti con porpora di Schönlein-Henoch e nefrite debbono far controllare la loro pressione arteriosa ogni anno, indefinitamente. Cfr. Counahan *et al.*, 1977; Mota-Hernandez *et al.*, 1975.

Indagini immunologiche

Nella maggioranza dei pazienti in fase acuta si osserva un aumento delle IgA nel siero, che si normalizzano nelle fasi successive della malattia (Trygstad e Stiehm, 1971). Ciò contrasta con la n. idiopatica a IgA in cui la concentrazione di queste immunoglobuline rimane elevata per mesi o anni. In fase acuta si osserva anche un aumento delle IgM mentre le IgG rimangono normali, o si riducono in caso di sindrome nefrosica. Non esiste, tuttavia, alcuna correlazione tra entità dell'aumento iniziale delle IgA o IgM, né della loro persistenza, e la gravità o l'esito della malattia renale.

La concentrazione dei singoli componenti del complemento è comunemente normale, mentre depresso può apparire il complemento emolitico totale; in pochi casi è stata segnalata riduzione del C1q.

Nella maggior parte dei pazienti con porpora di Schönlein-Henoch è presente aumento dei prodotti catabolici di C3 (C3b) e riduzione della concentrazione della properdina in tutte le fasi di malattia (Garcia-Fuentes *et al.*, 1978). Quest'ultimo dato, assieme al mancato rilievo dei primi componenti del complemento e alla normalità della loro concentrazione nel siero, fa ritenere che il C3 sia attivato, nella porpora di Schönlein-Henoch, principalmente attraverso la via alternativa.

Nella maggior parte dei casi è poi possibile rinvenire crioglobuline contenenti IgA, che scompaiono quando la malattia e la nefrite guariscono (Garcia-Fuentes *et al.*, 1977), e persistono nei casi con malattia cronica. In accordo con tutto ciò, è possibile riscontrare nel siero di tutti i pazienti con porpora di Schönlein-Henoch complessi immuni contenenti IgA, anche in assenza di segni di nefrite (Kauffmann *et al.*, 1980).

Nei casi con nefrite evidente, è possibile isolare complessi contenenti sia IgG che IgA (Levinsky *et al.*, 1979).

Porpora di Schönlein-Henoch nell'adulto

La discussione sulla porpora di Schönlein-Henoch, complicata da nefrite, nell'adulto è resa difficile dal fatto che la vecchia letteratura sull'argomento non distingue con sufficiente cura tra questa condizione morbosa, poliarterite microscopica, crioglobulinemia mista e altre arteriti, talora nemmeno con le tecniche disponibili al momento in cui veniva scritto l'articolo. Tuttavia è ben documentata la comparsa di porpora di Schönlein-Henoch persino verso i 90 anni.

Le manifestazioni cliniche sono le stesse dei bambini, anche se sembrano più frequenti il rilievo di precedente assunzione di farmaci e la comparsa di artralgie gravi (80% dei casi); meno comuni appaiono, invece, i segni e i sintomi addominali (35% dei casi). Le lesioni cutanee si ulcerano frequentemente, specie nel soggetto anziano. Anche nell'adulto possono osservarsi forme cliniche recidivanti o addirittura persistenti, in cui è più frequente, come nei bambini, la complicanza nefritica. È stata segnalata un'interessante associazione con il carcinoma bronchiale.

Gli aspetti istologici della glomerulonefrite non differiscono da quelli osservabili nei bambini (Brun *et al.*, 1971). Per quanto riguarda il giudizio prognostico, molti sforzi sono stati fatti per stabilire se negli adulti questo sia uguale o peggiore rispetto ai bambini. Se si escludono le forme con arterite di altro genere (in particolare poliarterite microscopica), da un'analisi di 7 casi personali e dalla letteratura disponibile sull'argomento, si può ragionevolmente concludere che la prognosi nell'adulto è di poco diversa da quella nel bambino. Va ovviamente considerato che, stante l'età più avanzata di questi pazienti, sono più comuni i decessi per altre cause non correlate alla porpora. Cfr. Cameron, 1979.

Trattamento della nefrite della porpora di Schönlein-Henoch

Nessun trattamento si è dimostrato realmente efficace nella nefrite della porpora di Schönlein-Henoch. Sebbene i corticosteroidi siano apparsi in grado di alleviare rapidamente le artralgie, lo stesso risultato lo si può ottenere con i comuni analgesici: non ci sono prove che gli steroidi possano influenzare i sintomi gastrointestinali in fase acuta, né l'esito della malattia renale a lungo termine.

Similmente, gli immunosoppressori, quali l'azatioprina, la ciclofosfamide e il clorambucile non sembrano modificare la prognosi ultima nei casi gravi. Tuttavia è in corso un'indagine clinica controllata con la ciclofosfamide nei bambini, organizzata dall'International Study of Kidney Disease in Childhood.

Stante il frequente rilievo di segni istologici di deposizione di fibrina, sono stati impiegati, in questa forma morbosa, anche anticoagulanti, associati o meno a immunosoppressori. Sono ancora troppo pochi i casi così trattati per poterne ricavare giudizi. Comunque sono stati segnalati sia risultati apparentemente eccellenti che insuccessi totali, in forme gravi con diffusa formazione di semilune, a seguito dell'associazione di prednisone, azatioprina, dipiridamolo ed eparina, seguita, dopo diversi mesi, da warfarin.

Probabilmente, a tutt'oggi, vivono nel mondo più di 100 pazienti con nefrite da porpora di Schönlein-Henoch esitata in insufficienza renale e successivamente sottoposti a trapianto: solo in tre casi è stata segnalata recidiva della malattia a livello clinico: in due bambini e in un adulto. Tutti e tre i pazienti sono stati tenuti in dialisi per un periodo di tempo relativamente breve e nel soggetto adulto la ricomparsa della malattia nel rene trapiantato ha coinciso con la recidiva della porpora. In tutti e tre i casi il ripresentarsi della nefrite ha comportato distruzione del rene trapiantato. Tuttavia è stato dimostrato che le IgA possono ricomparire nel rene trapiantato in soggetti affetti da porpora di Schönlein-Henoch senza che ciò comporti nefrite, e con conservazione della funzione del rene stesso; quanto sia comune questa recidiva subclinica non è ancora chiaro.

POLIARTERITE (VASCULITE) E GLOMERULONEFRITE

A differenza della porpora di Schönlein-Henoch, che è una condizione morbosa comune, la poliarterite è un'affezione particolarmente rara, che si presenta con una straordinaria varietà di manifestazioni cliniche e di modalità di impegno organico. Per questo motivo, la classifi-

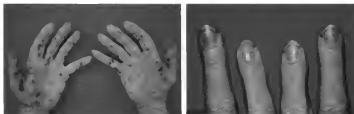



Fig. 24. Vasculite cutanea. *A sinistra:* lesioni cutanee vasculitiche diffuse in un uomo con glomerulonefrite segmentale focale, successivamente guarito. *A destra:* lesioni modeste del letto ungueale in una donna affetta da vasculite con glomerulonefrite grave a semilune e diffuso impegno organico. La paziente è deceduta.

cazione dei vari tipi di poliarterite è complessa e oggetto di moltissime discussioni. Infatti la forma classica della poliarterite nodosa, descritta da Kussmaul e Mayer nel 1866, rappresenta solo un aspetto clinico di un gruppo di condizioni morbose che è bene denominare più generalmente *vasculiti* onde meglio sottolineare la diversità delle condizioni comprese sotto questo titolo.

Le varie forme di vasculite si possono presentare con quadri clinici diversi per l'impegno di *vasi di dimensioni e sede differenti.* Malgrado sulla base di questi due criteri sia possibile un'ampia suddivisione in categorie di queste affezioni morbose, nessuna classificazione può ancora essere considerata soddisfacente, quasi certamente perché si ha a che fare con un *continuum* morboso anziché con una serie di condizioni distinte. Tutte le classificazioni proposte tendono, infatti, a essere o talmente semplici e ampie da risultare quasi inutili per le numerose sovrapposizioni, oppure così complesse e dettagliate che ogni paziente viene a costituire di per sé una categoria morbosa.

Tuttavia, oltre che in base alle dimensioni predominanti del vaso colpito, è possibile suddividere le vasculiti anche in base alla natura degli *eventi precipitanti.* Se, nella maggior parte dei pazienti, questi sono sconosciuti, tuttavia in alcuni casi si può rilevare una precisa associazione con processi infettivi e con un'esposizione a farmaci. Infine, un altro aspetto classificativo importante è se l'*episodio* clinico è *singolo,* per cui il danno e la successiva cicatrizzazione risultano l'espressione di uno stato morboso relativamente recente, oppure se si ha a che fare con un *processo morboso persistente,* che probabilmente richiederà un trattamento prolungato. Sorprendentemente non si è osservata alcuna correlazione diretta tra esposizione singola a un determinato agente e tipo di malattia; in alcuni casi, infatti, a un'unica esposizione può far seguito una malattia cronica.

Le vasculiti che impegnano il rene costituiscono un complesso piuttosto differente da tutte le altre forme prese assieme. Infatti l'impegno renale è spesso l'elemento predominante, tanto che, a livello clinico, non sempre è presente il quadro della malattia multisistemica. In alcuni pazienti, le manifestazioni renali sono le uniche evidenti, anche se con una ricerca diligente è possibile rilevare i segni della vasculite nel letto ungueale, nei polpastrelli (fig. 24) o nel fondo dell'occhio. In altri pazienti, invece, anche l'esame più accurato non è in grado di dimostrare impegno di altri organi malgrado l'anamnesi, la leucometria, i reperti immunologici e la VES facciano sospettare un'arterite.

Infine, in alcuni casi, la vera natura della malattia risulterà chiara solo successivamente nel corso dell'evoluzione morbosa oppure all'esame autoptico. Da questo punto di vista va sottolineato che l'assenza di segni di vasculite in un campione nefrobioptico non permette di escludere con sicurezza una poliarterite. Infatti, nel corso di questa condizione morbosa, anche in presenza di una glomerulonefrite evidente, è piuttosto raro osservare segni di vasculite nei vasi inclusi nelle comuni biopsie, forse perché, nella maggior parte dei casi questi non sono del calibro di quelli coinvolti dalla malattia.

Patogenesi dell'arterite

La genesi immunologica della maggior parte delle vasculiti non è stata ancora accertata al di là di ogni ragionevole dubbio, come pure elusive rimangono le modalità con cui il danno immunitario si traduce in manifestazioni cliniche.

Si è tentato di estrapolare le osservazioni di quei pochi casi in cui è palese l'immunogeno lesivo, al gruppo più numeroso di casi in cui ciò non avviene. In alcuni pazienti, in particolare in quelli con malattia associata a virus dell'epatite B, è stato possibile identificare il virus e il suo anticorpo specifico in complessi immuni e in crioprecipitati presenti in circolo e nelle lesioni vascolari. Nelle vasculiti è frequente il rilievo di ipocomplementemia, di autoanticorpi (in particolare fattori reumatoidi antiglobulinici) e di aumento della concentrazione di IgG e IgM nel siero. La ricerca di complessi immuni, sia con tecniche di fissazione del complemento che di altro genere, dà quasi sempre risultati positivi in corso di malattia attiva. Si è quindi supposto che le vasculiti conseguano alla localizzazione di complessi immuni entro le pareti dei vasi colpiti, con conseguente infiammazione per attivazione del complemento, del sistema kininico e coagulativo. Questa ipotesi trova conforto in esperimenti su animali, ad es., la malattia da somministrazione unica di SAB nel coniglio, in cui è evidenziabile una vasculite diffusa acuta, che si manifesta durante la fase di immunoeliminazione della proteina estranea.

Nella genesi di questa vasculite risulta poi particolarmente importante l'induzione di un'aumentata permeabilità per interazione piastrine-leucociti (PAF-basofili), tanto che la vasculite stessa è prevenibile con la somministrazione di agenti che bloccano l'azione delle amine vasoattive di origine piastrinica.

Secondo questa ipotesi, quindi, le vasculiti costituiscono parte di uno spettro di condizioni morbose secondarie a deposizione tessutale di complessi immuni: nel senso che il tipo di complessi e la loro localizzazione determinano l'aspetto della vasculite stessa, come pure la comparsa o meno della glomerulonefrite. Ciò significa anche che l'associazione tra vasculite e glomerulonefrite dovrebbe verificarsi solo quando compaiono assieme in circolo più tipi di complessi immuni capaci di indurre ambedue le lesioni.

Malgrado questa ipotesi sia suggestiva, esistono diversi motivi, cui si è già accennato, per non accettare l'idea che tutte le glomerulonefriti conseguano al depositarsi di complessi immuni circolanti già formati: queste argomentazioni sono egualmente valide per le vasculiti. In particolare, sembra ormai accertata l'importanza della reazione cellulomediata nel determinare il tipo di lesione vasculitica; ciò è confortato, a livello istopatologico, dalla formazione di granulomi perivascolari osservabili in alcune di queste forme. Con che modalità questo tipo di reazione operi, può essere estrapolato da altri modelli di lesione immunitaria

Digitized by Google

cellulomediata, anche se le modalità stesse rimangono speculative nei dettagli.

Una ragione per attribuire un'importanza primaria, anziché secondaria, alle lesioni cellulomediate, cioè attraverso elementi mononucleati specificamente sensibilizzati, è la frequente assenza di sostanze immunoreattive quali immunoglobuline o complemento nella sede della lesione vasculitica; fatto, questo, che contrasta con i reperti della glomerulonefrite. Tuttavia va considerato che la presenza di tali fattori immunitari, può essere solo transitoria e che l'azione lesiva dei processi coagulativi (con formazione di fibrina) e delle piastrine può essere più importante di quella mediata dal meccanismo granulociti-complemento. È anche necessario, però, sottolineare che è possibile che i complessi immuni costituiscano solo un epifenomeno nel corso di un processo immunitario e che forse la loro azione si limita ad amplificare una lesione già avviata con meccanismo cellulare, a seguito della loro localizzazione nella sede della lesione. Queste speculazioni non sono solo accademiche se si considera come possono influenzare l'impostazione terapeutica.

Tuttavia, comunque sia mediata la lesione, sembra ormai accertato, da studi condotti in pazienti con vasculite associata a epatite di tipo B, che in risposta a un singolo immunogeno possono osservarsi tutte le variazioni cliniche possibili tra una malattia acuta, pericolosa per la vita, con guarigione, una malattia acuta cronicizzata e una malattia cronica recidivante *ab initio*. Questa variabilità è probabilmente dovuta a diversità nella dose immunizzante e nella durata dell'immunizzazione stessa, ma, per la maggior parte, è legata anche alla risposta dell'ospite a questo stimolo. È stata segnalata un'associazione significativa tra granulomatosi di Wegener e l'HLA-B8; tuttavia, a tutt'oggi, non sono stati riscontrati altri fattori riferibili a ereditarietà.

Cfr. Fauci *et al.*, 1978.

Classificazione delle vasculiti

Non esiste una classificazione soddisfacente delle vasculiti in grado di abbracciare tutti i reperti clinici, i dati anatomopatologici e immunologici, né è probabile che essa possa essere costruita finché non si conoscerà meglio la natura e la patogenesi della malattia. Per questo motivo, ogni classificazione va ritenuta temporanea e giudicata solo sulla base della sua chiarezza e utilità pratica. Discuteremo ora il tentativo di classificazione illustrato nella tab. XVI.

Il termine *poliarterite nodosa*, coniato da Kussmaul e Maier, andrebbe usato solo per indicare la classica malattia descritta da questi AA. Va rilevato, però, che attualmente nemmeno questa dizione risulta più appropriata, poiché le lesioni nodulari e gli aneurismi sottocutanei sono divenuti rari (forse perché i pazienti vengono riconosciuti più precocemente).

Fauci *et al.*, (1978) condannano l'estensione del termine poliarterite dalla classica malattia di Kussmaul e Maier al granuloma allergico (v. sotto), descritto da Churg e Strauss nel 1951, e a condizioni simili, ma che non rientrano esattamente in nessuna di queste due categorie (*overlap syndrome*: sindromi da sovrapposizione).

Gli aspetti caratteristici della *forma classica* sono, infatti, impegno multisistemico, spesso sequenziale nell'arco di lunghi periodi di tempo, con necrosi di arterie di piccole e medie dimensioni, ma senza formazione di granulomi o impegno di capillari o venule. Manifestazioni cliniche comuni sono: artralgie, mononeuriti multiple, ulcere gastrointestinali e infarto, mentre meno frequente è l'impegno cutaneo, a parte le lesioni nodulari, ora divenute rare. In questo gruppo di pazienti la nefrite è meno comune e il tipo più frequente d'impegno renale è l'infarto conseguente all'arterite dei vasi di grosse o medie dimensioni, presente in 2/3 dei casi.

Nei pazienti con cosiddetta *granulomatosi allergica*, è comune l'impegno polmonare, un'anamnesi di allergie e l'eosinofilia. In questo sottogruppo la vasculite è localizzata ai vasi più piccoli, compresi i capillari (spesso con formazione di granulomi), per cui la glomerulonefrite è più frequente.

La cosiddetta *sindrome da sovrapposizione* comprende pazienti che non rientrano agevolmente nei due gruppi sopra delineati; ciò fa ritenere che questi, in realtà, siano solo due aspetti clinici diversi della stessa condizione.

Entro il gruppo denominato poliarterite sono state praticate numerose suddivisioni sulla base della presenza o dell'assenza di singoli aspetti (ad es., impegno polmonare), ma ciò non si è dimostrato, in ultima analisi, utile ai fini della comprensione della malattia, sebbene possa risultare importante per alcuni aspetti terapeutici. Più interessante, invece, è l'identificazione di patogeni specifici: studi condotti in questo senso hanno però evidenziato che, in associazione a un singolo patogeno, si può osservare praticamente ogni varietà di poliarterite. È utile notare che in numerosi pazienti con crioglobulinemia «essenziale» è possibile riscontrare l'HB_sAg e il corrispettivo anticorpo nel crioprecipitato anche quando la sua ricerca nel siero è negativa.

L'*angioite da ipersensibilità* costituisce un secondo grosso gruppo di vasculiti. Questa forma si differenzia dalla poliarterite nodosa principalmente per il decorso clinico caratterizzato da un andamento acuto, per la possibilità di identificare l'antigene responsabile (spesso un farmaco) e per alcuni aspetti istopatologici delle lesioni vasali. La cute risulta particolarmente impegnata in questa forma con porpora diffusa; l'esordio è spesso acuto e i vasi colpiti sono di piccole dimensioni, per cui la glomerulonefrite è comune. Nei centri nefrologici è molto più frequente incontrare pazienti affetti da questa condizione morbosa (con concomitante glomerulonefrite) che casi di poliarterite nodosa classica.

Per questo gruppo di pazienti è stato impiegato anche il termine *poliarterite nodosa microscopica* (Davson *et al.*, 1948), dizione preferibile poiché è certo che, in risposta a un determinato immunogeno, è possibile osservare sia una poliarterite nodosa classica che una microscopica, e che le differenze istopatologiche sono più chiare nei libri che nei pazienti! L'ipotesi più comunemente avanzata è che le lesioni nella poliarterite microscopica siano localizzate principalmente alle venule postcapillari; come l'impegno glomerulare si accordi con questo rilievo però, non è chiaro. La principale differenza nei confronti della forma classica consiste nella presenza nel quadro istologico di globuli bianchi e di loro prodotti di degradazione (fenomeno della leucocitoclasi), donde il nome talora impiegato di *vasculite leucocitoclastica*: ciò, con tutta probabilità, è espressione più dell'acuzie del danno che di una diversità fondamentale della lesione rispetto a quella più cronica della granulomatosi allergica.

Risulta ormai sufficientemente chiaro che la suddivisione delle vasculiti in tali «varietà» si fonda più sugli aspetti superficiali del quadro clinico e istopatologico che non su fondamentali differenze patogenetiche. Esaminando, infatti, le manifestazioni cliniche e immunologiche e l'istopatologia di questi due gruppi, si rimane sempre più colpiti dalla possibilità di avere a che fare con i due poli estremi di uno stesso quadro morboso, il primo a insorgenza insidiosa, il secondo più acuto. L'utilità clinica di tale suddivisione è fondata principalmente sul giudizio prognostico, migliore nei pazienti con poliarterite micro-

Digitized by Google

TAB. XVI. VASCULITI ASSOCIATE A GLOMERULONEFRITI *

Tipo di vasculite	Sinonimi	Calibro dei vasi principalmente impegnati	% con glomerulonefriti	Principali caratteristiche	Eventi precipitanti	Decorso e prognosi senza trattamento (con nefrite)
Poliarterite: poliarterite classica (nodosa)	vasculite necrotizzante	arterie di medio e piccolo calibro	20	impegno viscerale	epatite B	comunemente a lenta e fatale progressione
granulomatosi allergica	granuloma tipo Churg-Strauss	vasi di medio e piccolo calibro e capillari	60	allergie, eosinofilia, impegno polmonare	allergeni specifici	—
Poliarterite microscopica: idiopatica, da farmaci, da infezioni	angioite da ipersensibilità; vasculite leucocitoclastica	vasi di piccolo calibro, capillari, comprese le venule	80	impegno cutaneo, artralgie, glomerulonefriti	streptococchi, otite, farmaci **	spesso acuto, talvolta remissioni spontanee
porpora di Schönlein-Henoch	porpora anafilattoide	vasi di piccolo calibro	50 (?)	impegno cutaneo, intestinale, artralgie	infezioni, allergie ai farmaci	comunemente acuto, in genere remissione
crioglobulinemia essenziale		vasi di piccolo calibro	20	impegno cutaneo, intestinale, artralgie	infezioni, allergie alimentari, epatite B	comunemente a lenta progressione
granuloma di Wegener		vasi di piccolo calibro, capillari, comprese le venule	85	granulomi respiratori, glomerulonefriti	?	quasi sempre fatale
policondrite recidivante		vasi di piccolo calibro, capillari, comprese le venule	2	flogosi della cartilagine non articolare	?	a lenta progressione, recidivante
lupus eritematoso sistemico		vasi di piccolo calibro, capillari, comprese le venule (sporadicamente vasi di calibro maggiore)	60	artralgia, *rash*, sierositi, nefriti	? virus C, sporadicamente farmaci	variabile, ma normalmente fatale
sindrome di Behçet		vasi di piccolo calibro, capillari, comprese le venule (sporadicamente vasi di calibro maggiore)	1	ulcerazioni orali e genitali	?	comunemente benigna

* V. testo. Sono elencate solo le forme di vasculite associate a glomerulonefriti.
** Sulfamidici, penicilline, propiltiouracile, penicillamina, farmaci antinfiammatori, etc. Spesso è difficile stabilire se è implicato o meno un farmaco.

Digitized by Google

scopica rispetto alla «poliarterite classica» nel suo insieme, e in termini di scelta terapeutica. Mentre è probabilmente poco utile dividere la poliarterite classica nei sottogruppi indicati nella tab. XVI, sembra clinicamente più proficuo distinguere, nel gruppo della «poliarterite microscopica», la porpora di Schönlein-Henoch, la poliarterite da farmaci e da immunogeni, la crioglobulinemia essenziale e le forme neoplastiche, poiché il decorso e la prognosi di ogni forma differiscono tra di loro.

È infine più giustificato separare il *granuloma di Wegener* (v. WEGENER, GRANULOMATOSI DI) (Wolff *et al.*, 1974) dalle altre forme di vasculite. In questa condizione morbosa si osservano lesioni granulomatose necrotizzanti delle vie aeree superiori e inferiori, con febbre, vasculite e necrosi focale generalizzata, artralgie, congiuntivite, e, nell'85%, dei casi impegno glomerulare.

In alcuni casi, la lesione appare clinicamente confinata al tratto respiratorio, e in pochissimi casi può assumere, localmente, un atteggiamento estremamente invasivo. Quest'ultima forma di granuloma della linea mediana a decorso letale (granuloma di Stewart), in realtà rappresenta solo una varietà di linfoma e, pur assomigliando notevolmente al granuloma di Wegener, costituisce una malattia neoplastica a sé stante.

I reperti immunologici della granulomatosi di Wegener sono simili a quelli della poliarterite con presenza in circolo di crioglobuline, complessi immuni e, frequentemente, fattori reumatoidi. Tuttavia, a differenza della poliarterite, l'ipertensione non è comune; è interessante rilevare che la concentrazione delle IgA nel siero può risultare elevata. Le similitudini tra granuloma di Wegener e granulomatosi allergica, varietà Churg-Strauss, sono particolarmente evidenti.

Nella *granulomatosi linfomatoide* il rene può apparire infiltrato da cellule granulomatose, ma non presenta glomerulonefrite. Quest'ultima non è presente nemmeno nelle arteriti gigantocellulari, cioè la *malattia di Takayasu* e l'*arterite temporale (craniale)*, sebbene, in questi casi, si possa avere un impegno dell'arteria renale.

Non sono chiari i rapporti tra vasculite e granuloma nella malattia di Wegener. Potrebbe trattarsi, da un certo punto di vista, di una vasculite generalizzata di tipo granulomatoso con formazione di granulomi più accentuata in alcune sedi: d'altro canto, il granuloma locale potrebbe costituire l'evento primario: la formazione di complessi immuni e la vasculite potrebbero rappresentare solo un'espressione della reazione sistemica alla malattia localizzata. Lo stesso problema sorge per la *policondrite recidivante*. Questa rara condizione morbosa è caratterizzata da infiammazione cartilaginea, comunemente in corrispondenza del naso o di un orecchio, occasionalmente della gabbia toracica. In alcuni casi compare anche arterite generalizzata e glomerulonefrite a semilune, talora grave.

Altre forme di vasculite, non associate comunemente a glomerulonefrite, sono: la *sindrome di Kawasaki* (sindrome linfonodale mucocutanea), la *malattia di Eale*, la *sindrome di Cogan* e la *vasculite cutanea ipocomplementemica*. La *sindrome di Behçet*, d'altro canto, solo raramente si associa a glomerulonefrite occasionalmente a semilune. In questa sindrome sono presenti in circolo, talora anche nel rene, complessi immuni contenenti IgA.

La vasculite in corso di *porpora di Schönlein-Henoch* è stata già trattata mentre quella associata al *lupus eritematoso sistemico* verrà discussa più avanti. È utile sottolineare in questa sede che, secondo la terminologia impiegata nella classificazione della tab. XVI, la porpora di Schönlein-Henoch e la crioglobulinemia essenziale sono tipiche angioiti da ipersensibilità di tipo allergico/leucocitoclastico, nel primo caso con depositi di IgA.

L'*artrite reumatoide* (v.) può associarsi, talora, a vasculite di tipo leucocitoclastico localizzata principalmente alla cute; il rene non è quasi mai compromesso: sporadicamente si possono però osservare casi affetti da vasculite più grave, simili alla poliarterite classica. Infine, nei pazienti con *linfoma, linfosarcoma, leucemia* o *mieloma*, può osservarsi una vasculite che impegna principalmente la cute e occasionalmente i grossi vasi. Comunemente il rene non viene compromesso, né è stata descritta glomerulonefrite.

Per la classificazione delle vasculiti, cfr. Zeek, 1952; Fauci *et al.*, 1978.

Quadro clinico

La poliarterite si manifesta tra i 15 e gli 80 anni di vita, in media verso i 50, ma è più comune nell'anziano. I bambini più grandi possono essere colpiti da glomerulonefrite, che, però, nella varietà infantile della malattia, non è stata mai segnalata (Ettlinger *et al.*, 1979). Nella casistica illustrata nella tab. XVII è stata osservata una lieve maggiore incidenza nel sesso maschile (rapporto maschi : femmine = 1,53 : 1); in questa tabella sono elencate le manifestazioni riscontrate in due recenti casistiche di pazienti affetti da poliarterite sia classica (compresa la granulomatosi allergica) che microscopica (vasculite da ipersensibilità). Da questa tabella si può rilevare direttamente che le manifestazioni renali sono uno dei reperti più comuni quando questi pazienti non vengono selezionati (ovviamente per quanto riguarda la presenza di malattia renale).

In molti casi la poliarterite è preceduta da prodromi costituiti da calo ponderale, febbre, malessere e astenia: la diagnosi può rimanere oscura finché non compaiono altri aspetti della malattia, in particolare più di uno. Come sopra menzionato i segni renali possono costituire la sola espressione manifesta di quella che è fondamentalmente una malattia sistemica, per cui, in ogni caso di glomerulonefrite idiopatica, specialmente con prodromi evidenti, insorgenza acuta di tipo nefritico e declino verso l'uremia, è sempre necessario prendere in considerazione la possibilità di una poliarterite.

L'impegno dei nervi periferici, sia come mononevrite isolata che come nevrite multipla, costituisce senz'altro la manifestazione singola più comune della malattia. Possono osservarsi anche paralisi dei nervi cranici, oppure il quadro clinico può esordire con un *ictus*. Le lesioni ner-

TAB. XVII. FREQUENZA DELLE DIVERSE MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA POLIARTERITE
(da Cohen *et al.*, 1980, e da Leib *et al.*, 1979)

	117 casi esaminati	%
Manifestazioni neurologiche	79	68
Anomalie urinarie:	75	64
solo ematuria	35	30
Uremia	35	30
Febbre	54	46
Ipertensione	49	42
Manifestazioni cutanee	49	42
Artralgie/artriti	44	38
Manifestazioni gastrointestinali	40	34
Manifestazioni polmonari	37	32
Infiltrato polmonare	11	10

Digitized by Google

vose periferiche hanno spesso un'evoluzione lenta e sono meno comuni nei casi con glomerulonefrite.

L'impegno cutaneo si manifesta, in genere, agli arti inferiori, ma può essere diffuso, ed è caratterizzato da svariate manifestazioni, dall'ulcerazione di una lesione purpurica a papule, bolle, *livedo reticularis* e noduli palpabili.

A carico dell'apparato digerente è comune l'emorragia gastrointestinale, talora catastrofica.

L'impegno polmonare risulta notevolmente variabile, dominante in alcuni casi, completamente assente in altri: proprio questo dato costituisce la base per l'ulteriore suddivisione della poliarterite classica in due sottogruppi. In caso di compromissione polmonare può verificarsi emottisi senza infiltrati parenchimali visibili all'esame radiografico. Un esame otorinolaringoiatrico accurato, integrato dallo studio radiologico dei seni paranasali, è sempre necessario per escludere il granuloma di Wegener. Va rilevato che una poliarterite può far seguito a un'otite media e associarsi a opacità dei seni, e che un'otite sierosa può costituire la prima manifestazione del granuloma di Wegener, e che senza segni istologici di granulomi gigantocellulari nel polmone o nelle vie aeree può essere impossibile distinguere questa forma dalla granulomatosi allergica di tipo Churg-Strauss; fortunatamente, la distinzione non ha alcun valore dal punto di vista terapeutico.

Nel corso di questa multiforme malattia possono osservarsi molte altre manifestazioni cliniche. Tuttavia, giova rilevare che malgrado possano essere presenti angiograficamente aneurismi del circolo epatico, i test di funzionalità di quest'organo risultano solo raramente alterati.

Glomerulonefrite in corso di vasculite

Quadro clinico

Ca. il 60-70% dei pazienti affetti da poliarterite o da vasculite allergica presenta anomalie urinarie, che, infatti, costituiscono una delle manifestazioni più comuni della malattia. L'esatta incidenza di questa complicanza dipende da come viene costituito il gruppo dei pazienti in studio: cioè, sarà maggiore se si includono più casi di poliarterite microscopica, minore se si considerano principalmente forme di poliarterite classica.

Il quadro clinico della malattia renale è quasi sempre costituito da ematuria con o senza uremia. Questa ematuria compare molto spesso isolata (tab. XVII), e in tal caso può essere anche espressione di un'arterite renale anziché di una glomerulonefrite. Quest'ultima si manifesta clinicamente più spesso con ematuria accompagnata a proteinuria di entità lieve e a un certo grado di disfunzione renale. La proteinuria è quasi sempre inferiore ai 2 g/24 h: la sindrome nefrosica è molto rara, sebbene sia stata osservata in pazienti con poliarterite da HBsAg, risultati poi portatori, oltre che di arterite, anche di n. membranosa o mesangiocapillare (Duffy *et al.*, 1976). Sotto questo aspetto la poliarterite si differenzia nettamente dal lupus eritematoso sistemico, in cui è frequente una nefrite proteinurica spesso accompagnata a sindrome nefrosica, mentre è molto rara una sindrome nefritica acuta. Anche la porpora di Schönlein-Henoch frequentemente si presenta con ematuria, associata o meno a modesta proteinuria.

Numerosi pazienti con glomerulonefrite vasculitica presentano un decorso morboso rapidamente progressivo, perfino con anuria acuta, molto più di ogni altra forma di glomerulonefrite. Può osservarsi ipertensione in alcuni casi, come conseguenza della vasculite, in molti altri nel quadro di una sindrome nefritica acuta conseguente a una glomerulonefrite grave. Sebbene nella granulomatosi di Wegener l'impegno renale a livello clinico sia molto comune, questo è in genere di lieve entità e l'iperazotemia meno comune rispetto alle altre forme di poliarterite (Wolff *et al.*, 1974; Horn *et al.*, 1974). Va tuttavia rilevato che le più recenti casistiche sono tutte composte da pazienti in cui è già stato iniziato un trattamento, e che le lesioni renali in corso di granuloma di Wegener sono particolarmente sensibili alla terapia. In questi pazienti l'ematuria è pressoché invariabile, l'uremia comune; ma, talvolta, è riscontrabile anche proteinuria diffusa.

Indagini di laboratorio

Non esistono indagini di laboratorio relativamente specifiche per la poliarterite; comune è il rilievo di «fattore reumatoide» a basso titolo (ca. nel 30% dei casi) e di ipocomplementemia. In moltissimi pazienti si ha positività di uno o più test per i complessi immuni (comprese le crioglobuline), specialmente in fase di malattia precoce e non ancora trattata. Nel 20% ca. dei casi sono presenti anche anticorpi antinucleari, non diretti, però, contro il DNA nativo a doppio filamento (v. sotto). Nel 90% dei pazienti la VES è aumentata e, nel 50%, è presente ipergammaglobulinemia, principalmente per aumento delle frazioni IgG e IgM. Questo dato consente la differenziazione della poliarterite dalla porpora di Schönlein-Henoch in cui l'aumento è principalmente a carico delle IgA.

Il quadro ematologico è di specificità variabile; è comune anemia lieve in assenza di uremia; in ca. 3/4 dei casi il numero dei globuli bianchi è aumentato in assenza di infezione. La frequenza dell'ipereosinofilia varia a seconda del tipo di pazienti studiati, essendo comune in quelli con impegno polmonare. In una recente statistica (Leib *et al.*, 1979) il numero degli eosinofili è risultato aumentato nel 48% dei casi raggiungendo valori di 34.000/µl in un paziente con valori medi di 2700/µl. L'assenza di eosinofilia o di leucocitosi vera non deve, però, far escludere la diagnosi di poliarterite. In questo contesto va ricordata l'azione dei corticosteroidi sul numero dei leucociti polimorfonucleati: con dosi di 50 mg di prednisone al giorno è comune una conta leucocitaria di 25.000 elementi per µl. Ugualmente non va dimenticata la possibilità di un'infezione occulta, specie in corso di trattamento con corticosteroidi a dosi elevate.

Il problema del rapporto tra epatite B e poliarterite è stato argomento di molte discussioni fin dalla sua prima segnalazione da parte di Gocke e coll., nel 1971. In casistiche nordamericane non selezionate l'incidenza di positività per l'HB_sAg oscilla tra il 15 e il 40%; tuttavia, in 24 pazienti osservati consecutivamente nel nostro Istituto, non si è avuto un solo caso di positività. È probabile che quest'ultima vari in rapporto all'incidenza dei portatori sani nella popolazione generale (particolarmente alta nel sud d'Italia e in Sardegna). Occasionalmente l'HB_sAg è riconoscibile con l'immunodiffusione in crioprecipitati di pazienti in cui la ricerca diretta è risultata negativa.

Il titolo antistreptolisinico può risultare occasionalmente elevato in pazienti senza segni clinici di infezione streptococcica. Ciò può essere espressione di una stimolazione policlonale non specifica dei linfociti B, oppure, in alcuni casi, testimoniare che la poliarterite è stata scatenata da un'infezione streptococcica.

Il problema dell'utilità diagnostica della biopsia d'organo (non renale!) necessita di breve commento. In generale, biopsie alla cieca di muscoli, cute o altri organi, sono prive di valore e possono provocare dolorose

Digitized by Google

emorragie. D'altro canto, l'esame bioptico di cute, muscoli e altre zone colpite può risultare di utilità insostituibile per porre la diagnosi di vasculite e per precisarne le caratteristiche istologiche.

In particolare, la difficile differenziazione tra porpora di Schönlein-Henoch e poliarterite microscopica può essere posta con una qualche certezza sulla base del tipo di immunoglobuline eventualmente depositate, per cui ogni frammento bioptico andrebbe manipolato lasciando sempre la possibilità di un esame all'immunofluorescenza.

Infine, per la diagnosi dei casi difficili di poliarterite viene consigliata l'angiografia splancnica. Sembra ormai certo che la comparsa di piccoli aneurismi a carico dell'albero vascolare renale, epatico e intestinale è un evento tardivo nel corso di ogni vasculite, in cui sono impegnati vasi di dimensioni medie. È quindi prevedibile la loro assenza nelle forme di poliarterite microscopica acuta e la loro presenza nelle forme classiche ad andamento cronico. Per questo motivo l'utilità diagnostica dei microaneurismi è modesta.

Istopatologia

La *poliarterite classica* è caratterizzata da flogosi acuta a carico dei vasi di medie dimensioni, in particolare di quelli lobulari e arciformi del rene (fig. 25). La parete può essere impegnata in parte o *in toto* con interruzione della lamina elastica e necrosi fibrinoide. Successivamente possono osservarsi piccoli aneurismi e la biopsia renale può rendersi responsabile di emorragie prolungate o addirittura di aneurismi a carico di vasi trapassati a tutto spessore dall'ago. Le lesioni glomerulari sono comunemente di tipo ischemico, con ripiegature e arricciamento della membrana basale glomerulare; si può anche osservare necrosi fibrinoide segmentale con depositi di fibrina e distruzione dell'architettura glomerulare di un segmento (fig. 26).

Le lesioni arteritiche in fase di cicatrizzazione assomigliano strettamente a quelle che si osservano nell'ipertensione idiopatica, tanto che quest'ultima può risultare, sul piano istologico, di difficile differenziazione dagli esiti cicatriziali di un'arterite, specie se, in precedenza, c'è stata una fase di ipertensione accelerata. Utile ai fini discriminatori è l'esame della lamina elastica interna, che, nell'ipertensione benigna, appare comunemente duplicata anziché interrotta; tuttavia un'interruzione di questa struttura può essere secondaria anche a ipertensione accelerata pregressa.

I reperti all'immunofluorescenza sono frequentemente del tutto negativi sia a carico dei vasi che dei glomeruli; talvolta è possibile evidenziare fibrina all'interno di ambedue le strutture.

Nelle *forme microscopiche della poliarterite* le lesioni, come, d'altronde, la stessa denominazione implica, sono più evidenti a carico delle arteriole afferenti e, in particolar modo, dei glomeruli. È presente un'infiltrazione diffusa di leucociti polimorfonucleati e monociti, frequente è il rilievo di detriti nucleari, assieme a necrosi fibrinoide attiva. Spesso in sintonia con l'esordio clinico acuto della condizione morbosa, tutte le lesioni renali appaiono nella stessa fase di attività, mentre, nella poliarterite classica, vecchia o nuova che sia, si osservano usualmente lesioni in stadi diversi nello stesso reperto bioptico.

All'immunofluorescenza si evidenziano scarsi depositi di IgG, IgM o complemento sia all'interno delle lesioni glomerulari segmentarie che dei vasi colpiti; tuttavia, il reperto più usuale è il rilievo di fibrina all'interno delle lesioni necrotiche segmentarie glomerulari.

Il quadro istologico della *granulomatosi di Wegener* è in genere simile (Horn *et al.*, 1974); tuttavia, in alcuni glomeruli, è possibile riscontrare «gibbosità» subepiteliali, che, all'immunofluorescenza, risultano costituite da IgG e C3. Queste formazioni sono osservabili anche nelle forme di poliarterite postinfettive, comprese quelle poststreptococciche.

In ogni forma di poliarterite, compreso il granuloma di Wegener, il quadro istologico renale può essere dominato dalla presenza di semilune, sia segmentarie che diffuse (Harrison *et al.*, 1964), con abbondanza di fibrina al loro interno, visibile sia al microscopio ottico che all'immunofluorescenza.

Cfr. Heptinstall, 1974.

Fig. 25. Arterite necrotica grave destruente di due rami di un vaso interlobare. (*Osservazione D. R. Turner*).

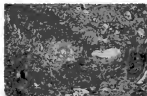
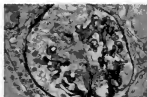



Fig. 26. Glomerulonefrite segmentale focale (fibrina colorata in rosso). Il resto del glomerulo appare ischemico e collassato. Con l'immunofluorescenza si dimostra solo fibrina. (*Osservazione D. R. Turner*).

Decorso, trattamento e prognosi

È da registrare che la prognosi della maggior parte delle forme di vasculite è molto migliorata a seguito dei nuovi metodi di trattamento; infatti nei pazienti con poliarterite di qualsiasi tipo, la *sola terapia di supporto* consentiva una sopravvivenza a 5 anni solo del 12% (tab. XVIII).

1. *Trattamento corticosteroideo.* – Il dato così scoraggiante sopra riferito è migliorato sensibilmente, salendo al 60% dopo l'introduzione del *trattamento corticosteroideo* (tab. XVIII). Che questo risultato non sia espressione solo di un miglioramento dei criteri generali di terapia, lo hanno dimostrato Leib *et al.* (1979), i quali hanno esaminato in un'indagine retrospettiva ottimamente condotta, due gruppi di pazienti trattati con soli corticosteroidi, la cui malattia era iniziata prima e dopo il 1965, senza rilevare tra loro alcuna differenza. Ovviamente, nei pazienti con poliarterite, più ancora che in quelli con lu-

TAB. XVIII. PROGNOSI DELLA POLIARTERITE

	% di sopravvivenza a 5 anni	
Solo terapia di sostegno	13	Rose, 1957
	13	Frohnert e Sheps, 1967
	12	Leib *et al.*, 1979
Corticosteroidi	62	MRC, 1966
	48	Frohnert e Sheps, 1967
	57	Sack *et al.*, 1978
	53	Leib *et al.*, 1979
	61	Cohen *et al.*, 1980
	miglioramento in	
Corticosteroidi e citotossici	casi 14/17	Fauci *et al.*, 1978
	» 11/15	Pirofsky e Bardana, 1977
	» 18/22*	Leib *et al.*, 1979
	» 6/14	Cohen *et al.*, 1980
	49/68 (72%)	

* Sopravvivenza a 5 anni: 80%.

pus, la prognosi, in caso di concomitante glomerulonefrite, si fonda più sull'impegno extrarenale che sulla glomerulonefrite stessa.

È impressione generale, anche se non ben documentata, che i pazienti vasculitici classificati su base clinica nel gruppo poliarterite classica rispondono meglio al trattamento corticosteroideo di quelli con poliarterite microscopica. Alcuni AA., addirittura, sostengono che questi farmaci agiscono ben poco in quest'ultima categoria di pazienti. Anche se pochi concordano con questa opinione estremistica, va rilevato che la disputa sull'utilità o meno del trattamento corticosteroideo nei pazienti con poliarterite microscopica non è superflua perché, nella maggioranza dei casi, la malattia, dopo un singolo episodio acuto, si risolve spontaneamente.

È possibile che i pazienti con vasculite complicata da glomerulonefrite vadano incontro a cronicizzazione della malattia con maggior facilità rispetto a quelli senza impegno glomerulare. La nostra esperienza certamente ci conferma che l'evoluzione in cronicità di questi pazienti è comuoe e che i corticosteroidi svolgono un'attività benefica in questo senso. Malgrado ciò, non si deve dimenticare che questi farmaci non modificano l'evoluzione della porpora di Schönlein-Henoch, condizione strettamente affine a queste vasculiti, e che la crioglobulinemia essenziale, anche se steroidosensibile, può lo stesso progredire malgrado la terapia con prednisone.

Un aspetto importante del trattamento corticosteroideo è quanto a lungo esso debba essere continuato. In alcuni pazienti la malattia si autoesaurisce e i farmaci possono venir interrotti con tutta sicurezza dopo diversi mesi. Tuttavia non esistono indici clinici che ci aiutino a porre questo tipo di giudizio (fatta eccezione per la considerazione generica che le malattie a esordio insidioso, per lo più, non si esauriscono, a differenza di quelle acute). L'unica via da seguire in questi casi è quella di ridurre gradualmente i corticosteroidi facendo attenzione ai segni clinici di recidiva, in particolare alla porpora. In alcuni pazienti è possibile «titolare» la dose di farmaci in grado di controllare la malattia e quella al di sotto della quale questa sicuramente ricompare.

Tradizionalmente si suole incominciare con dosi di prednisone superiori a 100 mg/*die* o più, da ridurre progressivamente fino a un dosaggio di mantenimento di 10-20 mg/*die*. Questo schema, ormai entrato nell'uso, non ha, in genere, alcuna giustificazione nei fatti ed è probabile che le elevate dosi iniziali non siano necessarie.

A differenza dei risultati, in genere positivi, ottenuti nei pazienti con poliarterite classica e microscopica, la prognosi, nel caso del granuloma di Wegener, è apparsa poco modificata dall'introduzione della terapia corticosteroidea. Nel 1958, Walton ha pubblicato un'indagine, spesso citata, su 56 pazienti trattati con misure che attualmente possiamo considerare solo di supporto, riscontrando una sopravvivenza a 1 anno solo del 18% e a 2 anni del 10%, con una sopravvivenza media di 5 mesi; altri lavori contemporanei confermano questa prognosi così scoraggiante. Il trattamento con corticosteroidi ha migliorato un poco la sopravvivenza media, portandola a 12,5 mesi (Hollander e Manning, 1967); tuttavia, anche con questi farmaci, la prognosi rimane infausta, per cui non sembra giustificato impiegare nei pazienti con granulomatosi di Wegener i soli corticosteroidi. In questi casi, il problema terapeutico più importante, è, infatti, stabilire se la terapia citotossica vada o meno associata a corticosteroidi.

2. *Terapia citotossica.* – Non sembrano sussistere dubbi che, per quanto riguarda la *granulomatosi di Wegener*, i farmaci di scelta siano quelli citotossici, in particolare la ciclofosfamide, che, malgrado i suoi effetti collaterali, sembra esser superiore all'azatioprina, peraltro anch'essa efficace (Fauci *et al.*, 1978). Al National Institute of Health negli U.S.A., sono stati trattati 47 pazienti affetti da questa forma morbosa principalmente con ciclofosfamide alla dose iniziale di 1-2 mg/kg/*die*, dose che è stata aumentata di 25 mg al giorno fino alla comparsa di remissione clinica o di effetti tossici. Nei casi con malattia e nefrite grave si sono impiegati dosaggi iniziali maggiori, di 4 mg/kg/*die*, ridotti poi successivamente in caso di risposta positiva. In quest'ultimo gruppo di pazienti con malattia grave, si è aggiunto anche prednisone alla dose iniziale di 60 mg/*die*, che, successivamente, è stato sospeso, in genere nell'arco di poche settimane o mesi, proseguendo con la sola ciclofosfamide. Di questi 47 pazienti, solo due non hanno risposto al trattamento, mentre altri due sono deceduti per complicanze infettive secondarie a leucopenia passata inosservata, mentre i pazienti erano sotto controllo in altri istituti. Con queste misure terapeutiche è stato quindi possibile ottenere una sopravvivenza media a 5 anni superiore al 90%, risultato da confrontare al 90% di decessi entro 2 anni osservati in precedenza.

Per quanto riguarda la *poliarterite*, i dati iovece non sono così chiari (anche se sembrano altrettanto incoraggianti), forse per la scarsa omogeneità dei casi (tab. XVIII). L'introduzione dei farmaci citotossici oel trattamento della poliarterite sembra aver portato la sopravvivenza media a 5 anni in ca. l'80% dei casi, risultato gratificante se si tiene conto del valore del 12% riscontrato nei pazienti non trattati. Per quanto riguarda la poliarterite, nulla fa ritenere che la ciclofosfamide sia superiore all'azatioprina, o viceversa: anzi, ambedue i farmaci sono stati impiegati in quasi tutti gli schemi terapeutici in associazione ai corticosteroidi. Tuttavia, in un caso è stata segnalata, in corso di trattamento con azatioprina, progressione della malattia, che successivamente è entrata in remissione clinica con la ciclofosfamide (Fauci *et al.*, 1979); va rilevato, però, che la maggior parte dei pazienti studiati da Leib *et al.* (1979) sono stati trattati con risultati eccellenti con la sola azatioprina.

È probabile (sebbene non ancora provato) che l'impiego dei farmaci immunosoppressori consenta di diminuire le dosi dei corticosteroidi riducendone così gli effetti collaterali. Per quanto riguarda i farmaci citotossici, sorge anche in questo caso il problema di come stabilire se e quando questi vadano interrotti. In qualche caso è certamente possibile sospendere ogni tipo di terapia; tuttavia l'unico modo per accertarlo è una graduale riduzione dei farmaci stessi.

3. *Metilprednisolone a dosi elevate.* – Solo pochi pazienti con poliarterite acuta grave associata a glomerulonefrite a semilune sono stati trattati con alte dosi di metilprednisolone (1 g e.v.; Neild e Lee, 1977; Bolton, 1982): in alcuni casi, però, con risultati suggestivi. Se non sembrano esserci dubbi circa l'efficacia di questa forma di terapia nei pazienti con glomerulonefrite acuta idiopatica a semilune e insufficienza renale (Bolton, 1982; Cameron, 1982), per quanto riguarda le forme associate a poliarterite acuta si è avuto un certo numero di insuccessi, per cui l'utilità di questa modalità terapeutica rimane ancora da definire.

4. *Associazione immunosoppressori e anticoagulanti.* – In pochi casi con glomerulonefrite grave a semilune e poliarterite si è tentato un trattamento fondato sull'associazione di immunosoppressori (prednisone più un agente citotossico) e anticoagulanti (un farmaco antipiastrinico

Digitized by Google

più eparina o un altro agente antitrombinico, quale il warfarin) (Friedman e Kincaid-Smith, 1972; Cameron, 1982), con risultati variabili, ma sufficientemente incoraggianti, tanto da poterne consigliare l'uso nei casi gravi.

5. *Plasmaferesi.* – Poiché nei pazienti con arterite si osservano regolarmente complessi immuni circolanti, allo scopo di allontanarli si è fatto ricorso, in caso di vasculite grave o di nefrite necrotizzante o a semilune, alla plasmaferesi (Lockwood *et al.*, 1977; Pinching *et al.*, 1979; Lockwood e Peters, 1980). In quasi tutti i casi così trattati questa misura è stata usata in alternativa a una terapia immunosoppressiva intensa (ciclofosfamide, azatioprina e prednisone). I risultati ottenuti allo Hammersmith Hospital sembrano significativi. Tuttavia, malgrado questi pazienti fossero stati tutti etichettati come granuloma di Wegener, solo in 3/13 dei casi erano disponibili informazioni istologiche, tanto che è probabile che nel rimanente sussistessero casi di granulomatosi allergica del tipo Churg-Strauss (Pinching *et al.*, 1979). Diversi pazienti così trattati, che pur avevano recuperato la funzione renale, sono però deceduti per complicanze, specie infettive.

6. *Trattamento dell'insufficienza renale cronica.* – In molti pazienti con vasculite non complicata da glomerulonefrite, si può arrivare lo stesso all'insufficienza renale come conseguenza di un'ipertensione grave non trattata: ovviamente ciò è evitabile.

Altri pazienti, invece, vanno incontro a insufficienza renale insidiosamente, malgrado un trattamento con corticosteroidi e/o immunosoppressori. Altri ancora esordiscono acutamente con glomerulonefrite grave e oliguria, ma non riescono a recuperare la funzione renale malgrado l'impiego di anticoagulanti, della plasmaferesi o del metilprednisolone. In questi casi si può ricorrere alla dialisi, o, più spesso, si debbono aumentare i farmaci citotossici. Occasionalmente si osserva poliarterite in associazione a epatite di tipo B in pazienti sottoposti a emodialisi permanente (Druecke *et al.*, 1980).

In caso di trapianto è possibile teoricamente la recidiva della nefrite nel rene trapiantato: questa evenienza non è stata però mai segnalata in caso di granuloma di Wegener (Fauci *et al.*, 1976), anche in presenza di malattia polmonare attiva (Van Ypersele de Strihou *et al.*, 1979; Salaman *et al.*, 1980). Noi abbiamo sottoposto a trapianto due pazienti con poliarterite cronica trattata con prednisone e dialisi, senza osservare recidiva della malattia nell'allotrapianto.

Crioglobulinemia essenziale

In corso di diverse situazioni morbose è possibile rilevare la comparsa di immunoglobuline abnormi circolanti, che precipitano al freddo; tra queste, ricordiamo: la nefrite acuta postinfettiva, il lupus eritematoso sistemico, il mieloma e la macroglobulinemia, le vasculiti (compresa la porpora di Schönlein-Henoch), le leucemie e alcune infezioni croniche. In alcuni casi, però, non si riesce a identificare alcuna condizione morbosa di base, nel qual caso si parla di *crioglobulinemia essenziale.* La crioproteina è costituita, più comunemente, da una IgM o una IgG, talora anche da una IgA. È possibile identificare tre tipi di crioglobuline: il primo, in cui la crioproteina è costituita interamente, o fondamentalmente, da un anticorpo monoclonale, e che compare in corso di discrasie midollari, quali il mieloma e la macroglobulinemia di Waldenström; il secondo, in cui l'anticorpo monoclonale si associa ad altre immunoglobuline; il terzo, costituito da crioprecipitati policlonali.

La crioglobulinemia essenziale è caratterizzata da crioprecipitati appartenenti alle ultime due categorie. Il tipo più comune è costituito da un complesso di IgM-IgG in cui la IgM mostra proprietà antiglobuliniche, come un «fattore reumatoide», ed è diretta contro la IgG. In questi casi sono presenti complessi immunoglobulina-antigene e immunoglobulina-anticorpo circolanti e che si depositano nei capillari glomerulari provocando anche una forma microscopica di vasculite (tab. XVI). In questi pazienti è comune il rilievo di ipocomplementemia, mentre i comuni test per i complessi immuni risultano positivi.

Il quadro clinico è caratterizzato da: fenomeno di Raynaud, febbre, artralgie, epatosplenomegalia e calo ponderale. In un certo numero di pazienti, malgrado non sia possibile identificare nessun agente infettivo circolante, il crioprecipitato contiene un antigene e un anticorpo: l'antigene di più comune rilievo è quello dell'epatite di tipo B. In alcuni casi di cosiddetta crioglobulinemia essenziale, in realtà è presente una vasculite parziale in risposta a un'infezione epatitica.

La compromissione glomerulare può presentarsi in vario modo con insufficienza renale acuta, proteinuria o sindrome nefrosica. Nei glomeruli è riscontrabile, comunemente, il quadro di una glomerulonefrite proliferativa endocapillare diffusa con evidenti depositi subendoteliali contenenti IgM, IgG e C3. Al microscopio elettronico possono riscontrarsi depositi cristallini.

È molto importante, in questi pazienti, controllare l'ipertensione (che è comune e grave); come terapia specifica si sono impiegati: corticosteroidi, agenti citotossici e plasmaferesi. A parte i casi acuti, è dubbio se questi mezzi terapeutici siano di qualche utilità a lungo termine. Se si controlla l'ipertensione, il 70% dei pazienti è ancora vivo dopo 10 anni. Cfr. Tarantino *et al.*, 1981.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

È noto ormai da molti decenni che un impegno glomerulare clinicamente evidente è comune in corso di lupus eritematoso sistemico; tuttavia solo di recente si è rilevato che questa malattia può manifestarsi con quella che a prima vista può apparire una glomerulonefrite idiopatica (Shearn *et al.*, 1980). I problemi che si incontrano nella classificazione delle n. glomerulari risultano particolarmente evidenti quando si studiano e si trattano pazienti con nefrite simil-luposa, poiché, per porre la diagnosi nei casi dubbi, si può ricorrere a un approccio clinico immunologico o istopatologico, spesso con risultati discrepanti.

Cfr. Dubois, 1976; Cameron, 1979.

Patogenesi del lupus eritematoso sistemico

Pur essendo l'immunopatogenesi del lupus eritematoso sistemico (v.; LES) conosciuta meglio di ogni altra forma di malattia immunitaria, molti sono i problemi che ancora rimangono irrisolti. È ormai accertato che la lesione tessutale è secondaria al depositarsi nei tessuti di anticorpi, di antigeni (compreso il DNA a filamento sia singolo che doppio), complemento e altre sostanze immunitarie. Nel circolo sono presenti poi, in abbondanza, complessi immuni contenenti DNA: e proprio a questi complessi si è attribuita la capacità di penetrare nei tessuti e provocare danno (Koffler *et al.*, 1971): tuttavia numerosi sono ancora gli interrogativi che si pongono.

Innanzitutto è scarsa la correlazione tra quantità e tipo dei complessi circolanti e attività della lesione, in particolare l'organo compromesso. Dopo trapianto poi, non si è riscontrata invariabilmente recidiva della malattia renale anche quando il LES persiste attivo in altri organi; fatto senz'altro strano se la malat-

Digitized by Google

tia dipendesse interamente dal depositarsi nei tessuti di complessi immuni circolanti. Va rilevato all'uopo che, poiché il DNA possiede una marcata affinità per il collagene, compreso quello della membrana basale, è possibile che anche nel LES, come nella n. membranosa, siano più importanti i complessi immuni formatisi *in situ* rispetto a quelli circolanti (Izui *et al.*, 1976). Infine, va rilevato che i complessi DNA-anti-DNA costituiscono solo una quota, peraltro modesta, degli aggregati immuni riscontrabili in circolo.

È chiaro che uno degli eventi centrali nella genesi della malattia è la produzione, non solo di anticorpi rivolti contro il DNA, ma anche contro numerosi antigeni autologhi normalmente «proibiti», e che ciò, in molti casi, può creare evidenti problemi clinici: antigeni leucocitari, piastrinici, cerebrali, eritrocitari e anche immunoglobulinici. Questa iperattività dei linfociti B si esprime anche con la comparsa di titoli molto alti di anticorpi diretti contro antigeni esogeni, quali ad es., virus; come è noto la concentrazione totale delle immunoglobuline nel LES può superare di 2-3 volte i valori normali.

Questa incontrollata attività dei linfociti B, che conduce al depositarsi o al formarsi di complessi immuni, sembra legata a due meccanismi, ambedue apparentemente operanti nel lupus.

Primo: sono numerose le osservazioni che depongono per l'esistenza di un difetto della cooperazione linfocitaria nel LES, in particolare per un deficit dell'attività dei linfociti T soppressori (Morimoto *et al.*, 1980). Proprio in conseguenza di questo deficit la produzione anticorpale da parte dei linfociti T e specialmente di quelli B, risulta relativamente non controllata. Come già rilevato all'inizio di questa trattazione, si tratta di un altro esempio a sostegno della tesi generale che nella maggior parte delle glomerulonefriti immunomediate sia in atto una relativa immunodeficienza. Secondo: è anche possibile che si verifichi una stimolazione diretta ed eccessiva dei linfociti B da parte di antigeni che vengono a comportarsi come mitogeni policlonali.

La genesi dell'inattività dei linfociti T soppressori, e dell'iperattività dei linfociti B, merita una spiegazione separata, anche se va rilevato che entriamo in un campo dove i fatti sono pochi. Sembra, infatti, molto probabile che questo squilibrio immunologico sia il risultato dell'interazione di fattori sia genetici che ambientali. Il lupus presenta una marcata associazione con l'aplotipo HLA-A1, B8, DRw3 (Griffing *et al.*, 1980) ed è molto più frequente in alcune razze rispetto ad altre (ad es., fra la gente di colore); la concordanza nei gemelli identici raggiunge il 60-70% (Block *et al.*, 1975). La malattia può assumere carattere di familiarità e, talora, io parenti stretti asintomatici di pazienti con LES sono evidenziabili anticorpi antinucleari. La malattia è molto più comune nelle donne, ca. 10-12 volte, specie se in epoca fertile.

Al contrario, il LES, nei maschi, si manifesta più comunemente nell'età media. Ciò fa ritenere che gli ormoni sessuali esercitino una qualche azione sull'espressione clinica della malattia; osservazioni condotte su topi NZB/NZW con LES spontaneo, consentono di ipotizzare, con ragionevole certezza, che gli androgeni esercitino un'azione protettiva nei confronti della malattia e che questa venga invece aggravata dagli estrogeni (Talal *et al.*, 1980).

Infine, è necessario prendere in considerazione il ruolo dei virus sia come antigeni presenti nei complessi immuni che come induttori del deficit dei linfociti T (*Lancet*, Editorial, 1978). Alcuni ricercatori hanno rilevato, in modelli animali di LES, la presenza di antigeni di oncornavirus (tipo C) nei linfociti B e che tale presenza può condurre alla produzione di anticorpi anti-DNA da parte di colonie di questi linfociti B prelevati dall'animale infetto. In alcune indagini, per altro ancora controverse, si sono evidenziati antigeni del virus tipo C in complessi immuni, circolanti e fissati ai tessuti nel LES sia animale che umano (Panem *et al.*, 1978). Certamente, solo una piccola minoranza dell'eccesso di anticorpi prodotti dai linfociti B è diretto contro antigeni nucleari, e nel topo gran parte di quelli che restano sono rivolti contro antigeni dell'oncornavirus. È possibile quindi ipoteticamente affermare che il virus costituisca il fattore scatenante della malattia in un individuo geneticamente suscettibile purché il *milieu* ormonale sia appropriato. Sembrano così necessari tre fattori separati perché si arrivi all'espressione finale della malattia.

Cfr. anche Wilson e Dixon, 1981; Talal *et al.*, 1980.

Quadro clinico

La malattia, che colpisce principalmente donne in età fertile, è rara nei bambini al di sotto dei 10 anni, e molto rara nei lattanti; essa può comunque presentarsi anche a 70 anni o più. Non è ancora chiaro se l'incidenza in rapporto al sesso sia diversa nei bambini in età prepubere e nei pazienti oltre i 50 anni; alcuni AA. sostengono che in queste fasce di età sono più colpiti i soggetti di sesso maschile. Ciò in accordo con l'ipotesi di un'azione permissiva o protettiva degli ormoni sessuali femminili o rispettivamente maschili, come già accennato in precedenza. Comunemente, il rapporto femmine/maschi è di 10 o persino di 12 a 1. L'insorgenza è massima tra i 20 e i 30 anni: l'età di comparsa della nefrite luposa non differisce da quella del LES in generale.

La malattia renale costituisce il quadro di esordio soltanto in una minoranza dei casi, persino in presenza di nefrite già stabilita; ad es., noi l'abbiamo riscontrata solo in meno di un quarto dei nostri pazienti. Più comunemente il LES inizia con artralgie, *rashes* facciali (fig. 27), pleuropericardite, fenomeno di Raynaud oppure anemia, trombocitopenia, cefalea, lesioni neurologiche, etc. Nella nostra casistica la n. si è resa manifesta in media 4-5 anni dopo l'inizio della malattia: in un caso, addirittura, dopo 19 anni. Sebbene la diagnosi di LES sia per lo più evidente, in presenza di lesioni extrarenali, in pochi casi il quadro può esser dominato da un'emorragia polmonare grave tale da far sospettare una poliarterite o una sindrome di Goodpasture.

Tuttavia la n. può senz'altro costituire la prima manifestazione del LES e rimanere tale per un periodo di mesi e anni prima che altre manifestazioni cliniche della malattia richiamino l'attenzione sulla vera natura della stessa. Per questo motivo la ricerca degli anticorpi antinucleari va praticata in tutti i pazienti glomerulonefritici una o più volte, in quei casi in cui c'è un fondato sospetto che la condizione rappresenti un prodromo del LES.

In queste forme apparentemente idiopatiche l'aspetto istologico più comune è quello della n. membranosa, seguita da quello della glomerulonefrite mesangiocapillare

Fig. 27. *Rash* eritematoso facciale tipico del LES.

Digitized by Google

(Shearn *et al.*, 1980). Nella biopsia è però frequente riscontrare alcuni elementi atipici che fanno sorgere il sospetto anche in quei casi in cui i test per il LES sono inizialmente negativi: ad es., la presenza di evidenti depositi mesangiali in un quadro per altri versi tipico di n. membranosa.

La distribuzione razziale della malattia non è regolare. Negli U.S.A. la popolazione di colore e, probabilmente, gli ispanoamericani e gli amerindi sono più frequentemente colpiti dei bianchi. In Europa la malattia sembra più comune nel Sud anche se non esistono dati sicuri sull'argomento.

La malattia renale comunemente si manifesta con proteinuria, occasionalmente con il quadro di una glomerulonefrite a rapida progressione: noi non abbiamo mai riscontrato una sindrome nefritica acuta tipica in corso di LES. Ciò contrasta nettamente con quanto si osserva per la porpora di Schönlein-Henoch e soprattutto per la poliarterite microscopica, le quali più comunemente si manifestano con ematuria e nefrite, e solo raramente col quadro di una sindrome nefrosica. Quest'ultima è, invece, la modalità più comune di presentazione della n. luposa, seguita da proteinuria evidente, persistente, ma asintomatica. Non esistono aspetti peculiari che consentano di distinguere la sindrome nefrosica del lupus dai casi idiopatici.

Occasionalmente questi pazienti possono presentarsi con una glomerulonefrite a decorso rapidamente progressivo, oppure, addirittura, con insufficienza renale acuta; in altri casi ancora ciò può verificarsi nel corso di una malattia già diagnosticata. Queste due ultime sindromi cliniche si possono associare, da un lato alla presenza di numerose semilune o trombi glomerulari intracapillari (Ponticelli *et al.*, 1974), dall'altro ad una n. interstiziale; non è comunque giustificata un'ulteriore nefrobiopsia se si osserva questa evoluzione in un paziente con LES già diagnosticato. La filtrazione glomerulare risulta frequentemente già ridotta nel momento in cui viene scoperta la malattia renale; ciò dipende, ovviamente, dallo zelo con cui le urine vengono esaminate e dalla precocità con cui i pazienti arrivano all'attenzione medica. Molto spesso la funzione renale ritorna alla norma col trattamento (v. sotto).

Anche l'ipertensione è comune, e probabilmente depone per la presenza di forme gravi di glomerulonefrite.

Il sedimento urinario mostra usualmente numerosi cilindri, spesso di vario tipo, e ciò gli conferisce un aspetto denominato «telescopico».

Le emazie sono comunemente presenti, talora in numero elevato; tuttavia, come già detto, un'ematuria franca è rara.

La valutazione dell'incidenza della nefrite in corso di LES dipende molto dalle modalità con cui vengono selezionate le casistiche e dai mezzi impiegati per ricercare la compromissione renale. In genere, ca. i 2/3 dei pazienti con malattia ben documentata mostrano una qualche manifestazione clinica di nefrite, se si esaminano regolarmente le urine. Se, invece, si ricorre alla biopsia renale comunque, è possibile riscontrare complessi immuni in quasi il 100% dei pazienti (Mahajan *et al.*, 1977). Sporadicamente possono osservarsi quadri istologici piuttosto gravi di nefrite in soggetti con urine e funzionalità renale apparentemente normali. Questi pazienti, tuttavia, spesso mostrano minime anomalie del sedimento, e nella maggior parte dei casi è possibile evidenziare microalbuminuria se si impiegano metodiche di dosaggio sensibili (radioimmunologiche).

Alcuni pazienti manifestano una sindrome luposa caratterizzata da artralgie, pleuropericardite e impegno cutaneo, con positività della ricerca per l'anticorpo antinucleare, dopo esposizione a diversi farmaci, più comunemente idralazina, metildopa e propranololo (Weinstein, 1977).

La nefrite è rara in corso di LES da farmaci, come pure di sindrome di Sjögren e di connettivite mista. In tutte e tre queste condizioni è raro riscontrare anticorpi diretti contro DNA a doppio filamento (v. sotto); tuttavia la concentrazione del complemento può risultare ridotta. Per quanto concerne il quadro clinico cfr. Dubois, 1976; Glassock e Cohen, 1981.

Indagini di laboratorio

Nel LES in fase attiva non trattato, la concentrazione del complemento, in particolare di quello emolitico, di C1q e C4, è ridotta, e talvolta, addirittura, sia pure temporaneamente, non dosabile. Il C3 risulta anch'esso diminuito in molti pazienti, ma meno spesso e in misura minore. L'attivazione del complemento, in questa malattia, si realizza quindi principalmente attraverso la via classica, a differenza della glomerulonefrite mesangiocapillare tipo II (malattia a depositi densi) e della nefrite acuta postinfettiva in cui è in gioco principalmente, o esclusivamente, la via alternativa. Nel LES, tuttavia, pure la concentrazione della properdina risulta bassa e ciò indica, anche in questa malattia, la compartecipazione, spesso marcata, della via alternativa.

Nel siero dei pazienti con LES in fase attiva è possibile evidenziare complessi immuni praticamente con tutte le metodiche disponibili. A questo proposito, però, va rilevato che la positività del test di Raji (v. IMMUNOCOMPLESSI, MALATTIE DA, VII, 1462) in questa condizione morbosa è, il più delle volte, dovuta alla comparsa di anticorpi antilinfociti anziché alla presenza di complessi immuni. Al contrario, i test di aggregazione piastrinica risultano comunemente positivi per l'interreazione con complessi immuni anziché per la presenza di anticorpi antipiastrinici, i quali sono piuttosto rari e sovrastimati.

Nella maggioranza dei pazienti con LES, gran parte dei complessi lega il complemento cosicché i test di deviazione del complemento risultano marcatamente positivi.

Nel siero di questi pazienti sono anche riscontrabili fattori antiglobulinici di tipo «reumatoide», come pure anticorpi diretti contro molti tessuti e altri antigeni autologhi circolanti: fatto, questo, che può rendersi responsabile di trombocitopenia, leucopenia, anemia Coombs-positiva, emorragie da anticorpi anti-fattori della coagulazione o anti-fosfolipidi piastrinici, etc. Nel corso di questa malattia andrebbe sempre praticata la ricerca di anticorpi antitessutali. La concentrazione totale delle immunoglobuline è comunemente elevata nel LES non trattato; quella delle IgG, in genere supera i 20 g/l fino a raggiungere, talvolta, anche i 40 e persino i 50 g/l. L'esame elettroforetico dimostra che questo aumento è di tipo diffuso policlonale.

È possibile riscontrare sporadicamente, nei pazienti affetti da LES, deficit totali di uno dei componenti del complemento; più comunemente di C2 e C4; tuttavia sono state descritte anche carenze di C1q, C3, C5, C7 e C8 (Agnello, 1978) (tab. IV). Nei pazienti luposi la carenza di IgA è ca. 20 volte più frequente rispetto alla popolazione normale.

Nella malattia in fase attiva è possibile riscontrare crioglobuline in concentrazioni molto elevate, principalmente a tipo complessi immuni, in alcuni casi costituiti da DNA e anticorpi anti-DNA. Va rilevato che quest'ultimo tipo di complessi rappresenta, per lo più, solo una piccola

Digitized by Google

frazione del materiale immune circolante nel corso di questa malattia, tanto che alcuni AA. non li hanno mai riscontrati. In molti pazienti, almeno una parte dei complessi immuni è costituita da IgM anti-IgG. La crioimmunoglobulinemia può rendersi responsabile, sul piano clinico, della comparsa del fenomeno di Raynaud, talora grave e occasionalmente invalidante.

I test di maggiore interesse nel LES sono quelli rivolti alla *ricerca degli anticorpi antinucleari*. Descritti per la prima volta 25 anni fa, il loro ruolo e significato non è stato ancora chiarito completamente. Il primo test impiegato è stato quello delle *cellule L.E.*, rivolto alla dimostrazione del fenomeno della fagocitosi di materiale nucleare da parte di leucociti periferici. Tuttavia questa indagine si è dimostrata di scarsa specificità, poiché, non solo non risulta affatto presente in tutti i pazienti con il LES, ma può osservarsi anche in corso di artrite reumatoide, di epatopatie e di altre malattie immunitarie.

Successivamente è divenuto popolare il *test a fluorescenza su vetrino* (FANA), che rappresenta ancora la più comune indagine di *screening* per questa malattia. Questa tecnica non ci consente, però, di differenziare tra loro i diversi anticorpi antinucleari e può dare risultati positivi non solo nel LES, ma anche in altre condizioni morbose affini, quali la sclerodermia, la sindrome di Sjögren e l'artrite reumatoide.

Attualmente il test di più comune impiego per porre diagnosi di LES è quello fondato sul *legame al DNA puro, nativo, a doppio filamento* (dsDNA). Questa indagine può esser realizzata in fase fluida oppure su vetrino, utilizzando come substrato il cinetoplasto del tripanosoma *Crithidia luciliae*. Nel LES non trattato esiste una concordanza pressoché completa tra positività del test e diagnosi clinica di malattia, cosicché tale test può esser impiegato con una certa sicurezza nei casi dubbi.

Tuttavia, va rilevato che in alcuni pazienti con LES clinicamente tipico, non è possibile riscontrare anticorpi, né contro il dsDNA, né, sia pure raramente, contro altri antigeni nucleari (Fessel, 1978), tanto che, in questi casi, risulta negativo persino il test anti-fattore nucleare. Questa evenienza si osserva, per lo più, in casi di LES associato a carenze del complemento, ma talora anche in forme tipiche.

D'altro canto, il recente rilievo di dsDNA e dell'anticorpo relativo, apparentemente sotto forma di complessi immuni in precipitati PEG o crioprecipitati, in condizioni morbose quali la glomerulonefrite idiopatica o postinfettiva, ha rimesso in discussione la specificità dell'indagine, sia pure da un punto di vista completamente diverso (Roberts e Lewis, 1980). Malgrado ciò, il test per l'anticorpo anti-dsDNA rimane il mezzo migliore per porre diagnosi di LES. È importante ricordare che questa indagine può rapidamente negativizzarsi in corso di trattamento con immunosoppressori, e che quindi la positività è solo iniziale nei pazienti trattati. Gli anticorpi anti-DNA denaturato a singolo filamento (ssDNA), risultano relativamente aspecifici e spiegano, sia pure parzialmente, la non specificità del FANA. Nei pazienti con LES da farmaci gli anticorpi antinucleari sono quasi sempre diretti contro la componente istonica del nucleo.

Si è tentato più volte di correlare determinati quadri immunologici con peculiari manifestazioni organiche, in particolare con la presenza o l'assenza delle due complicanze più gravi: e cioè, la malattia renale e quella cerebrale. Essendosi rilevato che le similitudini superano in larga misura le differenze, si può affermare, in linea generale, che i pazienti con n. presentano: 1) anticorpi anti-DNA dotati di maggiore avidità per l'antigene; 2) anticorpi anti-DNA che fissano con maggiore avidità il complemento; 3) assenza di anticorpi anti-ribonucleine circolanti; 4) complessi circolanti più piccoli, quando valutati con la metodica del fattore reumatoide. Al contrario, i pazienti con flogosi e arterite cerebrale mostrano: 1) DNA circolante libero, 2) anticorpi anti-Sm (un antigene nucleare), 3) anticorpi antilinfocitari e reattività crociata nei confronti di antigeni cerebrali; 4) grossi complessi immuni circolanti.

Cfr. Deegan, 1980.

Istopatologia

Gli aspetti istologici dei glomeruli, nel LES, risultano estremamente variabili, tanto da abbracciare quasi tutti i quadri che si osservano nella glomerulonefrite idiopatica: talvolta, addirittura, in glomeruli diversi di uno stesso campione bioptico; più raramente, all'interno di un unico glomerulo. Per questo motivo la classificazione e la descrizione della nefrite luposa risultanó particolarmente difficili (Appel *et al.*, 1978). In linea generale è possibile tuttavia distinguere i tre grandi gruppi seguenti.

1) *Forme più lievi* di malattia (tipo I), in cui il glomerulo appare, al microscopio ottico, normale o, talora, solo con lieve proliferazione mesangiale e depositi isolati (fig. 28); oppure con lesioni proliferative focali sporadiche, con o senza necrosi segmentale, localizzate in un glomerulo per altri versi normale o con segni di proliferazione mesangiale (fig. 29).

Occasionalmente possono osservarsi semilune segmentarie, in genere sovrapposte a una lesione necrotica o proliferativa, anch'essa segmentale; la similitudine tra questi quadri di microscopia ottica e quelli descritti sopra a proposito della porpora di Schönlein-Henoch è evidente. Al microscopio elettronico si riscontrano, comunemente, depositi mesangiali, perfino in quei glomeruli che appaiono normali al microscopio ottico. I depositi subendoteliali sono invece rari e, quando presenti, sono per lo più localizzati nei segmenti più colpiti. All'immunofluorescenza si osservano depositi mesangiali, mentre la parete capillare è in genere risparmiata. È comune il rilievo di IgG e C3; tuttavia è possibile riscontrare tutte le immunoglobuline e tutti i componenti del complemento.

2) *Forme diffuse più gravi* di malattia glomerulare (tipo

Fig. 28. Glomerulonefrite mesangioproliferativa diffusa in corso di LES (colorazione blu di toluidina): si osservano piccoli depositi in tutto il mesangio ma non nella parete capillare. (*Osservazione D. R. Turner*).

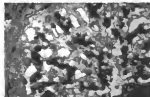



Fig. 29. Glomerulonefrite proliferativa segmentale focale nel LES. In alto, si osserva una lesione segmentale focale proliferativa con una piccola semiluna. (*Osservazione D. R. Turner*).

Digitized by Google

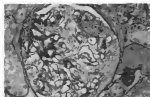
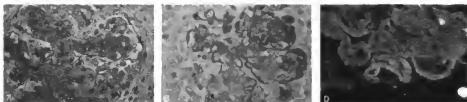
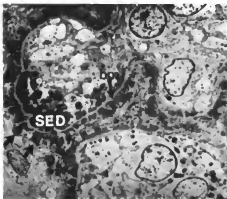



Fig. 30. Glomerulonefrite diffusa proliferativa grave nel LES. *A*) Il preparato inglobato in plastica e colorato col blu di toluidina mostra un quadro simile alla glomerulonefrite mesangiocapillare, e una certa produzione di semilune. *B*) In alcuni casi come in questo, è possibile rilevare depositi evidenti nel mesangio e in sede subepiteliale anche col microscopio ottico (preparato inglobato in plastica). *C*) Il microscopio elettronico conferma la sede dei depositi. La membrana basale (bm) è disposta a *sandwich* tra i grossi depositi subendoteliali (SED) e quelli subepiteliali (*frecce*). *D*) Con l'immunofluorescenza si dimostra la presenza di immunoglobuline (principalmente IgG) e di componenti del complemento (principalmente C3) a distribuzione simile nel mesangio e d'ambo i lati della parete capillare. Sporadicamente le semilune possono essere così diffuse da dominare il quadro. (*Osservazioni D. R. Turner*).

2), con il quadro di una glomerulonefrite proliferativa (fig. 30) caratterizzata da proliferazione diffusa della matassa glomerulare e da lesioni necrotiche focali gravi e frequenti. I depositi sono evidenti per tutto il glomerulo, non solo nel mesangio, ma anche nello spazio subendoteliale dove talora appaiono di dimensioni molto grandi. In un certo numero di glomeruli possono osservarsi semilune, ma queste solo raramente sono numerose. All'immunofluorescenza si osservano depositi diffusi per tutto il mesangio e nelle pareti capillari, che, all'occasione, possono apparire in sede sia endo- che extracapillare (subepiteliale).

3) *N. membranosa* (fig. 31). A differenza della forma idiopatica, a cui per altri aspetti assomiglia, la n. membranosa luposa (tipo 3) mostra, in quasi tutti i campioni bioptici, depositi mesangiali. All'occasione, anche alcune anse capillari nelle forme 1) e 2) possono mostrare alterazioni membranose, con «picchi» e depositi subepiteliali: anzi si può affermare che l'associazione delle alterazioni descritte in 1) e 2) con aspetti di tipo membranoso a carico di alcune anse, rappresenta il quadro più tipico della nefrite del LES.

La sclerosi e la necrosi necessitano di un commento separato. Alcuni AA. mettono in una categoria a parte quei pazienti che manifestano segni evidenti di sclerosi glomerulare, nella convinzione che questo reperto abbia un significato infausto e che, forse, anche alcune forme di nefrite luposa, come nella glomerulonefrite idiopatica, possano manifestarsi principalmente, o perfino esclusivamente, come un processo sclerotizzante non preceduto da infiammazione. Alterazioni necrotiche possono occasionalmente riscontrarsi, non solo nei glomeruli, ma anche nelle arteriole, con un aspetto simile a quello della poliarterite microscopica leucocitoclastica (v. sopra). Questo quadro può inoltre associarsi a vasculite cutanea diffusa rendendo ancora più difficile la differenziazione clinica.

Malgrado le difficoltà che si riscontrano nel classificare la nefrite luposa, è possibile, in generale, suddividere in modo abbastanza preciso i pazienti nelle tre categorie summenzionate, tanto che dalle diverse casistiche pubblicate si può dedurre che ca. il 30% dei casi appartiene al gruppo con lesioni lievi o proliferative focali; ca. il 55-60% alla forma diffusa proliferativa; il 10-15% al gruppo con n. membranosa.

Questi valori si confermano anche nel caso di un diverso atteggiamento per quanto riguarda la biopsia renale praticata nei pazienti senza, o con modeste, anomalie urinarie.

In alcuni centri dove la biopsia viene praticata di routine, il quadro predominante è quello della glomerulonefrite mesangiale proliferativa oppure di una n. «a lesioni minime» con rilievo, all'immunofluorescenza o al microscopio elettronico, di depositi mesangiali (Mahajan *et al.*, 1977).

Solo raramente si può riscontrare una n. membranosa o ancora più raramente una glomerulonefrite proliferativa diffusa in presenza di reperti urinari normali. In alcuni soggetti con quadro bioptico apparentemente ne-

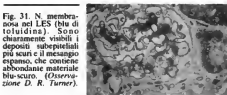



Fig. 31. N. membranosa nel LES (blu di toluidina). Sono chiaramente visibili i depositi subepiteliali più scuri e il mesangio espanso, che contiene abbondante materiale blu-scuro. (*Osservazione D. R. Turner*).

Digitized by Google

gativo è possibile riscontrare depositi lineari di IgG lungo le pareti capillari glomerulari.

La suddivisione della nefrite luposa in questi tre tipi è arbitraria; in modo particolare lo è la distinzione delle forme più gravi della malattia lieve dalle forme più lievi della malattia diffusa. Quest'ultima, poi, appare più comunemente come il risultato di un impegno focale diffuso. È in genere relativamente facile identificare le forme di tipo membranoso; tuttavia, anche in questo caso, possono osservarsi lesioni focali diffuse sovrapposte che possono rendere difficile l'attribuzione del reperto al tipo 1 o al tipo 3.

Nel LES si riscontrano spesso, all'interno del citoplasma sia di cellule glomerulari che di linfociti, strutture intracellulari di tipo tubuloreticolare. Queste strutture, di aspetto simile ai mixovirus, hanno fatto sollevare l'ipotesi di un possibile ruolo dei virus in questa malattia. Tuttavia, malgrado tali formazioni siano riscontrabili in quasi il 100% delle biopsie di pazienti con LES, esse sono rilevabili anche nel 30-50% dei casi di altre forme di glomerulonefrite e non vengono generalmente considerate di natura virale. Per l'istopatologia, cfr. Comerford e Cohen, 1967; Dubois, 1976; Kant *et al.*, 1981.

Correlazioni clinicopatologiche

In genere, i pazienti con alterazioni focali, mesangiali lievi, o con lesioni minime, mostrano solo anomalie del sedimento urinario e una lieve proteinuria; soltanto in 1/5 dei casi si può manifestare una sindrome nefrosica completa. Se la biopsia viene praticata sempre, anche ai pazienti senza segni d'impegno renale, la percentuale di casi con anomalie lievi ovviamente aumenterà. La glomerulonefrite diffusa proliferativa si manifesta con sindrome nefrosica in ca. 2/3 dei pazienti; in questi casi la compromissione della funzione renale è più evidente rispetto alle altre forme, come più comune è l'ipertensione e l'ematuria. Una n. membranosa può manifestarsi con proteinuria asintomatica o con sindrome nefrosica in una quota uguale di casi; solo sporadicamente non si riscontrano evidenti anomalie urinarie.

Si è cercato poi di correlare i diversi reperti istopatologici con peculiari quadri sierologici o immunologici; sebbene nei pazienti non ancora in trattamento sembri riscontrarsi una modesta correlazione tra malattia grave, basse concentrazioni del complemento e alta affinità del siero per il DNA (Hill *et al.*, 1978) tale rapporto non è più evidente appena si inizia una terapia immunosoppressiva, anche di modestissima entità. Non esiste, infine, alcun legame tra tipo o quantità di complessi immuni e gravità della nefrite.

Decorso clinico e prognosi

Il decorso naturale del LES, con o senza nefrite, risulta attualmente in gran parte mascherato dal trattamento; anche una ricostruzione storica non appare attendibile, sia per il modificarsi nel tempo delle definizioni, sia per l'interesse sempre maggiore che la condizione ha attirato in questi ultimi decenni, tanto da rendere frequente la diagnosi anche delle forme più lievi. Certamente la prognosi dei pazienti con nefrite luposa manifesta, in particolare nel caso di una sindrome nefrosica associata a glomerulonefrite diffusa proliferativa, era molto infausta; in era precortisonica solo il 25% o meno dei pazienti sopravviveva più di 2 o 3 anni. La prognosi, nei casi senza nefrite grave, tuttavia, è sempre stata più favorevole; anzi qualcuno ha addirittura affermato che, in senso assoluto, i corticosteroidi non hanno modificato la prognosi *quoad vitam* nel LES anche quando si considerino separatamente i casi con nefrite clinica evidente (Albert *et al.*, 1979). Nei pazienti con malattia lieve, gran parte della morbilità e della mortalità è imputabile alle manifestazioni extrarenali; a ciò si debbono aggiungere gli effetti collaterali dei farmaci nei pazienti trattati.

Tuttavia, il problema non può essere impostato in termini così semplici, poiché si è potuta osservare la trasformazione di una malattia inizialmente lieve, sia dal punto di vista istologico che clinico, in una glomerulonefrite grave di tipo progressivo (Ginzler *et al.*, 1974). In che misura questa trasformazione sia prevedibile e, se lo è, quale prezzo si paghi in termini di complicanze terapeutiche in quei pazienti in cui tale trasformazione non si sarebbe mai verificata, è difficile a dirsi. Tuttavia, pur nell'attuale ignoranza, la maggior parte dei clinici sostiene che il trattamento nelle forme più lievi di glomerulonefrite dovrebbe essere meno aggressivo ammenoché non si dimostri chiaramente un'evoluzione verso una forma, sia clinica che istologica, più grave e, soprattutto, se si osserva caduta della funzione renale. È possibile che tale atteggiamento ritardi l'intervento terapeutico in caso di riacutizzazione; tuttavia la prospettiva di un trattamento immunosoppressivo intenso in tutti i pazienti con nefrite lieve risulta di fatto inaccettabile alla maggior parte dei ricercatori.

Fino a questi ultimi anni la prognosi nei pazienti con glomerulonefrite diffusa proliferativa era molto più riservata rispetto ai casi con nefrite proliferativa più lieve o con n. membranosa (Pollak *et al.*, 1973). La sopravvivenza a 5 anni era solo del 25% nel primo caso e di ca. il 60-70% nelle altre forme. La maggior parte dei decessi avveniva per insufficienza renale, specie in caso di malattia proliferativa diffusa. È chiaro che una prognosi così infausta non è più valida, anche se la nefrite luposa rimane sempre una malattia pericolosa e spesso fatale. Numerose casistiche recenti segnalano una sopravvivenza a 5 anni del 60-70% dei casi in caso di glomerulonefrite diffusa proliferativa (Cameron *et al.*, 1979), e una sopravvivenza simile, o anche migliore, in caso di n. membranosa o lieve. Si è ipoteticamente attribuito questo risultato a un impiego più controllato e selettivo della terapia aggressiva (v. sotto) nelle forme più gravi di nefrite, e di un più limitato impiego dei farmaci immunosoppressori nei pazienti meno gravi, evitando così i molti effetti sfavorevoli del trattamento. Tuttavia è impossibile, in questo contesto, valutare anche l'incidenza di misure terapeutiche generali, compreso il controllo dell'ipertensione, e le diversità esistenti tra casistiche e casistiche (Albert *et al.*, 1979).

Al momento attuale, la sopravvivenza media globale a 10 anni dalla diagnosi di n. luposa è del 65% (del 70% dal riconoscimento iniziale del LES stesso) (Cameron *et al.*, 1979); così pure, non si sono riscontrate differenze prognostiche tra i pazienti con forme nefritiche lievi o gravi al primo esame bioptico. Oltre alla trasformazione, di cui già si è parlato, di una forma lieve in una forma grave, in corso di trattamento si può osservare la remissione di una nefrite grave diffusa e la sua trasformazione in una forma più lieve, con la comparsa, in alcuni casi, di una n. membranosa, riassorbimento dei depositi subendoteliali e delle semilune (Hayslett *et al.*, 1972).

In una nostra casistica di 102 pazienti con n. luposa seguiti per 10 anni si è rilevata remissione nel 20% dei casi (ma solo in 2 casi il trattamento è stato interrotto); proteinuria persistente, ma con funzione renale normale nel 25%; decesso nel 25% e malattia renale persistente con ridotta funzione renale nel 30% (filtrato glomerulare 80 ml/min/1,73 m^2) (Morris *et al.*, 1981). È possibile

Digitized by Google

che, nei prossimi decenni, una quota anche elevata di soggetti appartenenti a questo ultimo gruppo esiterà in insufficienza renale anche se ciò non è affatto sicuro.

Le cause di decesso (oppure di indicazione alla dialisi e al trapianto) nei pazienti con n. luposa comprendono, ovviamente, l'insufficienza renale; questa evenienza è presente solo nel 50-60% dei casi nella maggior parte delle casistiche, compresa la nostra. La morte per insufficienza renale è un evento comunemente tardivo, da 5 a 10 anni dal momento della diagnosi. In un altro 30% dei casi la morte è imputabile a sepsi, aggravata o provocata dal trattamento immunosoppressivo; l'incidenza di questa complicanza varia certamente a seconda dell'intensità e della durata del protocollo terapeutico impiegato. La maggior parte dei decessi per sepsi si osserva in fase precoce, quando, cioè, la malattia è ancora acuta e il trattamento, quindi, più aggressivo; tuttavia questa complicanza può osservarsi in ogni momento. La cerebropatia luposa, che può risultare particolarmente diffusa e non rispondere ad alcuna forma di terapia, compresa la plasmaferesi, è responsabile, infine, del 10% dei decessi ed è, con ogni probabilità, attualmente più frequente che in passato.

Noi non siamo in grado di affermare se ciò sia conseguenza delle nostre misure terapeutiche che modificano l'equilibrio immunitario nel paziente, oppure, più semplicemente, se più pazienti sopravvivono tanto a lungo da poter andare incontro a questa complicanza. Infine, sono state segnalate con particolare frequenza, nei malati con LES, complicanze di tipo vascolare degenerativo, responsabili di parte dei decessi tardivi. Per alcuni ricercatori tali complicanze costituiscono la causa principale di morte per questa malattia (Urowitz *et al.*, 1976); ciò, però, non corrisponde alla nostra esperienza, benché anche noi abbiamo osservato infarti miocardici e accidenti cerebrovascolari in donne relativamente giovani.

Trattamento

Questo argomento è stato oggetto di accanite discussioni e ancor pochi sono i punti fermi su cui fondare i nostri consigli, anche se il miglioramento osservato nella prognosi delle forme più gravi di impegno renale ci fa ritenere di essere sulla strada giusta.

Per ciò che riguarda la terapia della nefrite luposa bisogna distinguere due problemi di base: 1) il trattamento delle forme acute, attive e gravi, sia iniziali che insorte nel corso del trattamento stesso; 2) il trattamento delle forme croniche e relativamente quiescenti, a ogni livello clinico. È utile considerare queste due situazioni separatamente poiché pongono problemi, e richiedono strategie, molto diversi.

Sembra ormai dimostrato che in caso di LES con glomerulonefrite diffusa proliferativa grave in fase acuta sia possibile controllare la malattia con dosi elevate di corticosteroidi: questa è ancor oggi la direttiva terapeutica fondamentale in questi malati. Con questi farmaci in molti pazienti è possibile ottenere un miglioramento molto evidente della funzione renale; in questi casi, però, può persistere il problema della cerebropatia luposa che troppo spesso sembra non venir influenzata dal prednisone a dosi elevate per via orale. Noi siamo soliti iniziare con 60-100 mg/*die* di prednisone riducendo la dose progressivamente, sulla base dei segni e dei sintomi clinici, fino a 7-20 mg/*die*. Fin dall'inizio aggiungiamo anche azatioprina alla dose di 2 mg/kg/*die* (v. sotto). A questo stadio, essendo la malattia non ancora trattata, i test immunologici risultano quasi sempre francamente positivi con basse concentrazioni di C3 e di C4, un'elevata affinità per il DNA e marcata positività dei test per i complessi immuni. Come il paziente migliora, questi test tendono a normalizzarsi nell'arco di 4-12 settimane; occasionalmente, in presenza di riacutizzazione, si può osservare una caduta del titolo degli anticorpi anti-DNA rispetto a livelli in precedenza elevati, come logica conseguenza dell'improvviso passaggio in circolo di DNA libero.

Sono stati di recente studiati due nuovi schemi terapeutici per il LES in fase acuta: il metilprednisolone e.v. a dosi elevate (Catheart *et al.*, 1976) e la plasmaferesi (v.) (Jones *et al.*, 1979). Non si è ancora in grado di affermare se queste due forme di trattamento siano migliori della terapia steroidea per via orale a dosi elevate; pur tuttavia, come altri centri, noi abbiamo adottato la politica di impiegare il prednisone per via orale a dosaggi non superiori a 20 mg/*die* fin dall'inizio del trattamento, facendolo però precedere da dosi d'urto endovenose di ca. 1 g di metilprednisolone al giorno per i primi 3 giorni (da ripetere eventualmente un'altra volta se le condizioni del paziente non migliorano). Noi non impieghiamo la plasmaferesi di routine nemmeno nei casi gravi, ma preferiamo ricorrere a questa misura solo se, e quando, le altre forme di trattamento, compreso il metilprednisolone a dosi elevate, non abbiano dato risultati positivi. Così, se l'insufficienza renale persiste o progredisce, oppure se la cerebropatia luposa persiste o si aggrava (proprio questa evenienza ha costituito l'indicazione più comune alla plasmaferesi nella nostra casistica), noi pratichiamo lo scambio di 4 l di plasma al giorno fino a quando si osserva miglioramento, o per 10 giorni al massimo. È nostra impressione che questa sia l'unica misura in grado di modificare l'evoluzione della cerebropatia luposa grave, anche se non ci sono osservazioni controllate sull'argomento.

Parimenti, non è stata ancora valutata appieno l'utilità dei farmaci anticoagulanti e antipiastrinici in corso di LES, in cui sono, tra l'altro, estremamente frequenti i trombi capillari glomerulari, responsabili anche di insufficienza renale acuta (Ponticelli *et al.*, 1974), e la cui presenza appare strettamente correlata alla prognosi a lunga scadenza (Kant *et al.*, 1981). Si è anche accertata l'esistenza di attivazione piastrinica in corso di LES acuto (Parbtani *et al.*, 1980) e la partecipazione della fibrina alla genesi delle semilune. Noi, in genere, siamo soliti impiegare quale farmaco antipiastrinico il dipiridamolo alla dose di 10 mg/kg/*die* in somministrazioni refratte, talvolta associato a eparina: quest'ultimo farmaco può creare problemi in fase acuta, quando si ha necessità di praticare una biopsia renale, perché comporta il rischio di emorragia. Non ricorriamo, invece, all'Aspirina® per timore di un sanguinamento gastrointestinale in pazienti già in trattamento con corticosteroidi.

Quindi, per riassumere: nei casi con insufficienza renale grave e quadro istologico severo, noi impieghiamo metilprednisolone e.v. seguito da basse dosi di steroidi per via orale in associazione ad azatioprina. La plasmaferesi, invece, viene riservata solo a quei pazienti che non rispondono a questo trattamento. In caso di nefrite a semilune aggiungiamo una terapia anticoagulante. Ovviamente, questo schema, piuttosto complesso, va semplificato con il passare dei mesi o delle settimane fino a raggiungere una dose minima di mantenimento sia per gli steroidi che per l'azatioprina.

In caso di malattia acuta ma con funzione renale normale, pur in presenza di proteinuria profusa e di glomerulonefrite modesta di tipo mesangiale o focale, noi im-

Digitized by Google

pieghiamo unicamente steroidi per via orale, a dosi elevate per controllare le manifestazioni extrarenali della malattia.

Il principale problema che si incontra nel trattamento della nefrite luposa è però la terapia a lungo termine in quei pazienti che manifestano segni di malattia renale, mentre l'attività clinica, e/o immunologica, del processo morboso può risultare soppressa dalla terapia stessa. In questi pazienti, o nei casi in cui l'attacco acuto grave sia ormai superato, lo scopo principale è evitare i danni da farmaci. Non siamo in grado di affermare se l'aggiunta di azatioprina alla dose di mantenimento dei corticosteroidi migliori la sopravvivenza e riduca la morbilità. Va in ogni caso rilevato che la ciclofosfamide non deve essere mai usata per periodi prolungati, per il rischio di danno all'epitelio vescicale; alcuni AA., però, preferiscono questo farmaco nella fase acuta della malattia. L'ipotesi che i corticosteroidi influenzino il decorso a lungo termine della malattia (Albert *et al.*, 1979) è stata di recente messa in discussione.

Le indagini cliniche controllate sui farmaci immunosoppressori finora condotte (Wagner, 1976) non hanno portato ancora chiarezza, in larga misura per l'eterogeneità dei pazienti trattati con ogni protocollo. Tuttavia noi interpretiamo questi dati, alla luce anche della nostra esperienza, affermando che l'aggiunta di azatioprina alla dose di 2 mg/kg/*die* consente un'ulteriore riduzione della dose di mantenimento orale di prednisone a livelli di 7-15 mg/*die*, dose di bassa, anche se non trascurabile, tossicità. Noi siamo soliti aggiungere l'azatioprina al prednisone, nei casi entrati in remissione da una forma di malattia iniziale grave e nei pazienti con glomerulonefrite diffusa proliferativa. Invece non impieghiamo il farmaco in caso di glomerulonefrite focale o mesangiale poiché la n. non costituisce generalmente, in questi pazienti, un problema serio, ammenoché non si osservino istologicamente i segni della trasformazione in una forma più grave di nefrite.

Di recente si è consigliato di sottoporre questi pazienti regolarmente, ogni mese o ogni quindici giorni, a plasmaferesi allo scopo di ridurre la dose di mantenimento dei corticosteroidi, sostenendo anche che con questo mezzo è possibile un controllo più sicuro del LES cronico. Questa modalità terapeutica è in corso di studio negli U.S.A.; tuttavia, al momento, non esistono prove che essa sia migliore o più sicura degli steroidi associati ad azatioprina, oppure del solo prednisone a basse dosi. È anche possibile che l'impiego sia dell'azatioprina che della plasmaferesi finisca per avere l'unico effetto di consentire al medico di ridurre il dosaggio degli steroidi, probabilmente somministrati a dosi troppo elevate e non necessarie, agendo quindi principalmente da *placebo* per il medico.

Il trattamento della n. membranosa è ancora più discusso. Questa condizione ha un'evoluzione lenta (Donadio *et al.*, 1977), e in ca. il 25% dei casi esita in insufficienza renale nell'arco di 15 anni. Comunemente, noi impieghiamo, in questi casi, solo corticosteroidi a bassi dosaggi nell'opinione che si tratti di una malattia lenta e, di solito, non grave.

Il problema successivo che si pone nella terapia della nefrite luposa è cosa fare nei casi con malattia istologicamente evidente, ma con sedimento urinario normale e senza proteinuria. Non è nostra pratica sottoporre regolarmente tutti i pazienti con LES a biopsia renale (v. sopra) poiché riteniamo che il trattamento non sia diverso in assenza o in presenza di segni di nefrite lieve, e cioè consti in ambedue i casi di soli corticosteroidi. Di fatto, sono pochissimi i pazienti affetti da LES che non mostrano all'esame bioptico alcun segno di impegno glomerulare (Mahajan *et al.*, 1977), cosicché, se si adotta la strategia di trattare tutte le nefriti con cortisonici, ne risulta che, praticamente, tutti i pazienti luposi devono essere così trattati. Non c'è discussione sul fatto che alcuni di questi pazienti, in questa fase di malattia, in realtà stanno maturando una forma più grave. Il problema è che non possediamo i mezzi per separare tali pazienti dalla maggioranza degli altri con malattia lieve e stabile, per cui, fino a quando questi mezzi non saranno disponibili, non sembra ragionevole impiegare corticosteroidi in caso di una nefrite occulta, ma istologicamente evidente; fanno eccezione quei rari pazienti che mostrano una glomerulonefrite diffusa proliferativa in presenza di una funzione renale e di un quadro urinario normale.

L'utilità dei test immunologici quali indici di recidiva, di risposta terapeutica o di giudizio prognostico è controversa (Hecht *et al.*, 1976; Cameron *et al.*, 1976). Mentre in fase acuta si osserva una buona corrispondenza tra attività del LES e della nefrite, ciò riveste scarso valore ai fini del trattamento, in quanto, essendo i segni clinici evidenti, è possibile trattare il paziente solo sulla guida di questi ultimi. In caso di malattia cronica in trattamento con immunosoppressori, è possibile che per molti mesi o anni i test immunologici rimangano positivi pur in presenza di una malattia clinicamente quiescente. Si è ipotizzato che questi pazienti siano destinati a una recidiva della malattia; tuttavia, secondo la nostra esperienza, un trattamento rivolto a normalizzare questi test, in un paziente clinicamente guarito, non è giustificato.

Il miglior impiego che si può fare di tutti i test, sia istologici (Appel *et al.*, 1978) che immunologici (Hecht *et al.*, 1976), è quello di utilizzarli come guida per ridurre con sicurezza le dosi dei farmaci senza correre rischi di recidiva. È piuttosto raro osservare una riacutizzazione della malattia in un paziente con test immunologici negativi; tuttavia ciò non significa che sia vero il contrario (Cameron *et al.*, 1976). Il reperto istologico più utile in questo contesto è il rilievo, nel tempo, della scomparsa dei depositi subendoteliali (Hecht *et al.*, 1976). Va sottolineato, quindi, che la ripetizione della biopsia renale costituisce un momento importante nel trattamento della nefrite luposa.

Infine, dobbiamo esaminare il problema di quando, o se, il trattamento possa essere interrotto in un paziente con lupus eritematoso sistemico e nefrite. Se è senz'altro vero che si possono verificare recidive drammatiche al momento della sospensione di ogni terapia, tuttavia è necessario tentare di ridurre lentamente ogni farmaco impiegato, fino all'interruzione, in quei pazienti che non mostrano più alcun segno clinico o immunologico di attività per 2 anni. Nel passato è stato affermato che in tutti i pazienti in cui veniva sospesa la terapia si verificava una recidiva in un periodo di tempo oscillante da poche settimane fino a due anni; tuttavia di recente sono stati segnalati diversi pazienti seguiti per alcuni anni senza alcun segno di recidiva a tutt'oggi.

Questo problema assumerà un'importanza sempre maggiore col migliorare della prognosi del LES.

Per quanto riguarda la terapia del LES cfr. Dubois, 1976; *Nephron* Editorials, 1977; Cameron *et al.*, 1979.

AMILOIDOSI

La deposizione di sostanza amiloide all'interno dei tessuti può costituire un evento apparentemente primitivo (amiloidosi primaria) oppure osservarsi in concomitanza

Digitized by Google

con svariate condizioni morbose di natura infettiva, neoplastica e infiammatoria; in alcuni casi risulta invece evidente la familiarità della malattia. In quasi tutte le forme di amiloidosi l'impegno renale è un'evenienza comune e può costituire il dato clinicamente più importante. Recenti progressi nella conoscenza degli aspetti biochimici dei depositi amiloidei hanno risolto alcune difficoltà di classificazione incontrate in passato; cfr. Cohen, 1967; Gafni *et al.*, 1979; Glenner, 1980.

Patogenesi

L'amiloidosi è caratterizzata da un'infiltrazione dell'albero vascolare da parte di un materiale amorfo, cereo, che, al microscopio elettronico, mostra una struttura fibrillare e presenta il fenomeno del dicroismo quando, previa colorazione, viene osservato a luce polarizzata; il materiale capta avidamente molti coloranti; tuttavia la tonalità verde-mela che la sostanza amiloide acquisisce quando, dopo trattamento con il rosso-Congo, viene osservata a luce polarizzata, ne costituisce la caratteristica più specifica e sensibile; nei casi difficili il problema può essere risolto con la microscopia elettronica (figg. 32 e 33).

È noto da tempo che il materiale che si accumula è di natura proteica, per cui risulta del tutto inappropriato il vecchio nome di amiloide (cioè simile all'amido) ormai entrato nell'uso. Le caratteristiche comuni a tutti i depositi amiloidei sono l'insolubilità e una caratteristica struttura molecolare terziaria di tipo beta (v. AMILOIDE DEGENERAZIONE, *ultrastruttura*, I, 1450); proprio per questa caratteristica strutturale Glenner ha consigliato di ribattezzare l'amiloidosi con il termine *betafibrillosi* (Glenner, 1980).

La natura della proteina amiloidosica non è uniforme: nelle amiloidosi primitive e in quelle associate a mieloma il materiale è costituito da frammenti di regioni diverse di catene leggere di molecole immunoglobuliniche: questa amiloide viene comunemente denominata AL.

Nella amiloidosi secondaria, associata, cioè, a infezioni, neoplasie e processi infiammatori, la sostanza deposta è costituita da una proteina sierica normale non immunoglobulinica, denominata amiloide AA (l'amiloide AA nel siero viene comunemente contrassegnata con la sigla SAA). Si tratta di una proteina la cui concentrazione nel sangue aumenta durante processi infiammatori e infettivi in fase acuta e che costituisce l'apoproteina delle lipoproteine ad alta densità.

Nelle amiloidosi ereditarie la composizione delle fibrille è variabile ma, comunemente, è del tipo AA; anche diverse altre proteine possono, sia pure meno frequentemente, dare origine a depositi betafibrillari: tra queste ricordiamo la prealbumina e ormoni peptidici quali la calcitonina e l'insulina, riscontrate, rispettivamente, nell'amiloidosi familiare portoghese, nel carcinoma tiroideo, in tumori intestinali ormonosecernenti e in insulinomi.

Le due proteine fibrillari più comuni possono essere differenziate tra loro per il fatto che l'amiloide AL, diversamente da quella AA, mantiene la sua affinità per il rosso-Congo e per altri coloranti metacromatici, dopo trattamento con permanganato di potassio. È stata poi riscontrata un'altra proteina non fibrillare denominata amiloide P (AP, SAP) quale costituente minore di tutti i depositi amiloidei. Sebbene strutturalmente costituita da una glicoproteina molto simile alla proteina C reattiva, la SAP non compare in fase acuta, bensì è un normale costituente della membrana basale dei vasi, compresi quelli glomerulari. Il suo significato nei depositi non è chiaro; tuttavia è proprio la sua natura glicoproteica che conferisce ai depositi amiloidei la tipica paS-positività.

Caratteristica comune delle proteine betafibrillari è la loro insolubilità e resistenza alla fagocitosi. Quindi, una volta depositata, l'amiloide persiste a lungo, o addirittura indefinitamente, tanto che è discutibile se essa possa mai regredire; tuttavia va rilevato che, in corso di amiloidosi secondaria, la funzione del rene o del fegato può migliorare se si riesce a identificare e trattare la causa primaria. Anche se è probabile che occasionalmente possa verificarsi un vero riassorbimento (Dikman *et al.*, 1977), tuttavia l'arresto del processo di deposizione è tutto ciò che si può sperare nella maggior parte dei pazienti.

Rimane aperto il problema fondamentale di cosa porti alla produzione e alla deposizione tessutale di queste proteine fibrillari insolubili. Per quanto riguarda l'amiloidosi primaria è stata prospettata l'esistenza di un'analogia tra mieloma franco complicato da amiloidosi e iperattività dei linfociti B dimostrabile nell'amiloidosi primitiva (Isobe e Osserman, 1974). Secondo questa ipotesi, quest'ultima condizione rappresenta il versante benigno delle discrasie plasmacellulari; uno studio accurato è infatti in grado di rilevare, in molti casi di amiloidosi primaria, anomalie immunoglobuliniche, compresa la comparsa di bande monoclonali all'elettroforesi e di catene leggere in eccesso nelle urine, ma ancora in quantità insufficienti, nella maggior parte dei casi, a dare origine a una vera proteinuria di Bence Jones. Questa iperattività dei linfociti B potrebbe a sua volta derivare da un deficit dei linfociti T soppressori: si è infatti dimostrato che la timosina è in grado di prevenire l'amiloidosi sperimentale da caseina nei topi. Molti dati fanno ritenere che la proteina fibrillare amiloidea, che di per sé ha un peso molecolare relativamente basso (14.000), sia il risultato di una proteolisi limitata di una proteina amiloidogenica progenitrice (SAA, IgG, etc.), con un processo che può essere riprodotto *in vitro*. Secondo questa ipotesi, solo alcuni tipi di SAA sono amiloidogeniche, e ciò spiega perché non tutte le condizioni associate ad aumento della SAA danno origine alla malattia, e che alcune forme ereditarie sono probabilmente legate alla produzione di una particolare SAA amiloidogenica. Cfr. anche Franklin, 1979.

Quadro clinico

Il quadro clinico può essere dominato dalla malattia cui l'amiloidosi si associa, e cioè sepsi croniche, artrite reumatoide, tbc, lebbra, carcinomi, linfomi, mieloma, febbre familiare del mediterraneo, etc., oppure l'amiloidosi può costituire il primo dato che viene all'attenzione e la causa primitiva viene identificata solo successivamente. La diagnosi di forma primitiva può esser posta solo per esclusione, cioè dopo una ricerca accurata delle condizioni morbose cui la malattia suole associarsi.

Per quanto riguarda l'amiloidosi renale il quadro clinico dominante è la proteinuria, spesso sufficiente a provocare ipoalbuminemia e sindrome nefrosica. All'occasione la proteinuria può apparire infrenabile e grave, tanto da causare ipotensione, shock o insufficienza renale acuta. È frequente l'associazione con ematuria microscopica, mentre quella macroscopica è molto rara, malgrado la possibile comparsa di importanti fenomemi emorragici, in numerose altre sedi, in risposta a traumi, o dopo biopsia. L'emorragia può però verificarsi anche in vescica tanto da simulare una neoplasia distraendo l'attenzione dall'impegno renale.

Se il quadro clinico suggerisce l'esistenza di una causa responsabile di amiloidosi, oppure se le modalità dell'infiltrazione amiloidosica di alcuni organi sono tipiche, la diagnosi può essere facile. Tuttavia è spesso impossibile riconoscere l'amiloidosi primaria se non attraverso l'esame bioptico: questa diagnosi ricorre con un'incidenza del 10% di tutte le sindromi nefrosiche nell'adulto (Ogg *et al.*, 1981), incidenza che si raddoppia nei pazienti con oltre 50 anni d'età. Si afferma, da più parti, che in questa condizione morbosa il rene risulta particolarmente ingrossato: ciò non corrisponde alla nostra esperienza, se si tiene conto delle dimensioni che l'organo assume in altre forme nefrosiche.

Tuttavia, lo studio delle dimensioni dell'organo può costituire un dato utile se il paziente esordisce con insufficienza renale acuta o cronica senza causa precisa. L'insufficienza acuta può conseguire a una trombosi della vena renale, evenienza particolarmente comune in corso di amiloidosi primaria e secondaria, a paragone di altre forme di malattia glomerulare. La trombosi si osserva comunemente anche nel corso dell'amiloidosi che complica la febbre familiare del Mediterraneo.

In una minoranza di casi la malattia esita in insuffi-

Digitized by Google

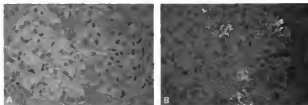



Fig. 32. Amiloidosi. *A*) Glomerulo colorato col rosso-Congo e osservato a luce normale; i depositi brunastri di amiloide sono particolarmente evidenti a carico del lato destro del glomerulo sia nel mesangio che nella parete capillare. Una certa quantità di amiloide è anche visibile all'interno e attorno alla capsula di Bowman. *B*) Stesso glomerulo osservato a luce polarizzata: si evidenzia il tipico dicroismo verde-mela caratteristico delle fibrille amiloidi. (*Osservazioni D. R. Turner*).

cienza renale terminale coi reni piccoli e retratti e in cui l'amiloide, a prima vista, non appare affatto sospettabile. L'ipertensione, sebbene globalmente rara, è comune nell'amiloidosi con impegno funzionale renale e può essere, in tal caso, molto grave. Come causa d'insufficienza renale, l'amiloidosi è piuttosto rara, eccetto in Israele dove la frequenza della febbre familiare del Mediterraneo negli ebrei Sefarditi rende questa condizione morbosa una delle cause più comuni d'insufficienza renale (Sohar *et al.*, 1967).

Cfr. Triger e Joekes, 1973; Kyle e Baird, 1975; Ogg *et al.*, 1981.

Indagini di laboratorio

I livelli del SAA non consentono di riconoscere quali pazienti affetti da malattia neoplastica o infiammatoria siano andati incontro ad amiloidosi tessutale; tuttavia, in alcuni casi di malattia primaria, possono osservarsi aumenti della concentrazione delle immunoglobuline, talvolta con bande monoclonali, a sottolineare lo stretto rapporto esistente tra amiloidosi primaria e mieloma vero. L'esame del midollo osseo mostra un aumento di plasmacellule con caratteri morfologici normali; con un accurato studio delle urine si può però dimostrare un aumento di catene leggere. Altri aspetti laboratoristici non risultano di alcuna utilità: in particolare, la concentrazione del complemento è normale, la protidemia è modificata in ragione dell'entità della proteinuria, e autoanticorpi sono comunemente assenti.

Si è affermato che l'esame al microscopio elettronico del sedimento urinario per la ricerca di fibrille amiloidee è utile a fini diagnostici; questa osservazione non è stata però confermata. Si è anche sostenuto che una dose di dimetilsolfossido (DMSO; v. sotto) può aumentare l'escrezione urinaria di fibrille amiloidee. L'esame al microscopio ottico del sedimento urinario colorato col rosso-Congo può evidenziare cilindri contenenti amiloide; tuttavia tale evenienza è rara e il test ha scarsa precisione, specialmente perché risulta positivo con maggior frequenza in caso di mieloma franco.

Istopatologia

La diagnosi di amiloidosi può essere posta solo dopo adeguato esame di un reperto bioptico o autoptico. La biopsia rettale dà risultati positivi nell'80-90% dei casi purché nel frammento siano presenti vasi sottomucosi, ed è da preferirsi a quella gengivale che dà un maggior numero di falsi negativi.

Se è presente proteinuria (come è quasi sempre il caso) può risultare particolarmente utile ai fini diagnostici una biopsia renale ammenoché questa manovra non sia controindicata per la presenza di un'insufficienza renale o di una diatesi emorragica. La nefrobiopsia, in questa condizione morbosa, non sembra comportare un maggior rischio di emorragia rispetto alle altre glomerulopatie. Il frammento prelevato va fissato con alcol o formalina tamponata, colorato con il rosso-Congo e osservato anche a luce polarizzata. L'amiloide è visibile piuttosto agevolmente nel mesangio, nei capillari periferici e nei vasi sanguigni (fig. 32). All'occasione l'amiloide risulta particolarmente evidente o unicamente presente in sede peritubulare. In alcuni casi, anche in presenza di proteinuria profusa e di sindrome nefrosica, può risultare difficile riconoscere l'amiloide al microscopio ot-

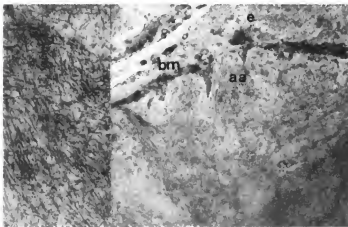



Fig. 33. Amiloidosi. Aspetto al microscopio elettronico ad alto ingrandimeoto (38.000 × *a sinistra*, 9500 × *a destra*), di un deposito amiloide (aa) che infiltra e sostituisce la membrana basale (bm) di un capillare glomerulare e la cellula epiteliale (e) sovrastante. È possibile rilevare la struttura fibrillare del deposito di amiloide che gli conferisce le peculiari proprietà ottiche e cromatiche.

tico, tanto che spesso si pone diagnosi di glomerulopatia «a lesioni minime».

Comunemente, questo errore può essere rettificato con l'esame al microscopio elettronico, che consente di evidenziare le caratteristiche fibrille della lunghezza di 8-10 nm (fig. 33).

Nelle fasi successive della malattia i glomeruli risultano sempre più impegnati da masse eosinofile mentre si fanno evidenti le alterazioni interstiziali e i caratteristici cilindri tubulari contenenti amiloide. Le masserelle glomerulari, che non assumono l'argento, ma si colorano con il paS e la tioflavina T, possono presentare una qualche somiglianza con quelle che si osservano nella glomerulosclerosi diabetica; tuttavia, nel diabete, queste formazioni sono argentopositive. Nell'amiloidosi possono comparire evidenti «picchi» (Ogg *et al.*, 1981) visibili sia con la impregnazione argentica che al microscopio elettronico. All'immunofluorescenza i reperti sono variabili, in genere negativi, talora con colorazione debole, probabilmente non specifica, per immunoglobuline e complemento.

Cfr. Heptinstall, 1974.

Decorso e trattamento

Se si riesce a identificare e a controllare la condizione morbosa di base, in caso di amiloidosi secondaria, in genere si può fermare anche il progresso della malattia. La prognosi, quindi, varia a seconda della forma morbosa più comune nei diversi ospedali o paesi. Episodicamente la proteinuria può scomparire, e in pochissimi casi si è ottenuta una documentazione convincente della scomparsa, o almeno della riduzione dell'amiloide già depositata (Dikman *et al.*, 1977).

Tuttavia, se la causa responsabile della malattia, ad es., un'artrite reumatoide, rimane attiva, anche il decorso dell'amiloidosi secondaria appare progressivo senza pausa. Ciò risulta vero anche per quella forma di amiloidosi che complica la malattia di Still nei bambini (Trainin *et al.*, 1978). La prognosi dell'amiloidosi primaria è senz'altro peggiore (Ogg *et al.*, 1981), e la maggior parte dei casi muore o entra in dialisi entro 1 anno o al massimo 2.

Il trattamento dell'amiloidosi primaria è ancora del tutto vano. A causa delle analogie esistenti tra questa malattia e il mieloma multiplo (Isobe e Osserman, 1974), numerosi AA. hanno tentato l'impiego di farmaci corticosteroidei o di immunosoppressori, in particolare la ciclofosfamide e il melfalan (Jones, 1976). Sembra però certa l'inefficacia di questo tipo di trattamento. Uno degli aspetti più frustranti dell'amiloidosi primitiva, è che il paziente, anche se può esser mantenuto in vita con la dialisi o con il trapianto renale, nei tempi lunghi va incontro a un impegno inevitabile di altri organi che lo porta inesorabilmente alla morte.

Tuttavia la prognosi, almeno in alcuni casi di amiloidosi, sembra attualmente migliorata. L'esempio più caratteristico è la forma che complica la febbre familiare del Mediterraneo (Sohar *et al.*, 1967). La colchicina, alla dose di 0,5 mg/25 kg di peso corporeo/*die* si è dimostrata in grado di controllare o eliminare gli episodi di sierosite che caratterizzano questa forma morbosa; sembra ormai accertato che questo trattamento è in grado di ridurre anche la proteinuria nei casi complicati con amiloidosi (*Lancet*, Editorial, 1978; Zemer *et al.*, 1974; Ravid *et al.*, 1977). Pur in attesa di dati più consistenti da Israele, le comunicazioni preliminari fanno ritenere che una profilassi a lungo termine con questo farmaco sia in grado di prevenire la comparsa di proteinuria nei bambini affetti da febbre familiare del Mediterraneo. Un altro gruppo di pazienti per cui sembra farsi strada un po' di speranza sono quelli con amiloidosi associata ad artrite reumatoide, a seguito dell'impiego di un agente solubilizzante, il dimetilsolfossido (DMSO), utilizzato poi anche in altre forme di amiloidosi (Van Ryswijk *et al.*, 1979).

Le prime osservazioni preliminari e altre non ancora pubblicate, fanno ritenere che i pazienti che rispondono al farmaco sono quelli affetti da artrite reumatoide e forse anche da altre forme di amiloidosi secondaria. L'agente si somministra per via orale, ma purtroppo possiede un odore sgradevole simile ad aglio stantio che si trasmette alla cute, al sudore e al respiro del paziente. Sfortunatamente sembra che, né la colchicina, né il DMSO siano in grado di arrestare il progresso della malattia primitiva.

Cfr. Triger e Joekes, 1973; Kyle e Baird, 1975; Surian *et al.*, 1979; Ogg *et al.*, 1981.

Dialisi e trapianto

I pazienti con amiloidosi sono stati sottoposti a trattamento dialitico e trapianto in tutto il mondo e, dal 1979, anche in Europa. Nei pazienti con malattia di base a lenta evoluzione l'impegno di altri organi può non interferire con questo tipo di terapia; tuttavia, in alcuni casi, la presenza di compromissione cardiaca può creare problemi all'emodialisi. Nel corso di questa manovra terapeutica uno dei nostri pazienti è andato incontro a insufficienza surrenalica.

È interessante rilevare che gli episodi acuti della febbre familiare del Mediterraneo possono presentare remissione in corso di terapia dialitica (Rubinger *et al.*, 1979).

In Europa sono stati sottoposti a trapianto renale più di 140 pazienti con amiloidosi e, comunemente, non si è osservata recidiva della malattia nel rene trapiantato. Depositi di amiloide sono stati però segnalati in alcuni casi sia di amiloidosi secondaria (Light e Hall-Craggs, 1979) che di febbre familiare del Mediterraneo (Jacob *et al.*, 1979); l'entità del rischio in termini di funzione renale non è stata ancora chiarita.

NEFROPATIA DIABETICA

L'insufficienza renale è la causa singola più comune di morte nel diabete giovanile insulinodipendente. Metà dei decessi osservati in questi pazienti sotto i 20 anni d'età, avvengono, infatti, per cause renali. Sotto un'altra angolatura, ca. il 5% di tutti i pazienti che vanno incontro a insufficienza renale ha una nefropatia legata al diabete.

Cfr. Arieff e Myers, 1981; Cameron *et al.*, 1975; Friedman e d'Esperance, 1980.

Patogenesi

La patogenesi della n. diabetica è sconosciuta. L'ispessimento della parete capillare glomerulare è riconoscibile già molto tempo prima che compaia proteinuria clinicamente evidente; in questa fase è presente, però, microalbuminuria (Viberti, 1979). Nel diabete insulinodipendente in fase iniziale il rene risulta ingrandito, i glomeruli appaiono di dimensioni superiori alla norma, il flusso plasmatico renale è aumentato come pure il filtrato glomerulare. Tutte queste alterazioni rientrano nella norma quando il diabete torna sotto controllo con l'insulina, e la loro patogenesi è ignota. Ipoteticamente si è attribuito il fenomeno a un aumento di «segnali» tubulari che incrementano il filtrato glomerulare per secrezione di prostaglandine o di altre sostanze vasoattive, oppure al possibile effetto di alcuni ormoni, quali quello della crescita, che aumenta sia le dimensioni renali che il filtrato glomerulare, e la cui concentrazione risulta elevata nel diabete iniziale non trattato. Il rapporto tra iperfiltrazione, microproteinuria e anomalie strutturali, che compaiono successivamente, non è noto.

L'alterazione principale e più precoce che si osserva nella n. diabetica è un ispessimento della membrana basale del capillare glomerulare. Studi su animali resi diabetici sperimentalmente fanno ritenere che questo fenomeno sia da attribuire a un aumento della sintesi della matrice della membrana basale stessa;

Digitized by Google

in cellule epiteliali provenienti da pazienti diabetici si sono infatti osservate alterazioni al microscopio elettronico interpretabili come segno di iperattività.

Quale aspetto metabolico od ormonale possa essere responsabile di questo fenomeno è ancora in discussione; tuttavia di ciò è stato incolpato il glucagone. Nei diabetici anche la composizione della membrana basale è abnorme sotto diversi aspetti, in particolare è presente un deficit totale di residui di ac. sialico; tale anomalia sembrerebbe direttamente responsabile della proteinuria, dato che è proprio il rivestimento polianionico del glomerulo che impedisce la perdita di proteine nelle urine, rivestimento che sembra sia costituito principalmente da sialoproteine. Al contrario, la permeabilità relativa della membrana basale glomerulare a polimeri di dimensioni differenti è quasi normale perfino in diabetici già nefrosici. Si è cercato di correlare queste anomalie dei carboidrati strutturali della membrana basale alle anomalie metaboliche del diabete; tuttavia, malgrado molte ipotesi e ricerche in questo campo, non si sono ottenuti risultati evidenti. È inoltre ancora in discussione se l'alterazione segnalata non sia dovuta anche a un rallentamento del ricambio della membrana basale oltreché a un aumento della sintesi.

Nel diabetico più anziano domina invece, sia dal punto di vista anatomopatologico che da quello clinico, la vasculopatia diffusa; tuttavia, perfino nel soggetto giovane, possono osservarsi evidenti lesioni ialine alle arteriole afferenti ed efferenti. Il significato di queste alterazioni strutturali del circolo glomerulare, oppure di alterazioni più fini del calibro vascolare, nella genesi dell'iperfiltrazione e della proteinuria è ancora argomento di ricerca.

Cfr. anche: Viberti, 1979; Romen, 1980.

Quadro clinico e decorso

Durante le fasi iniziali della malattia, il diabetico giovane frequentemente mostra persistenza di quell'aumento del filtrato glomerulare e (in maniera minore) del flusso plasmatico osservati negli stadi iniziali. La proteinuria è, in questa fase, non riconoscibile a meno che non si ricorra a dosaggi radioimmunologici. Un buon controllo, di tipo convenzionale, del diabete comporta un ritorno verso la norma di questi indici. Tuttavia queste anomalie tendono a persistere, tanto che il diabetico giovane, anche in trattamento, presenta in genere un filtrato glomerulare superiore del 20-40% a quello dei controlli (Mogensen, 1976). La nefrobiopsia, anche in questa fase, mostra anomalie in circa la metà dei casi (v. sotto).

Successivamente si osserva la comparsa di *proteinuria* clinicamente dosabile. Tipicamente, prima della comparsa di questo segno passano in media 10 anni; tuttavia, dopo i 30 anni, più del 50% dei diabetici con malattia insorta in età giovanile, presenta proteinuria. Va rilevato, però, che alcuni soggetti sono in grado di sopravvivere 50 anni e più senza manifestare mai questa complicanza; non è chiaro che cosa determini la comparsa della proteinuria o della retinopatia (Oakley *et al.*, 1974). Questa fase di proteinuria manifesta dura, in genere, un certo numero di anni senza nessun altro sintomo di malattia renale. Tuttavia, in questo stadio, si inizia a osservare, comunemente, un declino della funzione renale, dapprima da livelli «supernormali» alla norma, successivamente a livelli francamente abnormi. Mogensen ha calcolato che il filtrato glomerulare si riduce alla velocità media di poco meno di 1 ml/min al mese (Mogensen, 1976): tuttavia la velocità di declino varia notevolmente da paziente a paziente (Jones *et al.*, 1979).

Ciò risulta confermato dalle statistiche di sopravvivenza nei diabetici con proteinuria e malattia insorte in età giovanile: nelle diverse casistiche l'insufficienza renale viene raggiunta in media dopo 5-9 anni (Knowles, 1974). Solo il 28% dei casi sopravvive più di 10 anni (Caird, 1961) e, dopo 12 anni dall'insorgenza della proteinuria, più del 90% dei diabetici proteinurici e insulinodipendenti presenta insufficienza renale. Quindi, malgrado l'esistenza di eccezioni, la comparsa di proteinuria in un paziente diabetico ha il valore di un segno prognostico sfavorevole.

Il manifestarsi di una *sindrome nefrosica* ha un significato ancora peggiore, poiché essa, comunemente, compare tardivamente nel corso della malattia proteinurica; l'edema nei diabetici può comparire anche quando l'albuminemia è ancora entro i limiti della norma. In genere, è breve il tempo che separa la comparsa di questa sindrome dall'insufficienza renale terminale: comunemente meno di 3 anni (Goldstein e Massry, 1978); solo il 30% dei pazienti diabetici con sindrome nefrosica presenta ancora una qualche funzione renale 4 anni dopo la diagnosi. È questa, quindi, una delle forme più gravi di n. associata a sindrome nefrosica: solo la nefrite a semilune o quella da amiloidosi primaria hanno una prognosi ancora peggiore. Un'apparente remissione è stata segnalata solo in un unico caso (Pabico *et al.*, 1975).

Nel paziente diabetico più anziano il quadro risulta un po' diverso. Più vecchio è il malato al momento in cui si riscontra il diabete, più probabile è la presenza di proteinuria (Malins, 1968). Ciò significa che la malattia può sussistere per molti anni senza venire alla luce; ciò è confermato dal rilievo di numerosi diabetici sconosciuti quando si praticano *screening* di massa.

Quando la diagnosi di diabete viene posta oltre i 50 anni di età, la proteinuria è praticamente sempre presente. In questo gruppo di pazienti, però, il quadro clinico è dominato dalla malattia vascolare nelle sue diverse forme: ciò costituisce un rischio di mortalità maggiore che non la compromissione renale.

Uno dei problemi che si pone quando, in un soggetto diabetico, si riscontrano anomalie urinarie è definire se ciò preannunzi l'insorgenza di una n. diabetica clinicamente manifesta, oppure se il reperto sia il risultato di una malattia renale coincidente. I diabetici, infatti, possono andare incontro a ognuna delle forme di glomerulonefrite sopra discusse: in letteratura sono stati segnalati casi di associazione con glomerulonefrite acuta, con malattie «a lesioni minime» sensibili ai corticosteroidi (sia in soggetti adulti che in bambini) e con n. amiloidosica e membranosa (Rao e Crosson, 1980). Noi abbiamo riscontrato n. «a lesioni minime», amiloidosica, membranosa, sclerosi segmentale focale e n. luposa in pazienti seguiti per la loro malattia diabetica: la diagnosi della malattia renale venne posta per la comparsa di una sindrome nefrosica. Sembra che la n. membranosa sia più comune del normale nei pazienti diabetici (Wehner e Bohle, 1974). Chiaramente il problema potrebbe esser risolto praticando una biopsia renale in tutti i diabetici con proteinuria o sindrome nefrosica: a tale atteggiamento appunto ci si attiene in alcuni istituti. Tuttavia, tenendo presente che la maggior parte dei pazienti mostra solo le tipiche alterazioni della glomerulosclerosi diabetica e che, al momento attuale, non esiste alcuna forma di trattamento per la n. diabetica, con questo comportamento si corre solo il rischio di sottoporre i pazienti al pericolo inutile connesso a una manovra diagnostica invasiva.

È quindi utile mettere in rilievo quegli aspetti che fanno sospettare, in un paziente diabetico con proteinuria, l'esistenza di una malattia glomerulare diversa dalla n. diabetica. Il dato più utile a questo scopo è la presenza o l'assenza di retinopatia. Numerose indagini hanno dimostrato l'esistenza di una corrispondenza stretta tra retinopatia e glomerulopatia clinicamente manifesta con valori poco al di sotto del 100% (Gellman *et al.*, 1959;

Digitized by Google

Malins, 1968). È quindi utile sottoporre a biopsia renale ogni paziente diabetico senza evidente retinopatia e che manifesti una proteinuria o una sindrome nefrosica. La semplice retinoscopia, specialmente in mani non pratiche, può non svelare una retinopatia, per altri versi ben visibile all'angiografia a fluorescenza. Se una buona indagine oftalmoscopica non dimostra alcun impegno retinico e se, a un esame più accurato, si osservano solo segni modesti di retinopatia, è probabilmente giustificata una nefrobiopsia.

Un altro dato utile ai fini diagnostici è il rilievo di ematuria; sorprendentemente non esiste in letteratura una valutazione attendibile dell'incidenza di questo segno nella n. diabetica. Essa è probabilmente rara in questi pazienti e la sua presenza dovrebbe far sorgere il sospetto di un'altra condizione. Chiaramente, è estremamente improbabile che una sindrome nefritica acuta sia il risultato di una n. diabetica, per cui, ogni volta che questa sindrome compare in un paziente con diabete, va studiata come negli altri casi.

Infine, a scopo diagnostico, è utile la ricerca di eventuali anomalie immunologiche, quali ipergammaglobulinemia, bassa complementemia, o positività del test per il fattore antinucleare.

L'*ipertensione* è comune nei pazienti con n. diabetica, in parte come conseguenza della vasculopatia concomitante. Questo sintomo, come frequenza, segue nei diabetici la proteinuria ed è estremamente probabile che alla sua genesi concorra un fattore renale. È interessante rilevare che l'ipertensione, in questi pazienti, si accompagna, in genere, a valori plasmatici di renina bassi, a una espansione del volume circolante, e talvolta a una neuropatia vegetativa. L'ipertensione maligna è rara nei diabetici.

L'*uremia* comunemente affiora quando si è già stabilita una vasculopatia diffusa, tanto che, al momento in cui questa sindrome compare, molti pazienti presentano già una retinopatia grave o sono ciechi. Una neuropatia subclinica è quasi sempre presente, mentre una forma clinicamente manifesta, ad es., con compromissione della vescica, può ulteriormente aggravare la situazione. Il quadro clinico, in particolare nei diabetici che raggiungono l'uremia oltre i 60 anni, può essere dominato da grossi problemi extrarenali. La sintomatologia della sindrome nefrosica può persistere nel diabetico fino all'insufficienza renale terminale, tanto da creare, come nel caso della glomerulosclerosi segmentale focale e amiloidosica, ulteriori problemi di trattamento. Con l'aggravarsi dell'uremia il fabbisogno insulinico può ridursi.

Per quanto concerne questi argomenti, cfr. Watkins *et al.*, 1972; Gellman *et al.*, 1959.

Istopatologia

L'introduzione della terapia insulinica del diabete ha fatto sì che molti pazienti potessero sopravvivere tanto a lungo da andare incontro a n. conclamata; tuttavia si è ormai accertato che nella maggior parte delle forme diabetiche a insorgenza giovanile sono riscontrabili anomalie glomerulari già entro 2 anni dalla diagnosi (Osterby, 1975). Quindi, l'incidenza della proteinuria non è parallela a quella della glomerulosclerosi diabetica nei soggetti esposti al rischio. Occasionalmente, è poi possibile riscontrare in un diabetico una glomerulosclerosi evidente senza proteinuria. Gli aspetti che verremo a descrivere sono virtualmente specifici per la n. del diabete mellito; sono stati segnalati casi rari di pazienti con lesioni diabetiche apparentemente tipiche e con una normale tolleranza metabolica al glicoso (Strauss *et al.*, 1971).

La lesione tipica della n. diabetica consiste in una deposizione diffusa di materiale simil-membrana basale, per tutto il glomerulo in corrispondenza sia delle pareti capillari che del mesangio (fig. 34).

Questo materiale mostra affinità sia per l'eosina e per il paS che per la metenamina-argento; al microscopio elettronico l'ispessimento della parete capillare appare diffuso e senza evidenti strutturazioni; ciò permette di differenziarlo da quello che si osserva nella n. membranosa. Con il progredire della lesione si osserva la formazione di masse eosinofile nel mesangio, l'obliterazione dei lumi capillari e, infine, la comparsa della tipica glomerulosclerosi nodulare diabetica (fig. 35). La gravità delle lesioni glomerulari si correla bene con l'entità della proteinuria e dell'impegno renale (Watkins *et al.*, 1972), mentre i noduli sono presenti solo in circa la metà delle biopsie praticate in diabetici proteinurici e non mostrano alcun rapporto con i dati clinici. Queste strutture, in genere, sono localizzate centralmente nel lobulo glomerulare, sono acellulari, sono circondate dai capillari

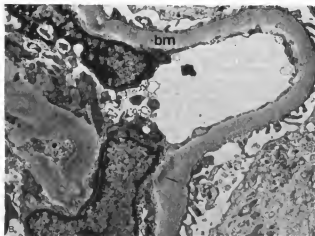
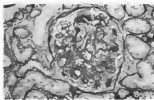



Fig. 34. Glomerulopatia diabetica: forma diffusa. *A*) Preparato in paraffina e colorato con argento: si rileva un diffuso ispessimento della parete capillare con espansione del mesangio. L'arteriola afferente, in basso a sinistra presenta un deposito «ialino» caratteristico. *B*) Capillare, al microscopio elettronico, di un paziente con proteinuria e glomerulopatia diabetica diffusa. Lo spessore della membrana basale (bm) è diffusamente e irregolarmente aumentato, quasi due volte la norma, senza alcuna evidente modificazione strutturale o depositi estranei. (*Osservazioni D. R. Turner*).

Digitized by Google

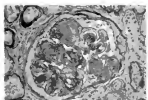



Fig. 35. Glomerulosclerosi nodulare diabetica. Il mesangio è notevolmente espanso e contiene diversi noduli di Kimmelstiel-Wilson. Sono anche visibili diverse lesioni ialine intracapillari «a goccia». (*Osservazione D. R. Turner*).

e possono somigliare ai noduli amiloidosici, ma, a differenza di questi ultimi, sono argirofile. In caso di dubbio nei confronti di una glomerulonefrite mesangiocapillare lobulare è possibile risolvere il problema ricercando i depositi immuni caratteristici della forma nefritica.

Con l'immunofluorescenza non si mette in evidenza alcuna colorazione; talora solo una delicata fluorescenza lineare da deposito di IgG in corrispondenza della membrana basale anormale. L'aspetto al microscopio ottico risolve ogni confusione nei confronti della nefrite anti-MBG.

È comune il rilievo di lesioni cosiddette «a cappello», anche se non specifiche per il diabete. Esse sono costituite da masse di materiale ialino che ricoprono l'apice di un lobulo glomerulare; a un esame accurato, si conferma la localizzazione della formazione all'interno di un capillare dilatato, ed è per questo motivo che vengono talvolta chiamate «lesioni essudative». Alterazioni simili si osservano anche in corrispondenza delle cellule di rivestimento della capsula di Bowman.

Infine, anche i vasi e l'interstizio risultano marcatamente impegnati nella n. diabetica (Bader *et al.*, 1980). Sia le arteriole afferenti che quelle efferenti mostrano infatti lesioni ialine che si colorano intensamente con il paS; le alterazioni interstiziali si correlano bene ai livelli della creatininemia (Bader *et al.*, 1980; Thomsen, 1965; Gellman *et al.*, 1959).

Trattamento

Non esiste ancora un trattamento capace di modificare il quadro o l'evoluzione della n. diabetica.

Poiché le alterazioni sembrano esser specificamente correlate allo stato diabetico, si è ipotizzato che un buon controllo della malattia possa ridurre l'incidenza della complicanza renale. Tuttavia, entro i limiti del controllo ottenibile con somministrazioni intermittenti di insulina, questo postulato non sembra confermato (UGDP, 1978). Attualmente si è resa possibile l'applicazione di apparecchi che consentono un'infusione continua d'insulina umana, per cui si spera che un controllo più fisiologico per tutta la giornata possa prevenire la comparsa o l'evoluzione della n. e della retinopatia, da molti osservatori ritenute due aspetti di una medesima microangiopatia. Ricerche cliniche controllate sono in corso sull'argomento. Al momento attuale, nella maggior parte dei pazienti diabetici, l'unico risultato realizzabile è il controllo dell'ipertensione, a parte la risoluzione dell'edema con le modalità segnalate in precedenza (v. sopra, col. 166).

Si è segnalato che l'ablazione ipofisaria è in grado di ridurre l'ispessimento della parete capillare (Ireland *et al.*, 1967); tuttavia i risultati incoraggianti osservati inizialmente non sono stati confermati. È stata anche consigliata una terapia con clofibrato, anticoagulanti e agenti antipiastrinici, come pure si è sostenuto che un nuovo antidiabetico orale della classe delle sulfaniluree, la gliclazide, sia in grado di ridurre la proteinuria (Kazandjian *et al.*, 1976). La validità di questi trattamenti non è stata confermata.

Molta attenzione si è rivolta alla terapia dell'insufficienza renale terminale nei diabetici per mezzo della dialisi e del trapianto (Goetz e Kjellstrand, 1979). I risultati ottenuti inizialmente con l'emodialisi sono stati scarsi: l'accesso alle vene si è dimostrato difficile; si è osservata una mortalità elevata (50% in 1 anno) e una terrificante incidenza di cecità: il 40% di pazienti sottoposti a emodialisi regolare hanno perso la funzione visiva entro il 1° anno, probabilmente a seguito di emorragie indotte dall'eparina in zone di neovascolarizzazione, o a seguito degli squilibri idrici che si verificano durante la dialisi stessa. Ciò ha spinto a ricorrere al trapianto renale con risultati quasi altrettanto buoni che quelli ottenuti nei pazienti non diabetici, purché il soggetto venga inserito precocemente nel programma terapeutico per l'insufficienza renale cronica, a valori di creatininemia di 500 µmol/l o più. In tal modo si evita la sovrapposizione del quadro uremico a quello della sindrome nefrosica.

I reni trapiantati in genere presentano lesioni ialine a carico delle arteriole glomerulari (Mauer *et al.*, 1976) e sebbene la recidiva della glomerulopatia diabetica non sia stata descritta, è probabile che essa possa affiorare col migliorare della sopravvivenza, ammenoché non si riesca a realizzare con successo il trapianto pancreatico o delle insule (Gliedman *et al.*, 1974). Il trapianto di tessuto insulare funzionante, già di per sé, dovrebbe costituire una profilassi per il diabete stesso.

Fin dal momento della realizzazione della dialisi peritoneale cronica ambulatoriale nel 1976, si è osservata una reviviscenza dell'interesse per questa metodica. Per i pazienti diabetici i problemi al carico di glicoso presente nel liquido di dialisi non sembrano esser grandi. Tuttavia, la mortalità rimane superiore rispetto ad altri pazienti sottoposti a questa tecnica, forse poiché i casi più adatti vengono selezionati per il trapianto.

Bibliografia

GLOMERULONEFRITI

Adu D., Anim-Addo Y. *et al.*, *Q. J. Med.*, 1981, **50**, 297.
Agnello V., *Medicine*, 1978, **57**, 1.
Anders D., Agricola B. *et al.*, *Virchow's Arch. A.*, 1977, **376**, 1.
Andrade Z. A., Rocha H., *Kidney Int.*, 1979, **16**, 23.
Arneil G. C., *Lancet*, 1961, **2**, 1103.
Baldwin D. S., *Am. J. Med.*, 1977, **62**, 1.
Barbiano di Belgiojoso G., Tarantino A. *et al.*, *Nephron*, 1977, **19**, 250.
Bartolotti S. R., Peters D. K., *Clin. Exp. Immunol.*, 1978, **32**, 199.
Barton C. H., Vaziri N. D., Spear G. S., *Am. J. Med.*, 1980, **68**, 308.
Baxter J. H., Goodman H. C., Allen J. C., *J. Clin. Invest.*, 1961, **40**, 490.
Beaufils M., Morel-Maroger L., *Nephron*, 1978, **20**, 125.
Beirne G. J., Brennan J. T., *Arch. Environ. Health*, 1972, **25**, 365.
Berlyne G. M., Mallick N. P., *Lancet*, 1969, **2**, 399.
Black D. A. K., Rose G., Brewer D. B., *Br. Med. J.*, 1970, **3**, 421.
Bolton W. K., Couser W. G., *Am. J. Med.*, 1979, **66**, 495.
Bolton W. K., Atuk N. O. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1977, **62**, 60.
Brenner B. M., Hostetter T. H., Humes K. D., *N. Engl. J. Med.*, 1978, **298**, 826.
Briggs W. A., Johnson J. P. *et al.*, *Medicine*, 1979, **58**, 348.
Briner J., Binswanger U., Largiader F., *Clin. Nephrol.*, 1980, **13**, 189.
Brown C. B., Cameron J. S. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1978, **10**, 51.
Brown E. A., Upadhyaya K. *et al.*, *Medicine*, 1979, **58**, 295.
Callard P., Feldmann G. *et al.*, *Am J. Pathol.*, 1975, **80**, 329.
Cameron J. S., *Clin. Nephrol.*, 1975, **4**, 1.
Cameron J. S., *Prospett. Pediatr.*, 1978, **8**, 429; 437.
Cameron J. S., in Kincaid-Smith P., D'Apice A. J. F., Atkins R. C. eds., *Progress in Glomerulonephritis*, 1979a, Wiley, New York, p. 1.
Cameron J. S., *Kidney Int.*, 1979b, **15**, 88.
Cameron J. S., in Kincaid-Smith P., D'Apice A. J. F., Atkins R. C. eds., *Progress in Glomerulonephritis*, 1979c, Wiley, New York, p. 209.
Cameron J. S., in Strauss J. ed., *Pediatric Nephrology*, vol. 5, 1979d, Garland Press, New York, p. 153.
Cameron J. S., *La Ricerca*, 1982, in corso di stampa.
Cameron J. S., Blandford G., *Lancet*, 1966, **2**, 242.
Cameron J. S., Turner D. R., *Clin. Nephrol.*, 1977, **7**, 47.

Digitized by Google

Cameron J. S., Turner D. R. *et al.*, *Q. J. Med.*, 1974, **43**, 461.

Cameron J. S., Williams D. G., in Holborow J., Reeves D.G. eds., *Immunology in Medicine*, 1982, 2 ed., Academic Press, London, in corso di stampa.

Cameron J. S., Turner D. R. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1978, **10**, 213.

Chapman S. J., Cameron J. S. *et al.*, *Arch. Dis. Child.*, 1980, **55**, 446.

Churg J., Grishman E., *Kidney Int.*, 1975, **7**, 254.

Churg J., Sobio L. H., *Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Diseases*, 1982, Igaku Shogun, Tokyo & New York.

Clark W. F., Turnbull D. I. *et al.*, *J. Clin. Lab. Immunol.*, 1980, **4**, 1.

Clarkson A. R., Seymour A. E. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1977, **8**, 459.

Cochrane C. G., Dixon F. J., in Miecher P., Muller-Eberhard H. eds., *Clinical Immunology*, 1976, Grune & Stratton, New York, p. 137.

Cochrane C. G., Koffler D., *Adv. Immunol.*, 1973, **16**, 185.

Collaborative study of the adult idiopathie nephrotie syndrome, *N. Engl. J. Med.*, 1979, **301**, 1301.

Couser W. G., Salant D. J., *Kidney Int.*, 1980, **17**, 1.

Darmady E. M., Mclver A. G., *Renal Pathology*, 1980, Butterworth, London.

Davison A. M., Lambie A. T. *et al.*, *Br. Med. J.*, 1974, **1**, 481.

de Werra P., Morel-Maroger L. *et al.*, *Schweitz. Med. Wochenschr.*, 1973, **103**, 761.

Dixon F. J., Feldman J. D., Vasquez J. J., *J. Exp. Med.*, 1961, **113**, 899.

Dodge W. F., West E. F. *et al.*, *J. Pediatr.*, 1976, **88**, 327.

Donker A. J. M., Brentjens J. R. H. *et al.*, *Nephron*, 1978, 22, 374.

Eagen J. W., Lewis E. J., *Kidney Int.*, 1977, **11**, 297.

Earley L. E., Forland M., in Earley L. E., Gottschalk C. W. eds., *Strauss and Welt's Diseases of the Kidney*, 1979, Little, Brown, Boston, p. 765.

Editorial, *Br. Med. J.*, 1977, **3**, 975.

Ehrenreich T., Churg J., io Sommers Sc. ed., *Pathology Annual*, vol. 3, 1968, Appleton-Century-Crofts, New York, p. 145

Elfenbein I. B., Patchefsky A. *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 1974, **77**, 357.

Erickson S. B., Kurtz S. B. *et al.*, *Mayo Clin. Proc.*, 1979, **54**, 714.

Ezzat E., Osman R. A. *et al.*, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1974, **68**, 315.

Futrakul P., Poshyachinda M., Mitrakul C., *Clin. Nephrol.*, 1978, **10**, 180.

Gaboardi F., Edelfonti A. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1974, **2**, 143.

Germuth F. G. jr., Rodriguez E. L., *Immunopathology of the Renal Glomerulus*, 1973, Little, Brown, Boston.

Glassock R. J., *Nephron*, 1978, **22**, 253.

Glassock R. J., in Earley L. E., Gottschalk C. W. eds., *Strauss and Welt's Diseases of the Kidney*, 1979, Little, Brown, Boston, p. 691.

Glassock R. J. *et al.*, *Primary Glomerular Disease*, p. 1351; *Secondary Glomerulal Disease*, p. 1493, in Brenner B. M., Rector F. C. eds., *The Kidney*, 1979, Saunders, Philadelphia.

Goldstein D. A., Oda Y. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1977, **87**, 664.

Gubler M. C., Broyer M., Habib R., in *Proc. 6th Intern. Congr. of Nephrology, Montreal*, 1978, Karger Basel, p. 437.

Guhler M., Levy M. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1981, **70**, 493.

Gutman R. A., Striker G. E. *et al.*, *Medicine*, 1972, **51**, 1.

Habib R., *Kidney Int.*, 1973, **4**, 355.

Habib R., Bois E., *Helv. Paediatr. Acta*, 1973, **28**, 91.

Habib R., Kleinknecht C. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1973, **1**, 193.

Habib R., Gubler M. C. *et al.*, *Kidney Int.*, 1975, **7**, 204.

Hendrickse R. G., Adeniyi A., *Kidney Int.*, 1979, **16**, 64.

Heptinstall R. H., *Pathology of the Kidney*, 1974, 2 ed., Little, Brown, Boston.

Hill G. S., Jenis E. H., Goodloe S., *Lab. Invest.*, 1974, **31**, 516.

Hinglais N., Garcia-Torres R., Kleinkoecht C., *Am. J. Med.*, 1974, **56**, 52.

Holdsworth S. R., Neale T. J., Wilson C. B., *American Society of Nephrology Abstracts*, 1980, p. 86A.

Hoorntje S. J., Kallenberg C. G. M. *et al.*, *Lancet*, 1980, **1**, 1212.

Hughes G. R. V. ed., *Systemic Lupus Erythematosus*, in *Clinics In Rheumatic Diseases*, vol. 8, o. 1, 1982, Saunders, Philadelphia.

Huttunen N. P., *Arch. Dis. Child.*, 1976, **51**, 344.

Hyman L. R., Jeis E. H. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1975, **58**, 810.

Imbasciati E., Colasanti G. *et al.*, *Proc. EDTA*, 1977, **14**, 472.

Jennings R. B., Earle D. P., *J. Clin. Invest.*, 1961, **40**, 1525.

Kandall S., Edelmann C. M. jr., Bernstein J., *Am. J. Dis. Child.*, 1969, **118**, 426.

Kasai N., Parbtani A. *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 1981, **43**, 64.

Kawano K., Wenzl J. *et al.*, *Lab. Invest.*, 1971, **24**, 499.

Kendall A. G., Lohmann R. C., Dossetor J. B., *Arch. Intern. Med.*, 1971, **127**, 1021.

Kibukamusoke J. W., *Nephrotic Syndrome of Quartan Malaria*, 1973, Arnold, Bristol.

Kim Y., Michael A. F., *Annu. Rev. Med.*, 1978, **29**, 319.

Kim Y., Michael A. F., *Annu. Rev. Med.*, 1980, **31**, 273.

Kincaid-Smith P., *Kidney Int.*, 1975, **7**, 242.

Kincaid-Smith P., Saker B. M., Fairley K. F., *Lancet*, 1968, **11**, 1360.

Kincaid-Smith P., D'Apice A. J. F., Atkins R. C. eds., *Progress in Glomerulonephritis*, 1979, Wiley, New York.

Kurtzman N. A., *N. Engl. J. Med.*, 1978, **298**, 795.

Lange K., Ahmed U. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1976, **5**, 207.

Leumann E., Briner J. *et al.*, *Nephron*, 1980, **25**, 65.

Levitt J. I., *Ann. Intern. Med.*, 1967, **66**, 685.

Levy M., Beaufils H. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1973, **1**, 63.

Levy M., Kleinknecht C., *Nephron*, 1980, **26**, 259.

Lewy J. E., Salinas-Madrigal L. *et al.*, *Medicine*, 1971, **50**, 453.

Lien J. W. K., Mathew T. H., Meadows R., *Q. J. Med.*, 1979 **48**, 99.

Llach F., Papper S., Massry S. G., *Am. J. Med.*, 1980, **69**, 819.

Lockwood C. M., Peters D. K., *Annu. Rev. Med.*, 1980, **31**, 167.

Losito A., Buccarelli E. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1979, **12**, 32.

Lowenstein J., Schacht R. G., Baldwin D. S., *Am. J. Med.*, 1981, **70**, 227.

Lyons H., Pinn V. W. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1973, **288**, 124.

Mallick N. P., *Clin. Nephrol.*, 1977, **7**, 87.

Mannik M., *J. Invest. Dermatol.*, 1980, **74**, 333.

MeEnery P. T., McAdams A. J., West C. B., *Clin. Nephrol.*, 1980, **13**, 117.

McKenzie P. E., Taylor A. E. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1979, **12**, 97.

Melntosh R. W., Garcia R. *et al.*, *Kidney Int.*, 1978, **14**, 501.

McPhaul J. J., Mullins J. D., *J. Clin. Invest.*, 1976, **57**, 351.

Mees E. J. D., Roos J. C. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1979, **67**, 378.

Michael A. F., Keane W. F. *et al.*, *Kidney Int.*, 1980, **17**, 141.

Migone L., Olivetti G. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1980, **13**, 219.

Migone L., *Le glomerulonefriti*, 1981, Ed. Medico Scientifiche, Torino.

Mogenseo C. E., *Kidney Int.*, 1982, **21**, 673.

Moorthy A. V., Zimmerman S. W., *Clin. Nephrol.*, 1980, **14**, 223.

Morel-Maroger L. J., Saimot A. G. *et al.*, *Br. Med. J.*, 1975, **1**, 541.

Morrin P. A. F., Hinglais N. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1978, **65**, 446.

Mota-Hernandez F., Munoz-Arizpe R., Lunar O. R., *Paediatrician*, 1979, **8**, 270.

Myers B. D., Griffel B. *et al.*, *Am. J. Clin. Pathol.*, 1973, **60**, 222.

Nakamoto Y., Dohi K. *et al.*, *Jpn. J. Med.*, 1979, **18**, 210.

Neild G. H., Gärtner H. V., Bohle A., *Scand. J. Rheumatol.*, 1979, suppl. **28**, 79.

Nissenson A. R., Mayon-White R. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1979, **67**, 255.

Nochy D., Callard P. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1976, **6**, 422.

Noel L. H., Zanetti M. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1979, **66**, 32.

Ogg C. S., Neild G. H., Cameron J. S. *et al.*, in Schreiner G. E., Winchester D. G. eds., *Controversies in Nephrology*, 1982, in corso di stampa.

O'Neill W. M., Etheridge W. B., Bloomer H., *Arch. Intern. Med.*, 1979, **139**, 514.

Oredugba O., Mazumdar D. C. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1980, **92**, 504.

Orfila C., Pieraggi M. T., Suc J. M., *Lab. Invest.*, 1980, **43**, 1.

Parbtani A., Cameron J. S., in Remuzzi G., Mecca G., de Gaetano G. eds., *Hemostasis, Prostaglandins and Renal Diseases*, 1980, Raven *Press*, New York, p. 45.

Pardo V., Strauss J. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1975, **59**, 650.

Perlman L. V., Herdman R. C. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1965, **194**, 63.

Peters D. K., Lachmann P. J., *Lancet*, 1974, **1**, 58.

Proskey A. J., Weatherbee L. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1970, **48**, 162.

Ramzy M. H., Cameroo J. S. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1981, **16**, 13.

Rao T. K. S., Nicastri A. D., Friedman E. A., *Adv. Nephrol.*, 1978, **8**, 261.

Rees A. J., Peters D. K. *et al.*, *Lancet*, 1978, **1**, 966.

Rees A. J., Lockwood C. M., Peters D. K., in Kincaid-Smith P., D'Apice A. J. F., Atkins R. C. eds., *Progress in Glomerulonephritis*, 1979, Wiley, New York, p. 347.

Remuzzi G., Mecca G. *et al.*, *Thromb. Res.*, 1979, **16**, 345.

Risdon R. A., Turner D. R., *Atlas of Renal Pathology*, 1980, MTP Press, Lancaster.

Rodriguez-Iturbe B., Garcia R. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1976, **5**, 197.

Rodriguez-Iturbe B., Gastillo L. *et al.*, *Paediatrician*, 1979, **8**, 307.

Row P. G., Cameron J. S. *et al.*, *Q. J. Med.*, 1975, **44**, 207.
Rubin H. M., Blau E. B., Michaels R. H., *Pediatrics*, 1975, **56**, 598.
Schacht R. G., Gallo G. R. *et al.*, *J. Chronic Dis.*, 1979, **32**, 515.
Schillings P. H. M., Stekhoven J. H. S., *Atlas of Glomerular Histopathology*, 1980, Karger, Basel.
Shalhoub R. J., *Lancet*, 1974, **2**, 556.
Sinniah R., Pwee H. S., Lim C. H., *Clin. Nephrol.*, 1976, **5**, 216.
Sissons J. G. P., West R. J. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1976, **294**, 461.
Stilmant M. M., Bolton W. K. *et al.*, *Kidney Int.*, 1979, **15**, 184.
Strauss J., *Pediatric Nephrology*, vol. 5, 1979, Garlan Press, New York.
Strife C. F., McEnery P. T. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1976, **7**, 65.
Taube D., Brown Z., Williams D. G., *Lancet*, 1981, **1**, 235.
Thompson A. L., Durrett R. R., Robinson R. R., *Ann. Intern. Med.*, 1970, **73**, 235.
Thomson N. M., Holdsworth S. R., Glasgow E. F., in Kincaid-Smith P., D'Apice A. J. F., Atkins R. C. eds., *Progress in Glomerulonephritis*, 1979, Wiley, New York.
Tourville D. R., Byrd L. H. *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 1976, **82**, 479.
Travis L. B., Dodge W. F. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1973, **1**, 169.
Unanue E. R., Dixon F. J., *Adv. Immunol.*, 1967, **6**, 1.
Van de Putte L. B. A., Bruel de al Riviere G., van Breda Vriesman P. J. C., *N. Engl. J. Med.*, 1974, **290**, 1165.
Waldherr R., Gubler M. C. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1978, 10, 171.
Wass V. J., Jarrett R. J. *et al.*, *Lancet*, 1979, **2**, 664.
Whitworth J. A., Turner D. R. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1978, **9**, 229.
Wilson C. B., Dixon J. F., *Kidney Int.*, 1973, **3**, 74.
Wilson C. B., Dixon J. F., in Brenner B. M., Rector R. C. jr. eds., *The Kidney*, 1981, Saunders, Philadelphia, p. 1237.

Porpora di Schönlein-Henoch

Ackroyd J. F., *Am. J. Med.*, 1953, **14**, 605.
Ayoub E. M., Hoyer J., *J. Pediatr.*, 1969, **75**, 193.
Brun C., Bryld C. *et al.*, *Acta Pathol. Microbiol. Scand. (A)*, 1971, **79**, 569.
Cameron J. S., in Kincaid-Smith P., D'Apice A. J. F., Atkins R. C. eds., *Progress in Glomerulonephritis*, 1979, Wiley, New York, p. 283.
Counahan R., Cameron J. S., *Contrib. Nephrol.*, 1977, **7**, 143.
Gairdner D., *Q. J. Med.*, 1948, **17**, 95.
Garcia-Fuentes M., Chantler C., Williams D. G., *Br. Med. J.*, 1977, **2**, 163.
Habib R., Broyer M., Levy M., in Strauss J. ed., *Pediatric Nephrology*, vol. 4, 1977, Garland Press, New York, p. 155.
Habib R., Cameron J. S., in Bacon P., Hadler N., eds., *The Kidney in Rheumatic Disease*, 1982, Butterworth, London.
Kauffmann R. H., Hermann W. A. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1980, **80**, 859.
Kobayashi O., Wada H. *et al.*, *Contrib. Nephrol.*, 1977, **4**, 48.
Levinsky R. J., Barratt T. M., *Lancet*, 1979, **II**, 1100.
Levy M., Broyer M., Habib R., in Kincaid-Smith P., D'Apice A. J. F., Atkins R. C. eds., *Progress in Glomerulonephritis*, 1979, Wiley, New York, p. 261.
Meadow S. R., Glasgow E. F. *et al.*, *Q. J. Med.*, 1972, **41**, 241.
Mota-Hernandez F., Valbuena-Paz R., Gordillo-Paniagua G., *Paediatrician*, 1975, **4**, 52.
Sterky G., Thilen A., *Acta Paediatr. Scand.*, 1960, **49**, 217.
Trygstad C. W., Stiehm E. R., *Pediatrics*, 1971, **47**, 1023.

Poliarterite (vasculite) e glomerulonefrite

Bolton K., in Schreinar G., Winchester J. F. eds., *Controversies in Nephrology*, 1982, in corso di stampa.
Cameron J. S., in Suki W. N., Massry S. eds., *The Treatment of Renal Disorders*, 1982, Martinus Nyhoff, Le Hague, in corso di stampa.
Cohen R. D., Conn D. L., Ilstrup C. M., *Mayo Clin. Proc.*, 1980, **55**, 146.
Churg J., Strauss L., *Am. J. Pathol.*, 1951, **27**, 277.
Davson J., Ball J., Platt R., *Q. J. Med.*, 1948, **17**, 175.
Droz D., Noel C. H. *et al.*, *Adv. Nephrol.*, 1979, **9**, 343.
Druecke T., Barbanel C. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1980, **68**, 86.
Duffy J., Lidsky M. D. *et al.*, *Medicine*, 1976, **55**, 19.
Ettlinger R. E, Nelson A. M. *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 1979, **22**, 820.
Fauci A. S., Balow J. E. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1976, **60**, 437.
Fauci A. S., Haynes B. F., Katz P., *Ann. Intern. Med.*, 1978, **89**, 660.
Fauci A. S., Katz P. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1979, **301**, 235.
Friedman A., Kincaid-Smith P., in Kincaid-Smith P., Mathew T. M., Becker E. L. eds., *Glomerulonephritis*, 1972, Wiley, New York.
Frohnert P. P., Sheps S. G., *Am. J. Med.*, 1967, **43**, 8.
Gocke D. J., Hsu K. *et al.*, *J. Exp. Med.*, 1971, **134**, 3305.
Harrison C. V., Loughbridge L. W., Milne M. D., *Q. J. Med.*, 1964, **33**, 39.
Heptinstall R. H., *Pathology of the Kidney*, 1974, 2 ed., Little, Brown, Boston, p. 601.
Hollander D., Manning R. T., *Ann. Intern. Med.*, 1967, **67**, 393.
Horn R. G., Fauci A. S. *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 1974, **74**, 423.
Leib E. S., Restivo C., Paulus H. E., *Am. J. Med.*, 1979, **67**, 941.
Lockwood C. M., Rees A. J. *et al.*, *Lancet*, 1977, **1**, 63.
Lockwood C. M., Peters D. K., *Annu. Rev. Med.*, 1980, **31**, 167.
Neild G. H., Lee H. A., *Postgrad. Med. J.*, 1977, **53**, 382.
Pinching A. J., Rees A. J. *et al.*, *Q. J. Med.*, 1979, **573** (Abstract).
Pirofsky B., Bardana E. J., *Med. Clin. North Am.*, 1977, **61**, 419.
Report to the Medical Research Council by the Collagen Diseases and Hypersensitivity Panel, *Br. Med. J.*, 1966, **1**, 1399.
Rose G. A., *Br. Med. J.*, 1957, **2**, 1148.
Saek M., Cassidy J. T., Bole G. G., *J. Rheumatol.*, 1978, **2**, 411.
Salaman R., Coles G. A., Saltissi D., *Br. Med. J.*, 1980, **1**, 254.
Tarantino A. *et al.*, *Q. J. Med.*, 1981, **50**, 1.
Walton E. W., *Br. Med. J.*, 1958, **2**, 265.
Wolff S. M., Fauci A. S. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1974, **81**, 513.
Van Ypersele de Strihou, Pirson Y. *et al.*, *Br. Med. J.*, 1979, **2**, 93.
Zeek P. M., *Am. J. Clin. Pathol.*, 1952, **22**, 777.

Lupus eritematoso sistemico

Agnello V., *Medicine*, 1978, **57**, 1.
Albert D. A., Hadler N. M., Ropes M. W., *Arthritis Rheum.*, 1979, **22**, 945.
Appel G. B., Silva F. G. *et al.*, *Medicine*, 1978, **57**, 371.
Block S. R., Winfield J. B. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1975, **59**, 538.
Cameron J. S., in Kincaid-Smith P., D'Apice A. J. F., Atkins R. C. eds., *Progress in Glomerulonephritis*, 1979, Wiley, New York, p. 387.
Cameron J. S., Lessof M. H. *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 1976, **25**, 418.
Cameron J. S., Turner D. R. *et al.*, *Q. J. Med.*, 1979, **48**, 1.
Cathcart E. S., Idelson B. A., Scheiberg M. A., *Lancet*, 1976, 1, 163.
Clinicopathologic conference, *Am. J. Med.*, 1980, **69**, 775.
Comerford F. R., Cohen A. S., *Medicine*, 1967, **46**, 425.
Deegan M. J., *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1980, **104**, 399.
Donadio J. V., Burgess J. H., Holley K. E., *Medicine*, 1977, **56**, 527.
Dubois E. L., *Systemic Lupus Erythematosus*, 1976, 2 ed., California Univ. Press.
Editorial, *Lancet*, 1978, **2**, 665.
Editorials, *Nephron*, 1977, **19**, 186.
Fessel W. F., *Am. J. Med.*, 1978, **64**, 80.
Ginzler E. M., Nicastri A. D. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1974, **291**, 693.
Glassock R., Cohen A. H., in Brenner B., Rector F. C. eds., *The Kidney*, 1981, Saunders, Philadelphia, p. 1493.
Griffing W. L., Moore S. B. *et al.*, *J. Exp. Med.*, 1980, **152**, 319s.
Hayslett J. P., Kashgarian M. *et al.*, *Medicine*, 1972, **51**, 393.
Hecht B., Siegel N., Adler M., *Medicine*, 1976, **55**, 163.
Hill G. S., Hinglais N. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1978, **64**, 61.
Izui S., Lambert P. H., Miescher P. A., *J. Exp. Med.*, 1976, **144**, 428.
Jones J. V., Vernier R. L. *et al.*, *Q. J. Med.*, 1979, **48**, 555.
Kant K. S., Pollak V. E. *et al.*, *Medicine*, 1981, **60**, 71.
Koffler D., Agnello V. *et al.*, *J. Exp. Med.*, 1971, **134**, 169s.
Mahajan S. K., Ordonez N. G. *et al.*, *Medicine*, 1977, **56**, 493.
Morimoto C., Reinherz E. L. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1980, **60**, 1171.
Morris M. C., Cameron J. S. *et al.*, *Arch. Dis. Child.*, 1981, **56**, 779.
Panem S., Ordonez N. G. *et al.*, *Lab. Invest.*, 1978, **39**, 413.
Parbtani A., Frampton G. *et al.*, *Clin. Nephral.*, 1980, **14**, 164.
Pollak V. E., Pirani C. L. *et al.*, in Kincaid-Smith P., Mathew T. H., Becker E. L. eds., *Glomerulonephritis*, 1973, Wiley, New York, p. 1167.
Ponticelli C., Imbasciati E. *et al.*, *Br. Med. J.*, 1974, **3**, 716.
Roberts J. L., Lewis E. J., *J. Immunol.*, 1980, **124**, 127.
Shearn M. A., Hopper J., Biava C. G., *Arch. Intern. Med.*, 1980, **140**, 1521.
Talal N., Roubinian J. R. *et al.*, in Fougereau M., Dausset J. eds., *Immunology 80*, 1980, Pergamon, New York, p. 889.
Urowitz M. B., Bookman H. A. M. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1976, **60**, 221.

Digitized by Google

Wagner L., *Medicine*, 1976, **55**, 230.
Weinstein A., in Schwartz R. S. ed., *Progress in Clinical Immunology*, 1977, Grune & Stratton, New York, p. 1.
Wilson C. B., Dixon F. J., in Brenner B., Rector F. C. eds., *The Kidney*, 1981, Saunders, Philadelphia, p. 1237.

AMILOIDOSI
Cohen A. S., *N. Engl. J. Med.*, 1967, **277**, 522; 574; 628.
Dikman G. H., Kahn T. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1977, **63**, 430.
Editorial, *Lancet*, 1978, **2**, 1187.
Franklin E. C., *Am. J. Med.*, 1979, **66**, 365.
Gafni J., Sohar E., Zeiner D., in Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. eds., *Nephrology*, 1979, Wiley, New York, p. 689.
Glenner G., *N. Engl. J. Med.*, 1980, **302**, 1283.
Heptinstall R. H., *Pathology of the Kidney*, 1974, Little, Brown, Boston, p. 373.
Isobe T., Osserman E. F., *N. Engl. J. Med.*, 1974, **290**, 473.
Jacob E. T., Bar Nathan N. *et al.*, *Arch. Intern. Med.*, 1979, **139**, 1135.
Jones N. F., *Clin. Nephrol.*, 1976, **6**, 459.
Kyle R. A., Baird E. D., *Medicine (Baltimore)*, 1975, **54**, 271.
Light P. D., Hall-Craggs M., *Am. J. Med.*, 1979, **66**, 532.
Ogg C. S., Cameron J. S. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1981, **15**, 9.
Ravid M., Robson M., Kedar I., *Ann. Intern. Med.*, 1977, **87**, 568.
Rubinger D., Friedlaender M. M., Popovtzer M. M., *N. Engl. J. Med.*, 1979, **301**, 142.
Sohar E., Gafni I. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1967, **43**, 227.
Surian M., Broggi L. *et al.*, *Boll. Ist. Sieroter. Milan.*, 1979, **58**, 158.
Trainin E. B., Spitzer A., Greifer I., *N. Y. State J. Med.*, 1978, **78**, 72.
Triger D. R., Joekes A. M., *Q. J. Med.*, 1973, **42**, 15.
Van Ryswijk M. H., Donker H. J. M. *et al.*, *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, 1979, **16**, 500.
Zemer D., Revach M. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1974, **291**, 932.

NEFROPATIA DIABETICA
Arieff A. J., Myers B. D., in Brenner B., Rector F. C. eds., *The Kidney*, 1981, Saunders, Philadelphia, p. 1906.
Bader R., Bader H. *et al.*, *Pathol. Res. Pract.*, 1980, **167**, 204.
Caird F. J., *Diabetes*, 1961, **10**, 178.
Cameron J. S., Ireland J. T., Watkins P. J. W., in Keen H., Jarrett J. eds., *Complications of Diabetes*, 1975, Arnold, London, p. 99.
Friedman E. A., d'Esperance F. A. eds., *Diabetic Renal Retinal Syndrome*, 1980, Grune & Stratton, New York.
Gellman D. D., Pirani C. *et al.*, *Medicine*, 1959, **38**, 321.
Gliedman M. L., Tellis V. *et al.*, *Kidney Int.*, 1974, **6** (Suppl. 1), 164.
Goetz F. C., Kjellstrand C. M., *Diabetologia*, 1979, **17**, 267.
Goldstein D., Massry S., *Nephron*, 1978, **20**, 286.
Ireland J., Patnaik B., Duncan L., *Diabetes*, 1967, **16**, 632.
Jones R. H., Hayakawa H. *et al.*, *Lancet*, 1979, **1**, 1105.
Kazandjian M., Riveline B., Lagrue G., *Gaz. Med. Fr.*, 1976, **83**, 1911.
Knowles H. C., *Kidney Int.*, 1974, **6** (Suppl. **1**), S 2.
Kussman M., Goldstein H., Gleason R., *J.A.M.A.*, 1976, **236**, 1861.
Malins J., *Clinical Diabetes Mellitus*, 1968, Eyre & Spottiswoode, London.
Mauer S. M., Barbosa J. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1976, **295**, 916.
Mogensen C., *Diabetes*, 1976, **25**, 872.
Oakley W. G., Pyke D. A. *et al.*, *Q. J. Med.*, 1974, **43**, 145.
Osterby R., *Acta Med. Scand.*, 1975, Suppl. 574, 1.
Pabico R. B., Panner B. J. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1975, **59**, 434.
Rao K., Crosson J. T., *Arch. Intern. Med.*, 1980, **140**, 624.
Romen W., *Klin. Wochenschr.*, 1980, **58**, 1013.
Strauss F. G., Argy W. P., Schreiner G. E., *Ann. Intern. Med.*, 1971, **75**, 239.
Thomsen A., *The Kidney in Diabetes Mellitus. A Clinical and Histological Investigation Based on Renal Biopsy Material*, 1965, Munksgaard, Copenhagen.
University Group Diabetes Program, *J.A.M.A.*, 1978, **240**, 37.
Viberti G., *Clin. Nephrol.*, 1979, **12**, 47.
Viberti G. *et al.*, *Kidney Int.*, 1982, **21**, 714.
Watkins P., Blainey J. D. *et al.*, *Q. J. Med.*, 1972, **41**, 437.
Watkins P., Parsons V., Bewick M., *Clin. Nephrol.*, 1977, **7**, 243.
Wehner H., Bohle A., *Virchows Arch. Pathol. Anat.*, 1974, **364**, 303.

STEWARD CAMERON

NEFROPATIE TUBULARI

SOMMARIO

PREMESSA

Le n. tubulari costituiscono un insieme di condizioni morbose che hanno in comune la presenza di alterazioni della funzione dei tubuli renali e che sono state variamente classificate.

Mentre, da un lato, l'International Committee for nomenclature and nosology of renal disease fa rientrare nelle n. tubulari soltanto le tubulopatie disfunzionali (v. sotto), nella 1ª edizione di questa Enciclopedia venivano comprese sotto questo termine le tubulonefrodisplasie e le tubulonefrosi: le prime comprendenti le malattie cistiche (ad es., il rene policistico) e il difetto di trasporto tubulare del glicoso; le seconde comprendenti le malattie tubulari di natura ostruttiva o degenerativa.

Per quanto riguarda le «tubulonefrodisplasie», questa dizione non ci sembra accettabile: da un lato, essa è erronea per definire la maggior parte delle n. cistiche; dall'altro, manca la conferma che i difetti di trasporto del tubulo per il glicoso siano dovuti ad alterazioni istologiche della parete tubulare.

Per quanto riguarda, invece, le «tubulonefrosi» ci sembra più opportuno parlare semplicemente di tubulopatie secondarie, per indicare lesioni tubulari legate ad alterazioni tossinfettive, metaboliche, osmotiche o elettrolitiche il cui *primum movens* è extrarenale.

Limiteremo quindi la trattazione, in questo capitolo, solo alle tubulopatie disfunzionali e alle principali forme secondarie. Le n. cistiche vengono invece trattate in un capitolo a parte (v. sotto, col. 264).

TUBULOPATIE DISFUNZIONALI

Le *tubulopatie disfunzionali* sono «condizioni morbose in cui, fin dalle fasi iniziali della malattia esiste un disturbo specifico o diffuso della funzione tubulare, senza o con lievi segni di danno glomerulare» (Milne).

Le tubulopatie disfunzionali possono essere classificate in base all'unicità o molteplicità dei sistemi di trasporto alterati, alla sede prossimale o distale del difetto nel tubulo e alla natura congenita o acquisita del difetto stesso (tab. XIX). In molti casi l'alterazione del trasporto non interessa esclusivamente i tubuli renali, ma può essere presente in altre sedi, tra cui, soprattutto, l'intestino (malattia Hartnup, sindrome di Fanconi).

Vanno tenute ben distinte dalle tubulopatie disfunzionali quelle condizioni in cui esiste un difetto metabolico primitivamente extrarenale, per cui una determinata sostanza giunge al tubulo in quantità aumentata, così da superare la capacità massima di riassorbimento tubulare e da venire eliminata con le urine in quantità superiore al normale, senza che tuttavia esista un difetto tubulare di riassorbimento.

Rientrano in questo gruppo di condizioni morbose errori congeniti del metabolismo come: l'alcaptonuria, la cistinosi, la galattosemia, la degenerazione epatolenticolare, la pentosuria, la porfirinuria, la fenilchetonuria, la

Digitized by Google

TAB. XIX. CLASSIFICAZIONE DELLE TUBULOPATIE DISFUNZIONALI

Forme con alterato trasporto di una sola sostanza

Prossimali

- acidosi renale tubulare prossimale
  - congenita
  - acquisita
- cistinuria
- iminoglicinuria
- glicosuria renale
- rachitismo Vit. D-resistente
- altre

Distali

- acidosi renale distale
- diabete insipido renale

Forme con alterato trasporto di più sostanze

- sindrome di Fanconi
  - con cistinosi
  - senza cistinosi
    - congenita
    - acquisita
- malattia Hartnup
- altre

tirosinosi, etc., ma anche condizioni più comuni, come il diabete mellito.

Mentre rinviamo alle rispettive voci per la trattazione in dettaglio delle tubulopatie disfunzionali, ci limiteremo qui a esporre gli aspetti fisiopatologici generali del trasporto tubulare e i caratteri clinici fondamentali delle principali forme morbose di questo gruppo.

V. anche: ACIDOSI RENALE CRONICA IDIOPATICA (I, 261); AMINOACIDURIE (I, 1498); CISTINURIA (IV, 23); DIABETE RENALE (IV, 2396); FANCONI-DE TONI-DEBRÉ, SINDROME DI (VI, 668); HARTNUP, MALATTIA (VII, 996).

Aspetti fisiopatologici

In linea teorica un'alterazione del trasporto tubulare può derivare da quattro diversi meccanismi (Valtin); alterato riassorbimento, alterata secrezione, alterata permeabilità, squilibrio glomerulotubulare.

1. *Alterato riassorbimento.* – Nel tubulo il riassorbimento delle sostanze può avvenire con tre diversi meccanismi (Morgan): *a*) diffusione passiva, che non richiede energia e che non porta mai al riassorbimento completo della sostanza (ad es., acqua, sodio, urea); *b*) riassorbimento attivo con spesa di energia, che può portare a un riassorbimento pressoché completo della sostanza (per es., glicoso, aminoacidi); *c*) riassorbimento di sostanze senza gradiente tra concentrazione nel tubulo e nel capillare peritubulare (per es. K^+).

Nelle tubulopatie disfunzionali la massima importanza è rivestita dalle alterazioni del meccanismo indicato in *b*) responsabile delle aminoacidurie e glicosurie da causa renale (cistinuria, glicosuria renale, sindrome di Fanconi, etc.).

2. *Alterata secrezione.* – Alcune sostanze vengono eliminate, in tutto o in parte, per secrezione tubulare. Tale processo può compiersi per secrezione attiva attraverso sistemi più o meno specifici, o attraverso diffusione non elettrochimica. Questo secondo meccanismo è di grande importanza nella regolazione dell'equilibrio acido-base: infatti quando il liquido endotubulare è alcalino vengono secreti ioni idrogeno, mentre se è acido vengono secreti bicarbonati.

L'acidosi tubulare distale rappresenta un tipico esempio di compromissione di un sistema di secrezione tubulare.

3. *Alterata permeabilità.* – Le cellule tubulari possono consentire con maggiore o minore facilità il passaggio di sostanze diffusibili. L'esempio più chiaro di questa condizione è costituito dal diabete insipido renale. In questa condizione morbosa l'ormone antidiuretico ipofisario non porta alla formazione del «secondo messaggero», cioè dell'AMPc, come accade in condizioni normali, e vengono così a mancare quelle modificazioni delle membrane cellulari del versante luminale della parete tubulare che condizionano l'aumentato riassorbimento di acqua dai tubuli distale e collettore.

4. *Squilibrio glomerulotubulare.* – Il concetto di «equilibrio glomerulotubulare» viene adoperato per indicare che la percentuale di acqua e di sodio riassorbita nel tubulo prossimale aumenta o diminuisce parallelamente all'aumento o alla diminuzione del filtrato glomerulare: perciò, fino a che questo meccanismo resta conservato la quantità di acqua e di soluti offerti al tubulo distale resta la stessa. Analogamente il rapporto tra capacità massima di riassorbimento tubulare di glicoso e filtrato glomerulare resta lo stesso, entro limiti piuttosto ampi di glicoso filtrato: la rottura di questo equilibrio, quando venga superata non la capacità massima di riassorbimento tubulare del glicoso ma la capacità minima (TminG), caratterizzerebbe alcune forme di glicosuria renale. Su questo argomento non mancano tuttavia controversie.

Poiché nelle tubulopatie disfunzionali meno rare è fondamentalmente implicata un'alterazione del riassorbimento tubulare attivo degli aminoacidi e/o del glicoso, riteniamo utile illustrare, sia pur brevemente, il meccanismo intimo che è alla base di tale processo.

Il trasporto del D-glicoso e degli aminoacidi attraverso la membrana del versante luminale delle cellule epiteliali del tubulo prossimale è facilitato dall'esistenza di un gradiente che favorisce la diffusione del sodio dal lume tubulare all'interno della cellula parietale: sia il riassorbimento del D-glicoso che quello degli aminoacidi è dunque notevolmente accelerato dal riassorbimento del sodio.

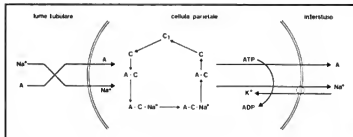
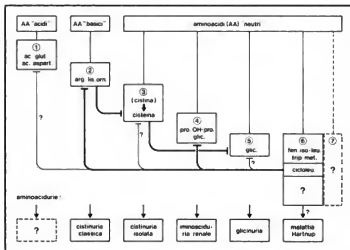



Fig. 36. Schema del riassorbimento tubulare del sodio (Na^+) e degli aminoacidi (A) grazie all'intervento di un *carrier* (C_1) attivato (C) dalla penetrazione del sodio all'interno della cellula.

Fig. 37. Sistemi di riassorbimento tubulare (1-6) degli L-aminoacidi e aminoacidurie corrispondenti (⊤ = inibizione non competitiva). (*Da Silbernagl, ridisegnata*).

Il sodio avrebbe inoltre la funzione, una volta penetrato nella cellula, di attivare un *carrier* a cui esso stesso si lega insieme agli aminoacidi, in modo tale che viene favorito il trasporto al versante controluminale della cellula, da dove il sodio, con meccanismo attivo e contro scambio di K^+, e gli aminoacidi per diffusione passiva passano nello spazio peritubulare (fig. 36).

Per quanto riguarda gli aminoacidi (Silbernagl) si ritiene che esistano più sistemi di trasporto. Normalmente, oltre il 99% degli aminoacidi filtrati viene riassorbito: la clearance di ogni aminoacido è infatti pari a ca. l'1% del filtrato glomerulare, con le sole eccezioni di quella dell'istidina, che è pari al 6%, e di quella della glicina che è pari al 3,5%.

Gli aminoacidi vengono riassorbiti a livello del tubulo prossimale; il comportamento apparentemente diverso della glicina, la cui concentrazione nei diversi segmenti del convoluto prossimale diminuisce assai meno rispetto agli altri aminoacidi, sembra dovuto a una retrodiffusione della sostanza.

Sono stati individuati almeno sei sistemi di riassorbimento tubulare degli aminoacidi (fig. 37): l'alterazione dell'uno o dell'altro di tali sistemi è responsabile dei singoli tipi — semplici o complessi — di aminoacidurie. Va anche tenuto presente che, come indicato nella fig. 37, può esistere una inibizione (di tipo non competitivo) tra un substrato e un diverso sistema di trasporto: ad es., il mancato riassorbimento tubulare degli aminoacidi del cosiddetto gruppo ALO (L-arginina, L-lisina, L-ornitina) interferisce nel riassorbimento della L-cistina.

Caratteri clinici

Le tubulopatie disfunzionali sono, nel complesso, malattie rare nell'esperienza sia del medico internista che del nefrologo e del pediatra. Oltre a ciò, un altro ostacolo al loro corretto riconoscimento consiste nel fatto che spesso i primi sintomi della malattia sono extrarenali e che, comunque, edemi, ipertensione arteriosa, proteinuria, microematuria, aumento dell'azotemia e della creatininemia sono abitualmente assenti.

Nelle forme congenite possono costituire elementi di sospetto che indirizzano verso una tubulopatia disfunzionale: il ritardo nella crescita, la presenza di alterazioni nervose o scheletriche, la poliuria con polidipsia. A carico delle urine i segni di più frequente e semplice rilievo sono il basso peso specifico, il pH alcalino (con acidosi sistemica), la glicosuria (normoglicemica).

Elementi più specifici, che sfuggono, però, al comune esame di urina, sono la fosfaturia e l'aminoaciduria, la proteinuria di tipo tubulare (fig. 38).

Fig. 38. Proteinuria di tipo tubulare in un caso di sindrome di Fanconi dell'adulto: notare che l'albumina è scarsamente rappresentata e il componente maggiore del tracciato è costituito da una banda a lenta velocità di migrazione rappresentata principalmente da una miscela di globuline (elettroforesi su acetato di cellulosa). (*Osservazione personale*).

Digitized by Google

TAB. XX. CARATTERISTICHE FONDAMENTALI DELLE PRINCIPALI FORME DI TUBULOPATIE DISFUNZIONALI (da Cagli; Papper; Short e Rosenberg; Valtin)

Condizione morbosa	Difetto tubulare	Caratteri urinari	Aspetti clinici
Diabete insipido renale	↓ capacità riassorbimento dell'acqua	poliuria a basso peso specifico	forme congenite (carattere recessivo legato al sesso) forme acquisite mancata risposta alla vasopressina
Glicosuria renale	↓ riassorbimento del glicoso con Tm ↓: difetto diffuso; con Tm =: colpiti pochi tubuli	glicosuria	eredità autosomica dominante glicemia normale anche dopo carico
Acidosi renale tubulare prossimale	↓ riassorbimento HCO_3^-	le urine possono essere acide	ereditaria nei maschi forme acquisite
distale	↓ secrezione H^+	le urine sono neutre o alcaline	ereditaria predilige le femmine forme acquisite decorre con acidosi sistemica
Rachitismo Vit. D-resistente	↓ riassorbimento fosfati	↑ fosfaturia	predilige i maschi rachitismo ipofosfatemia iperparatiroidismo secondario
Cistinuria	↓ riassorbimento cistina, arginina, lisina, ornitina	↑ cistina, arginina, lisina, ornitina	eredità autosomica recessiva calcoli radiopachi
Malattia Hartnup	↓ riassorbimento fenilalanina, isoleucina, triptofano, alanina, serina, etc.	↑ aminoacidi non riassorbiti e indoli	eredità autosomica recessiva pellagra, atassia cerebellare
Sindrome di Fanconi (numerose varianti; forme acquisite)	↓ riassorbimento fosfati, glicoso, aminoacidi	↑ fosfati, glicoso, aminoacidi, proteine	con cistinosi: acidosi tubulare insufficienza renale, alterazioni corneali; senza cistinosi: demineralizzazione ossea
Iminoglicinuria	↓ riassorbimento prolina, idrossiprolina e glicina	aminoacidi non riassorbiti	non sintomatologia clinica

↓ ridotto; ↑ aumentato; = normale.

Negli adulti è necessario tener presente che le tubulopatie disfunzionali possono non di rado essere secondarie a condizioni diverse, come è il caso della sindrome di Fanconi acquisita, osservabile in corso di malattia di Wilson, di mieloma multiplo, di impiego di determinati farmaci (ad es., tetracicline avariate), a intossicazioni da sostanze chimiche; oppure possono esser dovute a talune n. come la pielonefrite cronica che può esser causa di acidosi tubulare prossimale, o la necrosi tubulare acuta o il rene trapiantato che possono essere all'origine di un'acidosi tubulare distale.

Nella tab. XX sono sintetizzati i caratteri fondamentali delle principali forme di tubulopatie disfunzionali.

TUBULOPATIE SECONDARIE

Una classificazione delle tubulopatie secondarie è presentata nella tab. XXI. Tra le tubulopatie secondarie meritano di essere trattate in questa sede quelle forme che derivano da gravi squilibri elettrolitici, sia perché attinenti alla nefrologia, sia perché la loro sintomatologia a livello renale è spesso precoce e importante.

Ci sembra anche opportuno includere in questo paragrafo la n. colemica, tenuto conto che questa condizione morbosa è secondaria, non a una specifica malattia, quanto, piuttosto, a qualsiasi ittero intenso e protratto.

Altre forme di tubulopatie secondarie trovano, a nostro avviso, migliore collocazione a proposito delle singole forme morbose nel corso delle quali si manifestano. Le tubulopatie da metalli pesanti, stante l'evidente com-

TAB. XXI. CLASSIFICAZIONE PATOGENETICA DELLE TUBULOPATIE SECONDARIE A CONDIZIONI PRIMITIVAMENTE EXTRARENALI

Metaboliche:	ipopotassiemia, ipercalcemia
Osmotiche:	glicoso, mannitolo
Tossiche:	tossici endogeni (nefropatia colemica) tossici esogeni (funghi velenosi, apiolo, piombo, mercurio, cadmio, etc.)
Infettive:	spirochetosi ittero-emorragica, difterite
Ischemiche:	necrosi tubulare acuta
Complesse:	mieloma multiplo

promissione dell'interstizio, sono state trattate nel capitolo delle n. interstiziali. Per quanto riguarda la necrosi tubulare acuta e la tubulopatia osmotica v. RENE E BACINETTO, *insufficienza renale acuta*.

V. anche: DIFTERITE (V, 147); EMOGLOBINURIA (V, 1433); GLICOGENOSI (VII, 372); LEPTOSPIROSI (VIII, 1423); PLASMOCITOMA; SCHIACCIAMENTO, SINDROME DA.

Nefropatia ipopotassiemica

Le alterazioni tubulari costituiscono il contrassegno saliente, sia sul piano istologico che su quello funzionale, della n. ipokaliemica.

Alla base di questa condizione morbosa sta una deple-

Digitized by Google

TAB. XXII. CAUSE DI IPOPOTASSIEMIA
(da Kunau e Stein)

I Apporto alimentare insufficiente

II Perdite gastrointestinali
- A) Vomito
- B) Diarrea da cause diverse
- C) Abuso cronico di lassativi

III Perdite renali
- A) Diuretici
- B) Eccesso di mineralcorticoidi
  - 1) Aldosteronismo primario
    - a) adenoma surrenale
    - b) iperplasia surrenale bilaterale
  - 2) Sindrome di Cushing
    - a) malattia surrenalica primitiva
    - b) secondaria a tumore non endocrino
  - 3) Ipertensione accelerata
  - 4) Ipertensione nefrovascolare
  - 5) Tumore produttore di renina
  - 6) Sindrome adrenogenitale
  - 7) Abuso di liquirizia
- C) Sindrome di Bartter
- D) Sindrome di Liddle
- E) Acidosi renale tubulare
- F) Alcalosi metabolica
- G) Iperventilazione acuta
- H) Digiuno
- I) Ureterosigmoidostomia
- J) Antibiotici: carbenicillina, anfotericina
- K) Chetoacidosi diabetica
- L) Leucemia acuta

IV Spostamento intracellulare
- A) Alcalosi
- B) Paralisi periodica
- C) Intossicazione da bario
- D) Somministrazione di insulina

zione potassica acuta o cronica determinata da una o più delle cause elencate nella tab. XXII.

Si ritiene che le lesioni istologiche osservabili al microscopio ottico possano comparire quando la potassiemia si mantiene al di sotto di 2,8 mEq/l anche per pochi giorni (Di Lollo *et al.*). Inizialmente, le lesioni compaiono a livello del tubulo prossimale sotto forma di alterazioni vacuolari (fig. 39) (D'Angelo e Fabris). I tubuli contorti prossimali si dilatano e perdono l'epitelio di rivestimento (Di Lollo *et al.*); successivamente compaiono infiltrati interstiziali linfomonocitari, sclerosi arteriolare e fibrosi interstiziale (D'Angelo e Fabris).

Fig. 39. Tubulopatia ipopotassiemica: è ben visibile la degenerazione degli epiteli tubulari con formazione di ampi vacuoli. Colorazione con ematossilina-eosina. (*Osservazione L. Giarelli, M. Melato e G. Antonutto*).

Il segno fondamentale della n. ipokaliemica è costituito dall'eliminazione di urine a basso peso specifico. Nelle deplezioni potassiche acute l'ipostenuria sarebbe da riportare a un aumento della prostaglandina E_2 che inibisce l'ADH; nelle forme croniche, le più gravi lesioni tubulari sarebbero responsabili del difetto di concentrare le urine (Di Lollo *et al.*). Tuttavia, solo nelle forme legate a iperaldosteronismo è costante la poliuria; nelle altre la diuresi è nella media intorno a 600 ml/24 h (Cremer e Bock).

È presente spesso una proteinuria di grado moderato e di tipo tubulare.

Altro elemento caratteristico è costituito dall'alcalosi metabolica ipocloremica, per spostamento di H^+ all'interno delle cellule in sostituzione del K^+, che, nel caso dell'iperaldosteronismo, si accompagna in genere a urine alcaline mentre nelle altre condizioni si accompagna a un pH urinario intorno a 6.

All'alcalosi metabolica concorre un maggiore riassorbimento tubulare dei bicarbonati; la ridotta acidità delle urine è invece legata al fatto che l'idrogeno viene prevalentemente escreto come NH_3, anziché come H^+, per aumento dell'ammoniogenesi tubulare. Quanto, poi, all'alcalinità delle urine negli iperaldosteronismi, essa è dovuta al meccanismo aggiuntivo della prevalente eliminazione di K^+ rispetto a H^+ a livello del tubulo distale, come risposta al riassorbimento di Na^+.

L'eliminazione urinaria di potassio è intorno a 10 mEq/24 h quando la causa dell'ipokaliemia è extrarenale e il rene non è ancora alterato in maniera significativa; quando, invece, la causa della perdita di potassio è primitivamente renale, o quando già si sono determinate alterazioni tubulari di una certa gravità, la kaliuria supera, in genere, i 20 mEq/24 h.

Nei casi in cui la deplezione potassica persiste per anni la funzione renale si deteriora progressivamente con riduzione del filtrato glomerulare, aumento della creatininemia e, non di rado, con impianto di germi e sovrapposizione di una pielonefrite cronica; in alcuni casi si può osservare la comparsa di insufficienza renale oligoanurica, legata talora a intervento chirurgico, ma indipendente da shock o da ipotensione arteriosa (Cremer e Bock).

La terapia consiste nella rimozione della causa e nella somministrazione di potassio, preferibilmente sotto forma di cloruro di potassio per via orale. Anche gli spironolattoni possono trovare utile indicazione, soprattutto quando esiste un iperaldosteronismo. La coesistenza di insufficienza renale obbliga a particolare prudenza e a controlli ravvicinati della potassiemia.

Nefropatia ipercalcemica

L'ipercalcemia e l'ipercalciuria possono essere responsabili di alterazioni, di entità e di tipo variabili, della funzione e della struttura renali, che si inscrivono nell'ambito della complessa sintomatologia propria di queste alterazioni metaboliche, le cui cause sono numerose (tab. XXIII).

Di importanza centrale nel determinismo delle alterazioni renali sembra essere l'ipercalciuria (> 250 mg nella

9.-X

TAB. XXIII. CAUSE DI IPERCALCEMIA
(da Agus e Goldfarb, modificata)

Iperparatiroidismo adenoma iperplasia
Associata a tumori maligni riassorbimento osseo da metastasi secrezione di sostanze paratormonesimili
Malattie granulomatose sarcoidosi berilliosi tubercolosi istoplasmosi coccidioidomicosi
Malattia di Paget
Tireotossicosi
Intossicazione da Vit. D
Sindrome da latte e alcalini
Immobilizzazione
Diuretici tiazidici
Insufficienza renale acuta in fase di miglioramento
Trapianto renale

donna, > 300 mg nell'uomo nelle urine delle 24 h). L'*ipercalciuria* si può osservare (Di Lollo *et al.*): in rapporto a *ipercalcemia*, come accade soprattutto in corso di metastasi tumorali nelle ossa, di plasmocitoma, di iperparatiroidismo e di ipervitaminosi D; come *ipercalciuria cosiddetta renale* in rapporto con talune condizioni in cui il dismetabolismo calcico è secondario a *ipofosfatemia* (terapia con idrossido di alluminio, terapia dell'osteoporosi con fosfato acido di sodio, diete carenziate degli alcolisti, etc.) o ad *alterato equilibrio acido-base* (acidosi renale tubulare distale, malattia cistica della midollare, rene a spugna midollare, reni policistici).

Comunque, sembra certo che l'ipercalciuria non sia l'unico fattore responsabile delle alterazioni renali perché, almeno per quanto riguarda il ridotto potere di concentrare le urine, viene ammessa la possibilità di un intervento diretto dell'ipercalcemia, attraverso la riduzione della quantità di sodio presente nella sostanza midollare e la conseguente alterazione del meccanismo di concentrazione in controcorrente (Persico).

Sul piano morfologico si ritiene che le alterazioni più precoci siano quelle elettronmicroscopiche del tubulo prossimale (Cotran), nelle cui cellule di rivestimento sono presenti infarcimento del citoplasma da parte di minute precipitazioni calcaree e processi degenerativi degli organuli cellulari (Di Lollo *et al.*). Successivamente compaiono le alterazioni più importanti, che hanno sede nei tubuli contorti distali e nei tubuli collettori, il cui epitelio va incontro a fenomeni degenerativi e spesso a necrosi e a calcificazioni; cilindri a contenuto calcico formatisi nei segmenti tubulari danneggiati ostruiscono il lume e causano dilatazione a monte dell'ostacolo; con il persistere della condizione, il calcio si deposita nell'interstizio, nei glomeruli e nelle pareti vasali e si osservano infiltrati e fibrosi nell'interstizio, con atrofia dei tubuli (Cotran).

Sul piano clinico la poliuria a basso peso specifico rappresenta il segno fondamentale. Nelle forme di ipercalcemia acuta, alla poliuria, alla nausea, al vomito, alla disidratazione fa seguito un'insufficienza renale oligoanurica. La gravità di questo quadro morboso non è tanto in rapporto con l'entità dell'ipercalcemia, quanto, piuttosto, con la rapidità con cui essa si sviluppa (Di Lollo *et al.*,). Va tenuto presente, comunque, che qualsiasi correlazione tra valori calcemici e sintomatologia clinica andrebbe condotta sui valori del calcio ionizzato, piuttosto che su quelli del calcio totale, come abitualmente viene fatto.

Nelle gravi ipercalcemie acute e nelle forme croniche di lunga durata è presente riduzione del filtrato glomerulare associata al quadro istologico di grave nefrite interstiziale. Nelle urine si osserva la presenza di proteine, per lo più in quantità modesta, e di emazie, leucociti e cilindri in scarso numero.

Nel maggior numero di casi di n. cronica ipercalcemica la pressione arteriosa è aumentata. Radiologicamente si può spesso dimostrare la presenza di nefrocalcinosi midollare e/o di calcoli radiopachi (Persico).

Quando si osserva un'insufficienza renale cronica con elevata calcemia bisogna ritenere, in linea generale, che questa sia piuttosto la causa che non la conseguenza della n.: infatti, l'iperparatiroidismo secondario alla grave insufficienza renale decorre con calcemia normale o diminuita. L'ipercalcemia si osserva piuttosto di frequente nei soggetti che hanno ricevuto un trapianto renale, perché in questi casi l'iperparatiroidismo secondario può persistere nonostante il trapianto (iperparatiroidismo «terziario») e quindi, in presenza di un metabolismo di Vit. D tornato alla norma, si può giungere a un'ipercalcemia di tale entità da compromettere anche l'integrità del rene trapiantato.

La terapia deve essere volta a correggere, quando possibile, la causa dell'ipercalcemia, ad assicurare una sufficiente idratazione del paziente e a ridurre l'ipercalcemia. Nelle condizioni di ipercalcemia cronica è opportuno agire con mezzi che riducano la calcemia con meccanismo extrarenale: tra questi vanno ricordati la calcitonina, i cortisonici, i fosfati per via orale, l'indometacina e la mitramicina con indicazioni diverse a seconda dei diversi tipi di ipercalcemia (Agus e Goldfarb).

Nefropatia colemica

«Le affezioni caratterizzate dalla presenza di colestasi, sia intra- che extraepatica, si accompagnano ad alterazioni funzionali e morfologiche del rene. Tali alterazioni configurano un'entità anatomoclinica definita con vari termini, tra i quali quello di *tubulonefrosi colemica* è stato sino a ora adottato per definire il danno renale più precoce ed evidente che interessa il tubulo contorto prossimale» (Lenti *et al.*).

La n. colemica può essere compresa nell'ambito della «sindrome epatorenale» se in questa viene fatta rientrare qualsiasi condizione in cui il danno epatico si ripercuote sul rene; ne va invece tenuta ben distinta se si riserva il termine di sindrome epatorenale alle sole condizioni in cui l'insufficienza renale è legata essenzialmente a turbe emodinamiche secondarie a una grave epatopatia (v. anche: EPATORENALE SINDROME).

La sofferenza renale in corso di colestasi è legata essenzialmente a tre meccanismi (Lenti *et al.*).

1. *Azione tossica diretta dei componenti della bile.* – Tra questi rivestono sicura importanza la bilirubina, sia libera che coniugata.

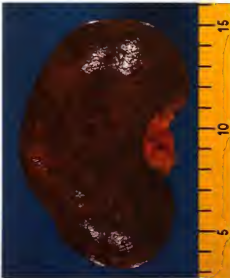
Quanto alla prima, osservazioni sperimentali sul ratto Gunn hanno dimostrato il suo accumulo nell'interstizio della papilla, in forma sia cristallina che fibrillare; a tale accumulo segue la comparsa di lesioni dei dotti collettori e infine il quadro della necrosi papillare. L'azione lesiva della bilirubina non coniugata sarebbe legata essenzialmente a un effetto tossico sull'attività respiratoria mitocondriale.

Digitized by Google

L'azione lesiva della bilirubina coniugata nei confronti del rene sembra, sulla base di osservazioni sperimentali, da ricondurre a un danno lisosomale della cellula cui seguirebbe, da un lato la liberazione di idrolasi acida, dall'altro, la deconiugazione della bilirubina con i conseguenti effetti dannosi della bilirubina libera sui mitocondri.

2. *Azione delle endotossine batteriche*. – In una percentuale elevata di itteri colestatici, e specialmente dopo intervento chirurgico, si osserva aumento delle endotossine normalmente presenti nel circolo portale e comparsa di endotossine nel circolo generale. Ciò sarebbe dovuto ad aumentato riassorbimento di endotossine intestinali, per la mancanza dei sali biliari che, in condizioni normali, ne riducono l'assorbimento. Le endotossine, attraverso la liberazione di catecolamine e l'attivazione del sistema renina-angiotensina, nonché attraverso vasocostrizione neurogena, determinano alterazioni vasomotorie del circolo renale; inoltre, attraverso l'attivazione dei fattori XII e XI, la liberazione dei fattori piastrinici 3 e 4 e l'inibizione della fibrinolisi, provocano alterazioni della coagulazione. Sia le turbe emodinamiche che quelle coagulatorie possono essere responsabili del danno renale.

3. *Attivazione dell'immunità sierica*. – La frequente presenza di immunoglobuline e di complemento in sede subendoteliale e/o mesangiale, e di C3 nelle cellule tubulari nelle biopsie renali di pazienti con ittero ostruttivo, consentono di ipotizzare che, in caso di ittero, abbia luogo un'attivazione immunitaria nei confronti di antigeni esogeni, forse da identificare con le endotossine batteriche.

Macroscopicamente il rene appare aumentato di volume, alquanto diminuito di consistenza, di colore verdastro, talora variegato nella corticale, più intensamente verdastro nella midollare nella quale l'alterazione può esser così cospicua da assumere l'aspetto del cosiddetto «infarto biliare» (figg. 40 e 41).

Sul piano istologico il tubulo prossimale è la sede delle lesioni principali: nel citoplasma delle cellule tubulari si osservano accumuli di pigmento che, all'esame elettronmicroscopico, presentano i caratteri propri dei fagosomi; nell'interstizio sono presenti spesso alterazioni di tipo flogistico; i glomeruli risultano alterati soltanto all'esame elettronmicroscopico, che dimostra l'esistenza di un ispessimento della membrana basale; densi cilindri contenenti materiale biliare possono poi osservarsi all'interno del lume tubulare fino ai dotti collettori (fig. 42); tutte queste alterazioni cominciano a comparire già a 2 settimane dall'instaurarsi della colemia (Emanuelli *et al.*).

Dal punto di vista clinico la tubulonefrosi colemica si esprime per lo più soltanto con modesti segni urinari, quali l'ipostenuria e una proteinuria di entità lieve o moderata, con cilindruria; l'azotemia è spesso aumentata, quasi sempre più di quanto non sia elevata la creatininemia.

Il rischio di questa condizione consiste nella possibile evoluzione verso l'insufficienza renale acuta, legata a necrosi tubulare, che si instaura attraverso meccanismi patogenetici complessi (fig. 43). V. RENE E BACINETTO, *insufficienza renale acuta*.

Fig. 40. N. colemica: evidente la variegatura verde sottocapsulare già all'esame esterno del rene. (*Osservazione L. Giarelli, M. Melato e G. Antonutto*).

Fig. 41. N. colemica: la sezione del rene pone in evidenza il colore verde delle piramidi per concentrazione di bile a tale livello. (*Osservazione L. Giarelli, M. Melato e G. Antonutto*).

Digitized by Google

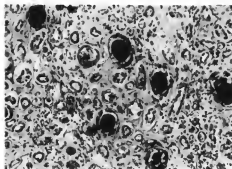



Fig. 42. Densi cilindri biliari nei tubuli collettori, visti in sezione trasversa, in un caso di n. colemica. Soggetto con ittero colestatico da carcinoma della testa del pancreas comprimente il coledoco. (*Osservazione Giampalmo*).

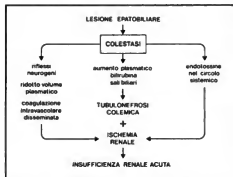



Fig. 43. Fattori potenzialmente capaci di determinare l'insorgenza di insufficienza renale acuta in corso di ittero colestatico. (*Da G. Emanuelli et al., ridisegnata*).

Questi meccanismi devono essere corretti nel miglior modo possibile; e ciò, insieme al tempestivo trattamento dell'ittero, costituisce la migliore terapia della n. colemica.

Bibliografia

Agus Z. S., Goldfarb S., *Med. Clin. North Am.*, 1981, **65**, 385.
Cagli V., *Diagnosi e terapia delle nefropatie mediche*, 1976, Vallardi, Milano.
Cotran R., *Tubulointerstitial Diseases*, in Brenner B., Rector F., *The Kidney*, 1981, Saunders, Philadelphia.
Cremer W., Bock K. D., *Clin. Nephrol.*, 1977, **7**, 112.
D'Angelo A., Fabris A., *Alterazioni del metabolismo del potassio*, in Maschio G., *Il metabolismo elettrolitico e minerale delle malattie del rene*, 1980, Piccin, Padova.
Di Lollo F. *et al.*, *Recenti Prog. Med.*, 1980, **69**, 363.
Emanuelli G. *et al.*, *Recenti Prog. Med.*, 1978, **64**, 671.
Giarelli L., Melato M., Antonutto G., *Atlante di Anatomia patologica*, 1983, USES, Firenze.
Hansen H. E., Hestbech J. *et al.*, *Q. J. Med.*, 1979, NS **48**, 577.
Hayslett J. P., Kashgarien M. A., *Pflegers Arch.*, 1979, **380**, 159.
International Committee for Nomenclature and Nosology of Renal Disease, *A Handbook of Kidney Nomenclature and Nosology*, 1975, Little, Brown, Boston.
Kunau R. T., Stein J. H., *Clin. Nephrol.*, 1977, **7**, 173.
Lenti G. *et al.*, *Minerva Med.*, 1978, **69**, 3203.
Maschio G., *Alterazioni del metabolismo del calcio e del fosforo*, in Maschio G., *Il metabolismo elettrolitico e minerale nelle malattie del rene*, 1980, Piccin, Padova.
Milne M. D., *Renal Tubular Dysfunction*, in Strauss M. B., Welt L. G., *Diseases of the Kidney*, 1971, Little, Brown, Boston.
Morgan T., *Physiologie rénale*, in Hamburger J. *et al.*, *Néphrologie*, 1979, Flammarion, Paris.
Papper S., *Clinical Nephrology*, 1978, Little, Brown, Boston.
Persico L., *Policlinico (Prat.)*, 1977, **84**, 965.
Short E. M., Rosenberg L. E., *Renal Aminoacidurie*s, in *Strauss and Welt's Disease of the Kidney*, 1979, Little, Brown, Boston.
Silbernagl S., *Clin. Nephrol.*, 1976, **5**, 1.
Simon N. M., Garber E., Arieff A. J., *Ann. Intern. Med.*, 1977, **86**, 446.
Valtin H., *Renal Dysfunction; Mechanisms Involved in Fluid and Solute Imbalance*, 1979, Little, Brown, Boston.

VITO CAGLI

NEFROPATIE CISTICHE

SOMMARIO

Generalità

Tra le malattie tubulari e quelle interstiziali si inserisce un gruppo di condizioni morbose caratterizzate, da un lato dalla presenza di cisti, dall'altro da un decorso clinico in cui dominano spesso, non le conseguenze meccaniche proprie di un processo occupante spazio, ma le conseguenze funzionali legate alla compromissione, diretta o indiretta, di una o più sezioni del nefrone.

Alcuni AA. (Monasterio) hanno compreso queste condizioni morbose sotto il termine «tubulodisplasie».

È ben vero che le alterazioni istologiche di questo gruppo di affezioni morbose hanno sede principalmente nel tubulo e che di tipo prevalentemente tubulare è, per molti aspetti, almeno nelle fasi iniziali, la compromissione della funzione renale di questi pazienti; è però anche vero che, già dall'esame delle caratteristiche fondamentali della più importante condizione morbosa di questo gruppo, il rene policistico dell'adulto, risulta l'impossibilità di accettare il termine «tubulodisplasie».

Infatti, non solo le cisti possono essere di derivazione glomerulare, oltre che tubulare, ma soprattutto è improprio il riferimento alla displasia. Con questo termine ci si riferisce, infatti, a «un'alterazione nella composizione cellulare di organi e tessuti» (v. DISPLASIA): ora, mentre la displasia è caratteristica del rene multicistico, altrettanto caratteristica è la sua assenza nel rene policistico, in cui le cisti sono rivestite da normale epitelio.

D'altra parte, in una di queste affezioni, la malattia cistica della midollare, le cisti possono essere molto scarse o addirittura assenti e il quadro istologico può essere limitato agli aspetti della nefrite interstiziale, tanto che questa malattia viene spesso inclusa tra le nefriti interstiziali (Cotran; Papper).

In così difficile situazione nosografica ci è parso più conveniente, in accordo anche con l'impostazione della trattatistica internazionale, fare di queste malattie un

TAB. XXIV. CLASSIFICAZIONE DELLE CISTI RENALI (da Bernstein, 1976)

Malattia policistica
- Malattia policistica dell'adulto
- Malattia policistica dell'infanzia
  - malattia policistica della prima infanzia
  - malattia policistica della fanciullezza
  - fibrosi epatica congenita

Displasia renale
- Displasia multicistica
  - rene multicistico unilaterale
  - rene multicistico bilaterale
- Displasia cistica focale e segmentale
- Displasia cistica associata con ostruzione delle vie urinarie inferiori
- Displasia cistica familiare

Cisti renali nelle sindromi ereditarie
- Sindrome di Meckel
- Sindrome cerebroepatorenale di Zellweger
- Distrofia toracica con asfissia di Jeune
- Complesso sclerosi tuberosa-malattia di Lindau
- Cisti corticali in sindromi con malformazioni multiple

Malattie cistiche della midollare renale
- Rene a spugna midollare
- Complesso delle malattie cistiche midollari
  - nefronoftisi giovanile familiare
  - displasia renoretinica

Cisti renali parenchimali diverse
- Flogistiche e necrotiche
  - necrosi midollare
  - litiasi
  - tubercolosi
  - echinococcosi

Neoplasie
- Degenerazione cistica di un carcinoma
  - cistoadenoma multiloculare
  - cisti dermoide
- Endometriosi
- Ematoma traumatico intrarenale

Cisti renali extraparenchimali
- Cisti pielogenica
- Cisti parapielica
- Cisti perinefrica

gruppo a sé stante e collocarlo tra l'esposizione delle malattie tubulari e quella delle malattie interstiziali.

Escludendo le cisti solitarie (uni- o multiloculari) e le cisti multiple, che rientrano più tra le n. chirurgiche che non tra quelle mediche (v. RENE E BACINETTO), saranno presi in considerazione in questo capitolo:

a) il rene policistico dell'adulto;
b) il rene policistico dell'infanzia;
c) la displasia renale multicistica;
d) il rene a spugna midollare;
e) la malattia cistica della midollare.

Una classificazione più completa è riportata nella tab. XXIV.

Alle forme incluse nella tab. XXIV vanno aggiunte quelle cisti uniche, o spesso multiple, documentabili con la tomografia computerizzata in molti pazienti affetti da glomerulonefrite cronica in fase uremica, sia non dializzati (Bommer *et al.*,) che dopo trattamento emodialitico periodico più o meno protratto (Ishikawa).

Rene policistico dell'adulto

Definizione

Si intende per rene policistico dell'adulto una malattia renale bilaterale caratterizzata, sul piano morfologico, dalla presenza di numerose cisti rivestite da normale epitelio, e, sul piano clinico, da insufficienza renale progressiva, da frequente reperto palpatorio di reni aumentati di volume e deformati e da frequente rilievo di ipertensione arteriosa.

Frequenza

La malattia è senza dubbio piuttosto frequente: Kissane riferisce una percentuale variante tra lo 0,07% e lo 0,20% sulla popolazione generale; Dalgaard calcola che in un ospedale generale la frequenza del rene policistico dell'adulto sia pari a 1 caso ogni 3-4000 ricoverati e che in una clinica urologica tale cifra sia 10 volte maggiore; noi (Cagli, dati non pubblicati) abbiamo diagnosticato su 2673 ipertesi arteriosi studiati e seguiti ambulatoriamente, 27 casi di reni policistici (ca. 10 : 1000).

È certo, comunque, che dopo le glomerulonefriti e le pielonefriti, il rene policistico costituisce la terza causa di insufficienza renale cronica.

Etiopatogenesi

La malattia possiede una sicura base ereditaria con trasmissione di tipo autosomico dominante, ad alto grado di penetranza, ma con espressività variabile.

Non è tuttavia ancora chiarito attraverso quale meccanismo si giunga alla formazione delle cisti. Le interpretazioni meno recenti si rifacevano a un difetto dell'embriogenesi, consistente o in una alterata congiunzione tra bottone ureterale (da cui originano i dotti collettori) e abbozzo metanefrico (da cui origina il nefrone vero e proprio), oppure in un incompleto riassorbimento delle prime generazioni di nefroni, che, persistendo anche in assenza di collegamento con il sistema collettore, darebbero luogo a dilatazione cistica (Kissane).

Se queste interpretazioni fossero vere, le cisti dovrebbero sempre originarsi dalla zona di transizione tra tubulo distale e collettore (il che non è, come vedremo tra poco); inoltre si spiegherebbe assai male la comparsa della malattia soltanto in età adulta.

Gli elementi che possiamo oggi ritenere acquisiti con sufficiente attendibilità sono i seguenti (Grantham):

a) le lesioni cistiche si sviluppano dai glomeruli, dai tubuli prossimali e distali, dall'ansa di Henle e dai dotti collettori;

b) le cisti di origine glomerulare possono terminare a fondo cieco nella corticale, mentre le cisti di origine tubulare sono in comunicazione sia a monte, con il glomerulo, che a valle, con la pelvi;

c) gli studi di micropuntura sulla composizione del liquido delle cisti, e l'osservazione circa la dinamica di tale liquido, nonché la normale struttura epiteliale della parete delle cisti fanno ritenere che l'epitelio delle cisti possegga le stesse capacità di trasporto dei soluti proprie del segmento nefronico da cui proviene;

d) anche se non sappiamo con sicurezza con quale meccanismo le cisti crescano, è ammissibile che ciò possa essere in rapporto con l'accumulo (per le cisti «chiuse») e con il passaggio (per le cisti «aperte») della preurina;

e) il fattore che consentirebbe la dilatazione del segmento nefronico sarebbe da individuare in un'alterazione della membrana basale, che diverrebbe così più facilmente distensibile;

f) gli studi compiuti su ceppi di animali che sviluppano

Digitized by Google

Fig. 44. Rene policistico congenito bilaterale. Si noti in questo caso la presenza di una certa quantità di parenchima renale residuo e il contenuto emorragico di alcune cisti, apprezzabile già all'esame esterno per il colorito bruno delle stesse. (*Osservazione L. Giarelli, M. Melato e G. Antonutto*).

Fig. 45. Superficie di sezione di rene policistico congenito in un uomo di 23 anni: vi era nefromegalia policistica bilaterale (cosiddetto grosso rene policistico dei vecchi AA.). (*Osservazione Giampalmo*).

spontaneamente una malattia policistica simile a quella umana dimostrano che le lesioni non sono presenti alla nascita, ma che si sviluppano successivamente, anche in rapporto con fattori ambientali;

h) gli studi nefrobioptici compiuti su soggetti appartenenti a famiglie con reni policistici, apparentemente indenni al momento dell'indagine e che successivamente sviluppano il quadro clinico del rene policistico, dimostrano l'esistenza, in fase preclinica, di una dilatazione dei tubuli distali e collettori e uno slaminamento delle membrane basali glomerulari e tubulari che potrebbero essere dovuti a un'alterazione del *locus* genico che controlla (forse attraverso un enzima) la struttura del collagene delle membrane basali glomerulari e tubulari (Milutinovic *et al.*).

Anatomia patologica

I reni sono aumentati di volume, talora fino a raggiungere dimensioni enormi e un peso di 1500 g ciascuno. Nel maggior numero dei casi l'interessamento renale è simmetrico, ma talora un rene può essere di volume molto aumentato, mentre il controlaterale è di dimensioni normali o quasi. In ogni caso, le cisti sono presenti in entrambi gli organi: sono evidenti già all'esame esterno in quanto fanno salienza sotto la capsula, anche se ciò non è sufficiente, in genere, a cancellare la normale forma dell'organo (fig. 44). Al taglio si nota che le cisti hanno sede tanto nella corticale che nella midollare; sono di dimensioni variabili da una capocchia di spillo a un diametro di 4-5 cm (figg. 45 e 46). All'interno delle cisti è contenuto un liquido di colore e aspetto vari (da giallo-paglierino limpido, a bruno e torbido) in rapporto, soprattutto, con l'eventuale presenza di emorragia endocistica (Heptinstall).

Il liquido contiene urea; sodio e cloro in concentrazioni più elevate nelle cisti «prossimali»; potassio, fosfati, creatinina e glicoso in concentrazioni più elevate nelle cisti «distali» (Grantham).

Dei più importanti caratteri microscopici si è già detto a proposito dell'etiopatogenesi.

Sintomatologia

Solo in una minoranza di casi la malattia viene diagnosticata, casualmente, per il reperto palpatorio di reni notevolmente aumentati di volume e a superficie irregolare, o in conseguenza di una radiografia diretta dell'addome che mostra l'ingrandimento dei reni. Più spesso sono il dolore lombare, l'ematuria, l'ipertensione arteriosa o l'insufficienza renale che portano il paziente all'osservazione del medico, in un'età per lo più compresa tra i 40 e i 50 anni (Cagli).

Il *dolore lombare* è spesso un sintomo precoce, e in ca. il 50% dei casi costituisce la prima manifestazione della malattia. Esso varia da una vaga dolenzia addominale sino a un dolore intenso uni- o bilaterale. Il dolore viene attribuito alla trazione sul peduncolo renale dovuta all'aumentato peso dell'organo; anche l'accresciuta pressione all'interno della cisti può essere causa di dolore. Talvolta si verificano episodi di vera e propria colica renale che possono essere dovuti, oltre che alle cause ora indicate, anche alla presenza di coaguli ematici o di calcoli nelle vie urinarie.

L'*ematuria macroscopica* è frequente: essa può manifestarsi in qualsiasi fase della malattia: ha durata ed entità variabili; può essere, o no, accompagnata da dolore; spesso si associa a proteinuria di vario grado, che, peraltro, può essere presente anche in assenza di ematuria.

L'*ipertensione arteriosa* si osserva in ca. la metà dei casi nel momento in cui viene posta la diagnosi; a mano a mano che la malattia progredisce e s'instaura l'insufficienza renale, la sua frequenza aumenta fino a essere rilevabile nel 75% dei pazienti.

L'*insufficienza renale* del rene policistico è caratteriz-

Digitized by Google

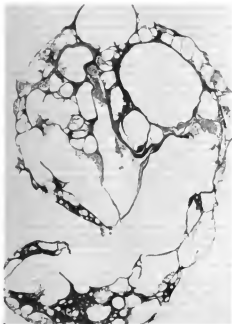



Fig. 46. Rene policistico a grandi cisti, con scomparsa quasi assoluta del parenchima renale. Sezione dell'intero organo. (*Preparato Christeller*).

zata dal fatto che la ridotta capacità di concentrare le urine è più precoce e più pronunciata rispetto alla diminuzione del filtrato glomerulare. Al di sotto dei 40 anni solo una minoranza dei pazienti mostra una riduzione,

Fig. 47. Quadro urografico (stratigrafia) di un caso di rene policistico. (*Osservazione Cagli*).

per lo più di modica entità, del filtrato glomerulare; al di sopra dei 40 anni, viceversa, il valore medio del filtrato glomerulare scende a ca. 45 ml/min.

La malattia può complicarsi per l'insorgere di infezione urinaria, per l'instaurarsi di un ostacolo al deflusso urinario da parte di cisti che comprimono o angolano l'uretere, o per il formarsi di calcoli.

Alcune associazioni morbose sono state descritte: meritano di essere menzionate la presenza di cisti nel pancreas, nel fegato e nella milza e la coesistenza di aneurismi a carico dell'arteria basilare del cranio, possibile causa di emorragia subaracnoidea.

Diagnosi

Si fonda soprattutto su tre elementi: 1) *anamnesi*: la presenza di malati di reni policistici negli ascendenti o nei collaterali costituisce un elemento di sospetto; 2) *reperto palpatorio*: il rilievo bilaterale di masse a superficie irregolare con i caratteri semeiologici delle tumefazioni renali rappresenta un dato di enorme importanza; 3) *quadro urografico* (fig. 47): l'esistenza di stiramenti, irregolari slargamenti e bizzarre distorsioni dei calici in entrambi i reni, tanto più se questi sono di dimensioni aumentate, fornisce il crisma della certezza alla diagnosi.

Fig. 48. Quadro ecotomografico di un caso di rene policistico. (*Osservazione Cagli*).

Digitized by Google

Fig. 49. Rene policistico: esame con la tomografia assiale computerizzata. (*Osservazione Plinio Rossi*).

Anche la scintigrafia renale può fornire reperti caratteristici, per l'estrema disomogeneità della distribuzione intraparenchimale del tracciante.

Di grandissima utilità, e oggi mezzo di prima scelta per studiare i soggetti «a rischio» e per seguire i pazienti già diagnosticati, è l'ecotomografia. Con questo mezzo diagnostico si può dimostrare l'aumento di volume dei reni e soprattutto si può documentare l'esistenza di multiple cisti a contenuto liquido (fig. 48). Utile può risultare anche l'impiego della tomografia assiale computerizzata (T.A.C.) che evidenzia chiaramente l'alterazione di volume e l'aspetto lobulato che assume l'organo in questa condizione morbosa (fig. 49).

Terapia

Vi è ormai completo accordo sulla pericolosità, oltre che sull'inutilità, del trattamento chirurgico della malattia. Salvo nei casi in cui lo sviluppo delle cisti sia tale da creare ostacoli al deflusso urinario, o in cui la rottura di una grossa cisti, oppure un'emorragia infrenabile provochino una situazione di emergenza, non vi è posto, in questa malattia, per un trattamento chirurgico. È ciò vale anche per le manovre di puntura e svuotamento delle cisti a cielo coperto, manovre che sono assolutamente da proscrivere (Ziegler *et al.*).

In mancanza di qualsiasi trattamento capace di agire direttamente sul processo morboso, la terapia è volta al controllo dell'ipertensione arteriosa, delle infezioni urinarie e dell'insufficienza renale.

Quanto all'ipertensione arteriosa (v.), il suo trattamento non si discosta da quello abituale, salvo, forse, per quanto attiene all'uso dei diuretici. Grantham ha infatti posto il problema se una diminuzione del riassorbimento di acqua e di sodio non possa costituire un elemento capace di dare impulso allo sviluppo delle cisti: infatti, con l'arrivo nelle sezioni più distali del tubulo di una maggiore quantità di preurina si potrebbe favorire una maggior crescita delle cisti. Di qui il suggerimento di usare, se mai, i diuretici tiazidici e analoghi, che agiscono a livello del segmento diluente corticale (cioè al termine della branca ascendente dell'ansa di Henle), evitando i diuretici come la furosemide, l'ac. etacrinico e la bumetanide che agiscono più prossimalmente e in parte anche a livello del tubulo contorto prossimale. Queste considerazioni sono per ora soltanto teoriche.

In merito alle infezioni urinarie, lo stesso Grantham sviluppa considerazioni, anche in questo caso teoriche, sulla base delle quali l'infezione delle cisti richiederebbe, per un'azione sterilizzante, l'impiego di antibiotici capaci di diffondere attraverso la parete (penicilline, cefalotina) e una somministrazione molto prolungata, dato che, sulla base di calcoli teorici, il raggiungimento, all'interno della cisti, di una concentrazione di antibiotico pari alla metà di quella ematica richiederebbe un periodo di 10 giorni. Tuttavia, non necessariamente l'infezione ha sede nelle cisti, e del resto molte cisti sono aperte. Comunque sia, l'esperienza clinica dimostra che una sorveglianza periodica della sterilità delle urine (anche mediante test rapidi per la batteriuria), ed eventualmente una terapia chemioantibiotica ben condotta sulla scorta dell'antibiogramma, anche per periodi non superiori a 10 giorni, sono capaci di assicurare un sufficiente controllo di quei casi in cui si instaura un'infezione urinaria.

Per quanto riguarda poi l'insufficienza renale da rene policistico, va tenuto presente che essa è spesso meglio sopportata rispetto a quella dovuta a cause diverse. Forse ciò dipende, almeno in alcuni casi, dal minor grado di anemia, per il fatto che la produzione di eritropoietina in questi pazienti è meno ridotta, e talora addirittura aumentata, tanto da esser causa di poliglobulia.

Infine, quando si presenta la necessità di ricorrere all'emodialisi, va tenuto presente che i suoi risultati sono in genere migliori di quelli ottenibili in altre situazioni di uremia. Chester *et al.*, su 25 pazienti con reni policistici in emodialisi periodica, hanno rilevato una sopravvivenza a 5 anni pari all'85%, contro una cifra del 25% ca. in un gruppo di controllo; gli elementi che distinguevano i due gruppi erano rappresentati da un minor grado di anemia e da una minore frequenza di ipertensione arteriosa nei pazienti con reni policistici.

È poi interessante rilevare che, stando alle osservazioni angiografiche di Thaysen *et al.*, l'emodialisi periodica porterebbe a una diminuzione del volume delle cisti.

Più prudente deve essere l'indicazione al trapianto, tenuto conto che esso può richiedere (anche se non necessariamente) la rimozione dei reni affetti; e che l'intervento, da un lato è gravato da rischi non indifferenti, dall'altro, nel caso di mancato attecchimento del trapianto, priverebbe il paziente dei vantaggi legati alla persistenza di parte della funzione endocrina del rene.

Malattia policistica dell'infanzia

Definizione

La *malattia policistica dell'infanzia* è una condizione morbosa molto rara, trasmessa come carattere autosomico recessivo, caratterizzata da cisti corticali e midollari del rene e spesso da fibrosi epatica, che, di solito, si manifesta già alla nascita o entro i primi anni di vita.

Etiopatogenesi

Il meccanismo attraverso cui la malattia si produce è ignoto. Sono state formulate quattro teorie (Bernstein 1979).

La prima è quella di un difetto dell'embriogenesi; ha contro di sé: la normalità dell'architettura renale, l'esistenza di un normale rivestimento epiteliale delle cisti, la continuità anatomica tra cisti e lume tubulare.

La seconda ipotesi chiama in causa un difetto metabolico — peraltro sconosciuto — responsabile, al tempo stesso, delle alterazioni renali e di quelle epatiche.

Una terza ipotesi si richiama a una alterazione primi-

Digitized by Google

tiva delle strutture di sostegno peritubulari, causata, forse, da un'anomalia di formazione del collagene.

Una quarta ipotesi, infine, considera la possibilità che esista un difetto di trasporto enzimatico a livello dei tubuli renali e dei canalicoli biliari.

Anatomia patologica

Nelle forme neonatali (fig. 50) i reni sono molto aumentati di volume e di peso; attraverso la capsula fanno salienza numerosissime piccole cisti opalescenti; alla superficie di taglio le cisti si rendono evidenti con il loro aspetto fusiforme e la loro disposizione raggiata.

L'esame microscopico dimostra che le cisti derivano, essenzialmente, dai tubuli collettori, sia dai segmenti midollari che, specialmente nei bambini più grandi, da quelli corticali; in questi ultimi, inoltre, alla presenza di cisti di aspetto più rotondeggiante si aggiungono atrofia tubulare e obsolescenza dei glomeruli con fibrosi corticale. Ciò potrebbe far pensare che l'evoluzione della malattia verso l'insufficienza renale sia condizionata, non dalla formazione di sempre nuove cisti, ma da lesioni differenti (Bernstein, 1979).

La presenza di cisti e/o di alterazioni diverse in sede corticale consente di distinguere la malattia policistica dell'infanzia dal rene a spugna midollare, con cui è stata, specie in passato, talora confusa.

L'interessamento epatico è una caratteristica della malattia: si osservano una proliferazione dei dotti biliari, che si uniscono a formire un reticolo anastomotico, e una fibrosi portale.

Frequente è anche un'ipoplasia polmonare.

Aspetti clinici

Nelle forme neonatali la malattia può costituire un problema già al momento del parto per il volume dell'addome del nascituro, notevolmente aumentato per le cospicue dimensioni dei reni.

Al momento della nascita il bambino si presenta con la tipica *facies di Potter* (fig. 51) legata all'oligoidramnio, che deriva dalla ridotta capacità di produrre urina da parte dei reni del feto. Possono essere presenti gravi disturbi respiratori, dovuti all'ipoplasia polmonare, che costituiscono la causa di morte più frequente nei primi giorni.

Nei bambini che sopravvivono per parecchi mesi si osserva il progressivo instaurarsi di epatosplenomegalia e di ipertensione arteriosa, mentre si aggrava l'insufficienza renale presente già alla nascita.

L'urografia dimostra una lenta eliminazione del mezzo di contrasto in reni molto aumentati di volume.

Solo un'esigua minoranza di casi sopravvive oltre il 1° anno di vita (James).

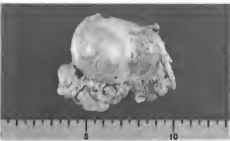



Fig. 50. Rene policistico congenito in un bambino di 2 mesi: presenza di cisti di dimensioni variabili apprezzabili già all'esame esterno del rene. (*Osservazione L. Giarelli, M. Melato e G. Antonutto*).

Fig. 51. *Facies di Potter* caratteristica dell'agenesia-ipoplasia renale bilaterale e della malattia policistica dell'infanzia. Si notino il mento rientrante, la sella nasale «schiacciata», le orecchie a impianto basso e con elice accorciato. (*Da Heptinstall*)

L'esito è costantemente infausto. L'emodialisi periodica potrebbe essere indicata nella prospettiva di intervenire poi con il trapianto renale (Bernstein, 1979).

Displasia renale multicistica

Definizione

La *displasia renale multicistica* è una malattia congenita uni- o bilaterale caratterizzata da aumento di volume dell'organo colpito con assenza di funzione, dovuta al fatto che il normale tessuto renale è sostituito da cisti, da glomeruli primitivi e da altri elementi displastici.

Etiopatogenesi

Sebbene siano stati segnalati alcuni casi di displasia renale multicistica in più membri di una stessa famiglia (Cole *et al.*) si ritiene che questa condizione morbosa costituisca un esempio di malformazione acquisita durante lo sviluppo embrionario.

Alla base di tale malformazione vi sarebbe la mancata coalescenza tra le ramificazioni del bottone ureterale (proveniente dal mesonefro) che danno origine al bacinetto, ai calici e ai dotti collettori, e la componente nefronica di derivazione metanefrica. Tale mancata coalescenza sarebbe da imputare a un arresto nella ramificazione dell'ampolla terminale derivante dal bottone ureterale. Che cosa provochi questo arresto è ignoto.

Anatomia patologica

I reni colpiti sono totalmente sostituiti da un ammasso di cisti di volume variabile che producono un notevole aumento di volume dell'organo e ne alterano profondamente la forma e l'aspetto.

All'esame microscopico sono identificabili i caratteri fondamentali delle displasie, e cioè la disorganizzazione strutturale e la presenza di elementi estranei alla normale costituzione del tessuto. Si rilevano infatti: aggregati di tubuli primitivi; tubuli dilatati delimitati da epitelio colonnare immerso in mesenchima indifferenziato; tessuto disontogenetico contenente grasso, vasi anomali, tessuto ematopoietico, e soprattutto strutture cartilaginee; glomeruli primitivi dilatati o cistici (Kissane).

Aspetti clinici

Nella sua forma classica la displasia renale multicistica è la causa più comune del reperto di massa addominale nel

Digitized by Google

Fig. 52. *A sinistra*: tipico aspetto di rene a spugna. *A destra*: l'ingrandimento mostra l'uniforme interessamento delle piramidi da parte delle cisti. (*Osservazione L. Giarelli, M. Melato e G. Antonutto*).

neonato. Ovviamente, se il prodotto del concepimento è vivo e vitale, la localizzazione della malattia non può che essere unilaterale.

L'esame urografico dimostra mancata eliminazione del mezzo di contrasto da parte del rene colpito, mentre il rene controlaterale è ipertrofico (ipertrofia di compensazione); l'ecografia dimostra la natura cistica della massa; la cistoscopia mette spesso in evidenza l'atresia dello sbocco vescicale dal lato colpito.

Esistono forme di displasia bilaterale, ma parziale, in cui la sopravvivenza è possibile e in cui è stato riscontrato addirittura un miglioramento della funzione nei mesi successivi alla nascita, come se si verificasse una «maturazione» del tessuto renale nella vita extrauterina (Cole *et al.*).

Quanto al trattamento, viene in genere consigliata l'asportazione del rene colpito (Kissane).

Rene a spugna midollare

Definizione

Il *rene a spugna midollare*, altrimenti detto *malattia di Cacchi e Ricci*, è una condizione morbosa, quasi sempre bilaterale, caratterizzata da ectasia precaliciale dei tubuli collettori, che si ritiene di natura congenita, che si manifesta, in genere, per la comparsa di complicanze e che non sembra abbreviare sensibilmente la durata della vita.

Etiopatogenesi

Nonostante manchi una sicura dimostrazione, si ritiene che la malattia derivi da un'alterazione di sviluppo del rene che risalirebbe al periodo fetale, cioè a uno stadio già avanzato del processo organoformativo (Cacchi).

I casi a distribuzione familiare sono così rari che la malattia non viene in genere inclusa tra quelle ereditarie.

Anatomia patologica

I reni appaiono di dimensioni normali o lievemente aumentate. Al taglio è possibile osservare la presenza di cisti, di dimensioni

non superiori a 5 mm di diametro, più evidenti in corrispondenza dell'apice delle piramidi (fig. 52).

Queste cisti, che derivano dalla dilatazione dei dotti collettori papillari, sono rivestite da epitelio cilindrico, cubico o appiattito e per lo più sono in comunicazione con i dotti collettori stessi (Heptinstall).

Aspetti clinici

La malattia, di osservazione rara, ma non eccezionale, colpisce gli uomini con frequenza doppia rispetto alle donne e si manifesta quasi sempre dopo i 40 anni.

La sintomatologia clinica è legata alla comparsa delle complicanze, costituite dalla calcolosi e dall'infezione urinaria. A parte i sintomi legati a queste condizioni morbose, la comparsa di un'ematuria macroscopica isolata può talora rappresentare l'esordio clinico della malattia.

Fig. 53. Rene a spugna: quadro urografico. (*Da Introzzi*).

Digitized by Google

La funzione renale è in generale normale, ove si eccettui una frequente riduzione nella capacità di concentrare le urine (Gardner).

La diagnosi viene posta sulla base dell'urografia (fig. 53), che può mostrare tre aspetti, talora variamente associati tra loro. All'esame diretto si osserva spesso una nefrocalcinosi midollare a fini granuli, talora associata alla presenza di calcoli radiopachi in corrispondenza della papilla. Dopo l'iniezione del mezzo di contrasto possiamo osservare il riempimento delle cisti che vengono a sporgere come una immagine radiopaca rotondeggiante al di sopra della papilla. L'esistenza, invece, di dilatazioni dei collettori che non giungono a formare cavità cistiche vere e proprie dà luogo a immagini nubecolari o a strie che hanno sempre sede in corrispondenza della concavità papillare.

La terapia è volta solo al trattamento della calcolosi e delle infezioni urinarie.

La prognosi è, nel complesso, abbastanza buona.

Malattia cistica della midollare

Inquadramento

La *malattia cistica della midollare* può essere attualmente definita soltanto in via provvisoria, dato che nel suo ambito vengono fatte rientrare affezioni diverse per caratteri clinici e per modalità di trasmissione familiare.

La storia di questa malattia può aiutarci a meglio definirne i confini (van Collenburg *et al.*; Gardner e Evan).

Nel 1951, Fanconi descrisse 7 bambini, appartenenti a due famiglie, affetti da poliuria e polidipsia, difetto di sviluppo staturale, anemia e insufficienza renale progressiva: a questo quadro clinico venne dato il nome «nefronoftisi familiare giovanile».

Nel 1954, Smith e Graham descrissero con il termine di «cisti midollari congenite dei reni con grave anemia refrattaria» il caso di un bambino di 8 anni.

Nel 1961, Senior descrisse i primi casi di nefronoftisi familiare giovanile associati a degenerazione tapetoretinale.

Nel 1964, infine, Winberg propose di considerare la malattia cistica della midollare e la nefronoftisi giovanile familiare un'unica malattia.

Nel 1971, Gardner espresse l'opinione che fosse meglio tener distinte le due entità, fondamentalmente a motivo della diversa modalità di trasmissione ereditaria.

Nel 1976, lo stesso Gardner propose di designare questa entità morbosa come «complesso nefronoftisi-malattia cistica della midollare» con le seguenti quattro varietà:

nefronoftisi giovanile, forma a trasmissione recessiva, senza interessamento della retina;

displasia renoretinica, forma a trasmissione recessiva con interessamento della retina;

malattia cistica della midollare renale, forma dell'adulto a trasmissione dominante;

malattia cistica sporadica della midollare, forma senza carattere di familiarità.

A noi sembra appropriato definire, con Gardner e Evan, queste condizioni morbose come: «un gruppo eterogeneo di malattie renali genetiche che hanno in comune un certo numero di manifestazioni cliniche e anatomiche: insufficienza di sviluppo, insufficienza renale progressiva, carattere familiare, atrofia dei reni, etiologia sconosciuta e impossibile da precisare, tendenza alla perdita di sale, presenza di cisti nelle regioni midollare e cortico-midollare dei reni».

In accordo con van Collenburg *et al.*, riteniamo che, per semplicità, si possono adottare le dizioni di *malattia cistica della midollare:*

tipo infantile (corrispondente alla nefronoftisi giovanile familiare);

tipo adulto (corrispondente alla malattia cistica della midollare).

La differenza tra questi due tipi riguarda essenzialmente le modalità di trasmissione ereditaria e l'età di comparsa, mentre gli aspetti anatomoistopatologici e, in buona parte, anche quelli clinici sono sovrapponibili.

A parte ci sembra poi utile fare un cenno alle forme con variabili associazioni di lesioni extrarenali.

Etiopatogenesi

Quantunque la malattia sia, in complesso, rara, nella pratica di nefrologia pediatrica essa lo è molto meno. Perfumo *et al.*, hanno osservato che tra i casi di insufficienza renale terminale giunti alla loro osservazione, su un totale di 63 pazienti, 9 (14,2%) furono diagnosticati come nefronoftisi.

Come si è già ricordato, nel maggior numero dei casi (ma non in tutti) la malattia ha una distribuzione familiare e la sua trasmissione appare sufficientemente in accordo con la modalità autosomica recessiva per le forme dell'infanzia e autosomica dominante per quella dell'adulto.

Le ipotesi patogenetiche invocate sono diverse: infettiva, tossica, dismetabolica, displastico-degenerativa (Perfumo *et al.*).

Particolare considerazione ha ricevuto l'ipotesi di un'anomalia metabolica ereditaria che porterebbe all'accumulo di una sostanza nefrotossica nella membrana basale del tubulo distale, con parziale ostruzione del lume, ostacolo al flusso dell'urina e conseguente dilatazione cistica (Giselson *et al.*). Contro questa teoria sta, però, il fatto che, fino ad ora, nessun caso di recidiva è stato dimostrato nel rene dei trapiantati per questa malattia (Gardner e Evan).

Anatomia patologica

I caratteri macroscopici dei reni possono essere studiati soltanto nelle fasi più avanzate della malattia: gli organi sono di volume e di peso ridotti, le cisti sono visibili nella sostanza midollare (mai nella corticale) e hanno dimensioni che vanno dal limite della visibilità a occhio nudo a un diametro di più di 1 cm (Gardner) (fig. 54).

All'esame microscopico è tipica una fibrosi periglomerulare con alterazioni ischemiche dei glomeruli; vi è atrofia tubulare con dilatazione, mentre la membrana basale dei tubuli atrofici è ispessita per la presenza di depositi paS-positivi ed è slaminata (van Collenburg *et al.*,); è presente una fibrosi interstiziale con infiltrati sparsi di tipo cronico; si conferma la presenza di cisti di varia grandezza esclusivamente in sede midollare (fig. 55). Cole *et al.* hanno descritto una famiglia in cui, su 16 soggetti adulti, appartenenti a 3 generazioni, che presentavano un quadro clinico per alcuni aspetti sovrapponibile a quello della malattia cistica della midollare, le lesioni istologiche comprendevano la presenza di cisti midollari soltanto in uno, mentre nei restanti 15 era presente esclusivamente un quadro di nefrite interstiziale.

Aspetti clinici

In più dell'80% dei casi a inizio in età infantile la sintomatologia di esordio è costituita da polidipsia, poliuria con enuresi e pollachiuria notturne; astenia e anemia sono presenti in 2/3 dei casi; l'ipoevolutismo staturale è la regola nei pazienti in età prepuberale (Gardner e Evan). La più precoce alterazione funzionale del rene è costituita dalla diminuzione del potere di concentrare le urine; successivamente compaiono la riduzione della clearance della creatinina, l'aumento della creatininemia e dell'azotemia.

Sono stati osservati episodi convulsivi in rapporto con la diminuzione della calcemia (van Collenburg *et al.*).

Digitized by Google

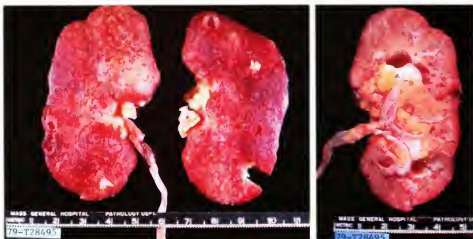



Fig. 54. Malattia cistica della midollare: tipo adulto. *A sinistra*: ambedue i reni appaiono retratti con superficie iperemica, granulare, solcata da cicatrici. *A destra*: alla sezione, si rendono evidenti le cisti midollari e la dilatazione dei calici. La giunzione corticomidollare appare poco evidente. (*Osservazione Brown e Gang, per gentile autorizzazione di New England Journal of Medicine*).

Abbastanza frequente è una aumentata perdita di sodio con le urine, che, in taluni casi, assume proporzioni rilevanti (Gardner e Evan).

L'ipertensione arteriosa è rara, tardiva, e compare solo dopo che si è instaurata l'insufficienza renale.

La *diagnosi* viene posta in base alla storia familiare e all'associazione di poliuria, basso p.s. urinario e anemia di grado sproporzionato rispetto all'entità della riduzione del filtrato glomerulare. Le cisti sono di dimensioni troppo piccole per essere dimostrabili con gli attuali mezzi: ecotomografia, tomografia computerizzata e arteriografia non hanno gran che migliorato le nostre possibilità diagnostiche rispetto all'urografia. La sede delle cisti nella sostanza midollare rende praticamente inutile la biopsia renale che non riesce quasi mai a fornire frustoli di tessuto interessato dal processo morboso.

Il decorso è piuttosto rapido: nella casistica di van Collenburg *et al.*, il periodo intercorso tra l'inizio dei sintomi e la morte o il trapianto renale è stato di 2-10 anni; nella casistica di Gardner e Evan la durata media della malattia è stata di 3-4 anni (tab. XXV).

L'esito della malattia cistica della midollare è la morte per insufficienza renale.

L'unica possibilità di trattamento, a parte quello sintomatico delle fasi precedenti, è la terapia di sostituzione che, nei pazienti in età prepuberale deve essere di preferenza effettuata mediante il trapianto renale.

Fig. 55. Malattia cistica della midollare: tipo adulto. Stesso caso della fig. 54: sono evidenti grosse cisti all'interno della midollare in corrispondenza della giunzione cortico-midollare (corticale in alto). (*Osservazione Brown e Gang, per gentile autorizzazione di New England Journal of Medicine*).

Associazioni morbose

Quadri morbosi sono stati descritti in variabile associazione con la malattia cistica della midollare (fig 56).

La prima associazione conosciuta, nota come sindrome di Senior, comprende, accanto a questa condizione, la degenerazione tapetoretinica che è caratterizzata dalla

TAB. XXV. ETÀ DI INIZIO E DURATA MEDIA DELLA MALATTIA FINO ALLA MORTE O ALL'INIZIO DEL TRATTAMENTO SOSTITUTIVO IN 100 CASI DI MALATTIA CISTICA DELLA MIDOLLARE

(da Gardner e Evan, semplificata)

	Età media di inizio in anni	Durata media in anni
Forma a trasmissione di tipo dominante	30,0	3,8
Forma a trasmissione di tipo recessivo	10,9	4,3
Forma sporadica	13,4	3,7

Digitized by Google

NEFRONOFTISI

fibrosi epatica congenita

anomalie neurologiche

degenerazione tapetoretinica (sindrome di Senior)

sindrome di Cockayne

sordità

anomalie scheletriche

sindrome di Alstrom

lipidosi generalizzata

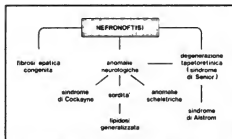



Fig. 56. Associazioni morbose descritte nella malattia cistica della midollare. Sindrome di Cockayne: nanismo con atrofia retinica e sordità in associazione e progeria, prognatismo, ritardo mentale e fotosensibilità. Sindrome di Alstrom: retinite pigmentosa con nistagmo e perdita precoce della visione centrale, sordità, obesità e diabete. (*Da Perfumo et al., ridisegnata*).

progressiva degenerazione della coroide e della retina; altre lesioni oculari descritte sono l'amaurosi congenita e la degenerazione pigmentaria della retina. Le alterazioni oculari sono associate alla malattia cistica della midollare in quasi il 70% dei casi; ca. il 20% dei malati presenta invece soltanto la sintomatologia renale e il 10% la sola compromissione oculare. L'alto numero di casi con associazione rende improbabile che si tratti di una semplice coincidenza casuale. Si può invece pensare che tanto le lesioni renali che quelle oculari siano provocate da un unico gene ad azione pleiotropica, ma con variabile espressività. Il meccanismo genetico condizionerebbe o l'insorgenza di malformazioni, o, attraverso un supposto difetto enzimatico, una progressiva degenerazione.

È importante comunque sottolineare che, poiché la patologia può avere come unica espressione la presenza di alterazioni dell'elettroretinogramma, questo esame deve sempre completare lo studio dei pazienti con malattia cistica della midollare (Fillastre *et al.*).

Di grande interesse è anche l'associazione tra questa condizione e la fibrosi epatica, associazione che è nota anche per la malattia policistica dell'infanzia (v. sopra).

È infatti suggestivo considerare le analogie tra le manifestazioni patologiche presenti in questi due organi: in entrambi la malattia si esprime con un quadro che esita in fibrosi; nel rene, ciò determina alterazioni della funzione tubulare e insufficienza renale; nel fegato, forse a causa delle capacità rigenerative dell'organo, la fibrosi determina, al più, ipertensione portale, ma non insufficienza epatocellulare (Proesmans *et al.*).

Infine va segnalata la sia pur rara associazione con aminoaciduria (Bennett *et al.*).

Bibliografia

Bennett W. M. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1975, 4, 25.
Bernstein J., *A Classification of Renal Cysts*, in Gardner K. D. ed., *Cystic Diseases of the Kidney*, 1976, Wiley, New York.
Bernstein J., *La maladie polykystique infantile*, in Hamburger J. *et al.*, *Néphrologie*, 1979, Flammarion, Paris.
Bommer J. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1980, **14**, 299.
Brown R. S., Gang D. L., *N. Engl. J. Med.*, 1981, **305**, 1334.
Cacchi R., *Nefropatie cistiche*, in *Trattato italiano di medicina interna*, parte VII, vol. 2, 1976, USES, Firenze.
Cagli V., *Diagnosi e terapia delle nefropatie mediche*, 1976, Vallardi, Milano.
Chester A. C. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1978, **10**, 129.
Cole B. R. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1976, **5**, 83.
Cotran R. S., *Interstitial Nephritis*, in *Kidney Disease: Present Status*, 1979, Williams & Wilkins, Baltimore.
Dalgaard O. Z., *Polycystic Disease of the Kidneys*, in Strauss M. B., Welt L. G., *Diseases of the Kidney*, 1971, Little, Brown, Boston.
Fillastre J. P. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1976, **5**, 14.
Gardner K. D., *Medullary Cystic Disease: the Nephronophthisis-Cystic Renal Medulla Complex and Medullary Sponge Kidney*, in *Strauss and Welt's Diseases of the Kidney*, 1979, Little, Brown, Boston.
Gardner D., Evan P., *La néphronophthise, ou maladie kystique de la médullaire rénal*, in Hamburger J. *et al.*, *Néphrologie*, 1979, Flammarion, Paris.
Giarelli L., Melato M., Antonutto G., *Atlante di Anatomia patologica*, 1983, USES, Firenze.
Giselson N. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1970, **48**, 174.
Grantham J. J., *Polycystic Renal Disease*, in *Strauss and Welt's Diseases of the Kidney*, 1979, Little, Brown, Boston.
Heptinstall R. H., *Pathology of the Kidney*, 1974, Little, Brown, Boston.
Ishikawa I., *Clin. Nephrol.*, 1980, **14**, 1.
James J. A., *Renal Disease in Childhood*, 1972, Mosby, St. Louis.
Kissane J. M., *La maladie polykystique de l'adulte; La dysplasie rénale*, in Hamburger J. *et al.*, *Néphrologie*, 1979, Flammarion, Paris.
Milutinovie J. *et al.*, *Am. J. Clin. Pathol.*, 1980, **73**, 740.
Monasterio G., *Le nefropatie mediche*, 1970, USES, Firenze.
Papper S., *Clinical Nephrology*, 1978, Little, Brown, Boston.
Perfumo F. *et al.*, *Minerva Nefrol.*, 1976, **23**, 177.
Proesmans W. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1973, **3**, 160.
Thaysen J. H. *et al.*, *Acta Med. Scand.*, 1975, **197**, 257.
van Collenburg J. J. M. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1978, **9**, 55.
Ziegler Th. W. *et al.*, *Cystic Diseases of the Kidney*, in Brenner B. M., Rector F. C., *The Kidney*, 1981, Saunders, Philadelphia.

VITO CAGLI

NEFROPATIE INTERSTIZIALI

SOMMARIO

Definizione

Con il termine di *nefriti interstiziali* ci si riferisce a n. contrassegnate:

a) *sul piano istologico*, da costante presenza nell'interstizio di infiltrati cellulari flogistici, accompagnati da edema nelle forme acute e da fibrosi in quelle croniche, con un variabile grado di danno tubulare, mentre le alterazioni glomerulari sono rare e tardive;

b) *sul piano etiopatogenetico*, dalla molteplicità di cause e di meccanismi;

c) *sul piano clinico*, tranne che nelle forme acute, da una notevole povertà di segni urinari e dalla lenta progressione dell'insufficienza renale.

Data la frequenza con cui le alterazioni interstiziali si associano ad alterazioni istologiche e funzionali dei tubuli, alcuni AA. preferiscono parlare di *malattie tubulointerstiziali*.

Inquadramento

Il termine *nefrite interstiziale*, introdotto originariamente per definire alterazioni renali causate da agenti microbici in corso di malattie infettive (Councilman, 1898), è stato impiegato per definire tutta una serie di condizioni patologiche, dopo che Zollinger e Spühler, nel 1950, ebbero descritto il possibile ruolo dell'abuso di analgesici nelle nefriti interstiziali croniche non suppurative.

Attualmente si ritiene che numerose condizioni morbose possano rientrare nell'ambito delle nefriti interstiziali, e che per alcune, definite come idiopatiche, la causa non possa ancora essere precisata (Cotran).

Digitized by Google

Indubbiamente si tratta di entità morbose piuttosto eterogenee, tanto che verrebbe fatto di chiedersi con la Kincaid-Smith (1979) se «sia giustificato creare un legame tra alterazioni patologiche così diverse, con il solo pretesto che esse hanno in comune una stessa alterazione istologica non specifica».

Ma proprio le esigenze della clinica ci sembrano giustificare l'impiego del termine. Infatti, da un lato il quadro istologico della nefrite interstiziale costituisce un reperto istobioptico frequente (21% su 5534 biopsie nella casistica di Vangelista e Bonomini); dall'altro, a dispetto della sua frequenza, non ne può essere precisata la causa in molte occasioni (Heptinstall, 1976).

A ciò si aggiunga che, non di rado, si osservano pazienti con lenta e progressiva insufficienza renale, con scarsissimi segni urinari, con quadro urografico normale quanto a disegno calicopielico e a deflusso del mezzo di contrasto, e con quadro scintigrafico che dimostra una moderata, ma diffusa, irregolarità di captazione, reni più piccoli e iniziale captazione epatica.

In questi casi la diagnosi generica di nefrite interstiziale, anche se non provata, diviene l'unica possibilità per fornire una spiegazione dell'insufficienza renale cronica.

Del resto, che il quadro clinico mantenga la sua importanza anche nelle nefriti interstiziali è dimostrato dal fatto che la distinzione tra forme acute e forme croniche non è fondata sul tipo di cellule che costituiscono gli infiltrati, quanto, piuttosto, sull'esordio acuto o lentamente progressivo della malattia, tanto che Heptinstall (1974) considera le nefriti interstiziali come «un altro esempio del modo in cui le condizioni cliniche sono adoperate per definire il quadro istologico».

Tuttavia, una volta posta una diagnosi generica di «nefrite interstiziale» non ci si può sottrarre alla domanda: da che? E ciò introduce il problema etiopatogenetico.

Sotto questo profilo va anzitutto preso in considerazione il mutato ruolo assegnato all'infezione in questo gruppo di condizioni morbose.

Si è già accennato come il concetto di nefrite interstiziale sia sorto per indicare un certo tipo di danno renale provocato da agenti infettivi: la difterite e, soprattutto, la scarlattina costituiscono, infatti, i primi esempi di una tale condizione.

Sulla scia di queste osservazioni, e a partire dal lavoro di Weiss e Parker (1939), si venne affermando il concetto che ripetute infezioni batteriche delle cavità renali potessero determinare alterazioni croniche consensuali dell'adiacente tessuto interstiziale: si impose così nella letteratura medica il concetto di pielonefrite cronica.

L'opinione, poi, che la pielonefrite cronica potesse determinarsi in seguito a ripetute infezioni, anche asintomatiche, nel corso di molti anni, ha portato a ritenere accettabile questa diagnosi, pur in assenza di una documentata storia di infezioni.

Tutto ciò ha condotto a un'eccessiva estensione della diagnosi di pielonefrite cronica (Papper).

Mentre rinviamo alla voce PIELONEFRITE per ogni ulteriore informazione, desideriamo qui sottolineare che: la pielonefrite cronica va intesa come una «malattia del tessuto renale nella cui patogenesi l'infezione batterica ha svolto un ruolo importante» (*International Committee for Nomenclature and Nosology of Renal Disease*); in cui è fondamentale, per la diagnosi clinica, la dimostrazione che vi è stata (*non necessariamente che vi è*) infezione urinaria e che sono presenti, all'urografia, alterazioni dei calici ed eventualmente del profilo dei reni.

Negli anni più recenti sono avvenuti taluni importanti cambiamenti che possono essere sinteticamente espressi come segue:

1) la larga disponibilità di antibiotici sempre nuovi e attivi su ogni specie batterica ha consentito un migliore trattamento delle infezioni urinarie;

2) l'estensione e la migliore qualità dello studio radiologico dell'apparato urinario ha consentito di dimostrare che solo raramente, in assenza di ostacoli al deflusso dell'urina, la pielonefrite acuta passa allo stato di cronicità;

3) specialmente nelle donne la batteriuria persistente si accompagna a un elevato rischio di alterazioni cicatriziali evolutive del rene soltanto se associata a reflusso vescicoureterale (Olling *et al.*);

4) la diffusione della biopsia renale ha condotto a una più estesa documentazione di nefriti interstiziali in cui i fattori patogenetici in causa sono certamente diversi dall'infezione.

Così, da un lato si è assistito a una *diminuzione reale* nella frequenza della pielonefrite cronica, e dall'altro a una *diminuzione apparente*, legata al fatto, come osserva Freedman, che si è verificato un cambiamento di categoria diagnostica con passaggio da quella di pielonefrite a quella di nefrite interstiziale.

E nella nefrite interstiziale *sensu strictiori*, cioè nella forma in cui sono presenti le alterazioni dell'interstizio, ma non quelle della cavità renale (in altri termini: con esclusione della pielonefrite), l'intervento dell'infezione ha certamente un posto limitato (Murray e Goldberg).

Infine: non va dimenticato che in una significativa percentuale di pazienti con o. glomerulare immunologica sono presenti infiltrati interstiziali linfomonocitari e atrofia tubulare, mentre coesistono depositi tubulointerstiziali di complemento e di immunoglobuline (Vangelista *et al.*). Questi reperti, che si osservano con la massima frequenza nel lupus eritematoso sistemico e che talora predominano rispetto alle lesioni glomerulari e possono precederle, vanno tenuti ben distinti dalle nefriti interstiziali in senso proprio. Essi, tuttavia, ci confermano che ogni nostra classificazione vale come quadro di orientamento, ma non deve essere mai concepita come un sistema di rigido incasellamento (v. sopra: *nefropatie glomerulari*).

In questa sede ci limiteremo a trattare delle forme più frequenti e più tipiche di nefriti interstiziali primitive che sono elencate nella tab. XXVI.

Nefriti interstiziali acute

Patologia legata un tempo, prevalentemente, alla localizzazione renale di processi infettivi generalizzati, la nefrite interstiziale acuta è oggi un quadro clinico-istopatologico

TAB. XXVI. CLASSIFICAZIONE DELLE NEFRITI INTERSTIZIALI

Nefropatie interstiziali acute
- Pielonefrite acuta
- In corso di gravi infezioni
- Da farmaci

Nefropatie interstiziali croniche
- Pielonefrite cronica
- Da abuso di analgesici
- Necrosi della papilla renale
- Da urati
- Da metalli
- Da irradiazione
- Nefropatia dei Balcani
- Idiopatiche

Digitized by Google

segnalato quasi esclusivamente come conseguenza di una particolare risposta a determinati farmaci. Su 30 casi descritti recentemente da Laberke e Bohle, solo 1 era sicuramente in rapporto a una malattia infettiva (scarlattina).

Tra le forme da agenti infettivi, oltre a quelle da scarlattina e da difterite, già ricordate, vanno menzionate le nefriti interstiziali osservate in corso di mononucleosi infettiva, leptospirosi e brucellosi (Laberke e Bohle).

Quanto alla pielonefrite acuta, condizione morbosa tuttora abbastanza frequente, la diversità della sede principale delle lesioni (le cavità renali), l'etiopatogenesi, quasi sempre legata a infezione per via canalicolare ascendente, e la tipicità del quadro clinico (febbre elevata con brivido, dolore lombare e disuria), ne fanno un quadro ben distinto dalle nefriti interstiziali in senso stretto (v. PIELONEFRITE).

Oltre all'infezione e ai farmaci, anche sostanze tossiche diverse, come i funghi (Favre *et al.*), possono essere responsabili della nefrite interstiziale.

Il quadro istopatologico è caratterizzato da infiltrati interstiziali costituiti da linfociti, plasmacellule e, talora, da granulociti eosinofili, da edema, mentre è assente il tessuto fibroso (Heptinstall, 1974).

I glomeruli sono, in genere, indenni, e soltanto in una minoranza di casi si osserva una lieve proliferazione mesangiale (Laberke e Bohle).

Alterazioni degenerative e rigenerative, di grado variabile da caso a caso, sono presenti nei tubuli (Cotran).

Nefriti acute interstiziali da farmaci

Molti farmaci possono essere responsabili di una nefrite interstiziale acuta e, almeno per alcuni, vi sono prove che il danno non sia causato da un meccanismo tossico diretto, ma che consista piuttosto in una reazione di ipersensibilità (tab. XXVII).

Infatti (Cagli, 1978):

1) la nefrite interstiziale acuta si osserva solo in una piccola percentuale dei pazienti trattati con un determinato farmaco;

2) la comparsa della nefrite interstiziale non è correlabile con la dose del farmaco;

3) la n. si accompagna a manifestazioni di ipersensibilità, come: febbre, *rashes* cutanei, artralgie, eosinofilia;

4) le prove dell'immunità cellulomediata sono spesso positive;

5) è spesso dimostrabile la presenza di anticorpi circolanti contro il farmaco in causa;

6) reazioni dello stesso tipo si osservano a seguito di una nuova esposizione del paziente al medesimo farmaco o ad altri farmaci di analoga struttura chimica.

Spesso la malattia compare dopo riesposizione al farmaco; in non pochi casi, però, è difficile affermare con sicurezza se si tratti di esposizione primaria o secondaria; in alcuni pazienti è però certo che la n. insorge dopo la prima esposizione.

Il *quadro clinico* della nefrite interstiziale da farmaci può essere meglio descritto facendo principalmente riferimento a quanto si osserva nelle forme causate dalla meticillina che sono le più studiate, tanto che ne sono stati descritti almeno una sessantina di casi.

La sintomatologia clinica compare, in media, 10 giorni dopo l'inizio del trattamento (limiti estremi da poche ore a 45 giorni), con febbre ed eruzioni cutanee; a questo stadio è spesso già presente un'eosinofilia ematica. A distanza di qualche giorno si rende evidente l'interessamento renale: preceduto spesso da un transitorio episodio di ematuria macroscopica, si instaura un reperto di microematuria e proteinuria. In qualche caso la proteinuria ha raggiunto e superato valori di 10 g/24 h (Rennke).

TAB. XXVII. FARMACI CHE POSSONO CAUSARE UNA NEFRITE ACUTA INTERSTIZIALE DA IPERSENSIBILITÀ (da Méry e Morel-Maroger, 1975; Laberke e Bohle; Cotran)

Farmaci responsabili di numerosi casi di nefrite acuta interstiziale	Farmaci responsabili di rari casi di nefrite acuta interstiziale
Sulfamidici	Penicillina G e altre penicilline
Fenindione	Dossiciclina
Meticillina	Gentamicina e altri aminoglicosidi
Ampicillina	Cloramfenicolo
Rifampicina	Cefaloridina
Glafenina	Tiazidici
	Furosemide
	Cotrimossazolo
	Fenilbutazone
	Fenazone
	Difenilidantoina
	PAS
	Sali di oro e di bismuto
	Azatioprina
	Fenobarbitale

Il quadro dell'insufficienza renale acuta è stato descritto in pazienti in trattamento — unico o associato — con farmaci dotati di nefrotossicità diretta. Soltanto nella forma da rifampicina, che si verifica più spesso con terapie discontinue, o comunque dopo sospensione e successiva ripresa del trattamento, l'insufficienza renale acuta oligurica è molto frequente, tanto che, in 18 dei 31 casi raccolti in letteratura da Bonoldi *et al.*, è stato necessario ricorrere alla dialisi.

La radiografia diretta dei reni dimostra spesso che essi sono aumentati di grandezza; in qualche caso compare ipostenuria e difetto di acidificazione delle urine. Il decorso è, nella maggioranza dei casi, rapidamente favorevole, a condizione che venga sospesa la somministrazione del farmaco; in rari casi è stata osservata una compromissione permanente residua della funzione renale.

La renografia con ^{67}Ga sembra costituire un utile ausilio diagnostico, in quanto, nelle nefriti interstiziali da farmaci, la captazione del gallio radioattivo da parte del rene risulta aumentata (Linton *et al.*).

Le alterazioni istologiche sono quelle tipiche della nefrite acuta interstiziale, che abbiamo già ricordato. Lo studio immunologico del materiale nefrobioptico (tab. XXVIII) ha dimostrato in numerosi casi la comparsa di depositi lineari di IgG, di C3, di fibrinogeno sulla membrana basale del tubulo; ciò suggerisce che questa varietà di nefrite acuta interstiziale possa essere legata, primitivamente, alla comparsa di anticorpi contro la membrana basale dei tubuli. Mediante immunofluorescenza diretta, è stata dimostrata la presenza di un componente antigenico della meticillina (presumibilmente dimetossifenilpenicilloil) lungo la membrana basale del tubulo stesso, sia in un paziente trattato con meticillina che aveva sviluppato una nefrite interstiziale, sia in un paziente in terapia con lo stesso antibiotico, ma senza segni di compromissione renale; in altri 3 pazienti trattati con meticillina e senza sintomi riferibili a danno renale la

Digitized by Google

TAB. XXVIII. REPERTI ISTOIMMUNOLOGICI E SIEROIMMUNOLOGICI NELLA NEFRITE ACUTA INTERSTIZIALE DA METICILLINA

(Da Méry e Morel-Maroger, 1976)

Autore	Giorno di malattia in cui è stata effettuata la biopsia renale	Immunofluorescenza del rene	Anticorpi circolanti anti-membrana basale tubulare
Baldwin *et al.*, 1968	22	Depositi lineari di IgG e di DPO lungo la MBT e la MBG e nel-l'interstizio	Non ricercati
Border *et al.*, 1974	24	Depositi lineari di IgG, di C3 e di DPO lungo la MBT	+ (IF indiretta)
Lehman *et al.*, 1975	?	Glomeruli negativi	— (IF indiretta)
Méry e Morel-Maroger, 1976	17	Tubuli positivi (?) Glomeruli negativi	+ (metodo radioimmunologico)
Méry e Morel-Maroger, 1976	34	Tubuli negativi Glomeruli negativi	— (IF indiretta)

DPO: dimetossifenilpenicilloil; MBG: membrana basale glomerulare; MBT: membrana basale tubulare; IF: immunofluorescenza. +: presenti; —: assenti.

ricerca sul materiale nefrobioptico di anticorpi contro la meticillina fornì risultati negativi.

Queste osservazioni sono a favore dell'ipotesi, già espressa da Baldwin *et al.*, che la nefrite interstiziale da meticillina insorga soltanto in pazienti capaci di legare il farmaco alle proteine strutturali del rene, in modo da costituire un antigene capace di dare l'avvio a un movimento immunitario rivolto contro la membrana basale del tubulo e i cui aspetti istologici salienti sono costituiti dagli infiltrati interstiziali.

Nei 12 casi (su una casistica complessiva di 13) studiati da Minetti *et al.* (1974) e relativi anche a farmaci diversi dalla meticillina (rifampicina, sulfamidici, ampicillina, sodio diatrizoato) è stata osservata quasi costantemente la fissazione del siero anti-C3 in sede mesangiale e nelle arteriole: il significato di tale reperto è tuttora in discussione; reperti analoghi sono stati confermati successivamente dallo stesso A. (Minetti *et al.*, 1978).

Walter *et al.* hanno descritto un caso di nefrite interstiziale acuta da penicillina orale in cui era presente un'attivazione del complemento per la via alternativa.

Anche se i meccanismi responsabili dell'insorgenza di una nefrite interstiziale acuta da farmaci non sono ancora del tutto chiari, si può ritenere che tanto l'immunità umorale che quella cellulomediata possano essere coinvolte.

Quanto alla prima, oltre alle IgG di cui si è detto, vanno segnalate le osservazioni di aumento delle IgE plasmatiche nella nefrite interstiziale da meticillina, in quella da cotrimossazolo, nonché la positività delle reazioni di Prausnitz e Küstner in un caso di nefrite interstiziale acuta in corso di trattamento con fenazone.

L'intervento di reazioni di immunità cellulomediata è, d'altra parte, suggerito dall'inibizione della migrazione linfocitaria per contatto con il farmaco in taluni casi trattati con meticillina, fenindione e cotrimossazolo.

Nello stesso senso depone la predominanza di cellule mononucleate nell'infiltrato interstiziale, e soprattutto la presenza nell'interstizio renale di plasmociti contenenti IgE, come è stato osservato da Faarup e Christensen in un caso di n. tubulointerstiziale acuta da fenobarbitale.

Quanto alla terapia, il provvedimento fondamentale consiste nella sospensione del farmaco incriminato.

Nefriti interstiziali croniche

Le differenti condizioni morbose che rientrano in questo quadro generale sono osservabili con frequenza variabile in rapporto con l'età dei pazienti e con le diverse aree geografiche.

Anche qui, come per le forme acute, conviene tener distinte dalle nefriti interstiziali croniche in senso stretto le pielonefriti croniche.

Quanto a queste, riteniamo tuttavia di dover porre qui in evidenza due aspetti patogenetici che vanno ad aggiungersi alla già menzionata importanza dell'ostacolo al deflusso urinario, e , soprattutto, del reflusso vescicoureterale:

il danno papillare, sia di tipo ischemico che legato all'azione di sostanze lesive diverse (ac. urico, sali di calcio, sostanze chimiche esogene), come anche dovuto a localizzazione di germi (Freedman);

l'attivazione di reazioni immunitarie, locali, umorali, o cellulomediate, contro antigeni batterici diversi o contro la proteina di Tamm e Horsfall (o uromucoide), che, a causa del danno tubulare, raggiunge l'interstizio (Cotran).

In sostanza: da un lato vi sarebbe l'infezione delle cavità renali (pielite); dall'altro interverrebbero condizioni come l'ostacolo al deflusso, l'alterazione delle strutture papillari, taluni meccanismi immunitari che sarebbero responsabili del danno tubulointerstiziale, e dunque fornirebbero la spiegazione del passaggio da una infezione acuta (magari recidivante), principalmente localizzata alle cavità, a un processo cronico di nefrite interstiziale responsabile della nefrosclerosi e della conseguente insufficienza renale.

Nefropatia da analgesici

È una forma di nefrite interstiziale cronica legata all'abuso protratto di analgesici diversi, come la fenacetina, il suo metabolita paracetamolo e l'ac. acetilsalicilico, ma soprattutto conseguente all'uso eccessivo di variabili combinazioni di questi farmaci tra loro o con altri analgesici.

La *frequenza* della malattia, è maggiore, con rapporto di 4 : 1, nelle donne rispetto agli uomini ed è assai variabile da paese a paese, con un massimo in Svizzera, in Australia, nei Paesi scandinavi e in Sud Africa; in Italia vi sono state soltanto alcune segnalazioni (Arrigo *et al.*).

La *patogenesi* della necrosi papillare, che sembra costituire il momento essenziale della malattia e il fattore

Digitized by Google

capace di condizionarne il decorso, non è del tutto chiara (Cotran). Studi sperimentali e osservazioni cliniche hanno suggerito la possibilità, sia di una patogenesi ischemica, legata a lesioni dei vasi retti, sia di una patogenesi tossica, legata all'effetto sui tubuli dei metaboliti della fenacetina. La suscettibilità della papilla a tale azione tossica sarebbe dovuta al fatto che, similmente a quanto avviene con l'urea, per effetto del meccanismo di controcorrente, anche queste sostanze chimiche potrebbero raggiungere una concentrazione nella midollare interna molto più elevata di quella presente nella corticale.

Altri studiosi (Kincaid-Smith, 1978) chiamano in causa l'inibizione sullo *shunt* degli esosomonofosfati da parte dei salicilati, che favorirebbe un danno ossidativo indotto dal paracetamolo. Si è anche pensato che il meccanismo del danno possa essere in parte tossico, per azione del paracetamolo, e in parte ischemico, per effetto dell'inibizione della sintesi renale delle prostaglandine a opera dell'ac. acetilsalicilico.

Comunque sembra certo che la malattia possa manifestarsi solo dopo che è stata assunta una quantità globale di almeno 1-3 kg di analgesico, con una media che è stata calcolata in circa 1 kg in un periodo di 13 anni.

D'altra parte tra i forti consumatori di analgesici, nel giro di 7 anni soltanto in ca. il 9% dei soggetti si rilevano alterazioni della funzione renale (Dubach).

Sono presenti anche alterazioni più o meno gravi, fino alla necrosi, dell'ansa di Henle e dell'endotelio dei vasi retti; le alterazioni in sede corticale si osservano solo nelle fasi avanzate, vengono ritenute secondarie alla necrosi della papilla e consistono in scomparsa o atrofia dei tubuli contorti, nella presenza di infiltrati interstiziali con fibrosi, e in rare e scarsamente significative alterazioni glomerulari (Heptinstall, 1974).

La sede primitiva delle *lesioni anatomiche* è rappresentata dalla papilla e dalla midollare interna.

Dal punto di vista macroscopico (fig. 57) negli stadi iniziali il rene non è ridotto di volume e lo spessore della corticale è conservato; se sopravviene un episodio di necrosi acuta della papilla il rene può andare rapidamente incontro a un processo di raggrinzimento (Kincaid-Smith, 1975). Il quadro istologico nelle forme avanzate è caratterizzato dalla necrosi, a chiazze o totale, della papilla: questa perde la sua struttura mentre manca qualsiasi reazione cellulare e si osservano invece fibrosi interstiziale e, negli stadi più avanzati, aree di calcificazione.

La *sintomatologia* comprende tre ordini di manifestazioni: quelle riferibili al rene e alle vie urinarie, quelle che riguardano l'apparato cardiovascolare e quelle dovute agli effetti tossici delle sostanze ingerite.

A carico dell'apparato urinario va anzitutto menzionata l'infezione, che si osserva in ca. la metà dei casi; non di rado, tuttavia, è presente una piuria sterile.

Il quadro forse più caratteristico è quello dovuto alla *necrosi della papilla*. Questa condizione morbosa, che si può osservare anche in corso di pielonefriti acute, specie se associate a diabete mellito e/o a ostacolo al deflusso urinario, o anche come complicanza in corso di gotta, di anemia drepanocitica, di ischemia renale e di crisi di rigetto in rene trapiantato, può evolvere con una sintomatologia di tipo acuto o cronico. Nel primo caso sono presenti, in genere, dolore lombare, ematuria, segni di infezione urinaria e insufficienza renale acuta. Nel secondo caso, il quadro clinico è meno drammatico: dolenzia in regione lombare, ematuria, modico aumento dell'azotemia e della creatininemia; talora l'evento passa indiagnosticato e quasi inosservato e viene riconosciuto solo retrospettivamente attraverso i caratteristici aspetti radiologici. All'esame urografico si possono osservare, sia i quadri più tipici, legati alla perdita di sostanza per la necrosi della papilla (fig. 58), sia quelli, meno tipici, dovuti alle alterazioni dei calici che appaiono tozzi e mozzati.

Quanto alla funzione renale (Gower), nelle fasi più precoci si osserva soltanto una diminuzione del potere di concentrare le urine: l'osmolalità massima urinaria

Fig. 57. Rene di una paziente deceduta per insufficienza renale da n. per abuso di analgesici. Al polo superiore si osserva una papilla che mostra un reperto tipico di necrosi. Le frecce indicano le colonne di Bertin che separano i lobi renali. (*Da Kincaid-Smith, 1975*).

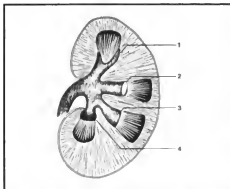



Fig. 58. Disegno schematico di aspetti urografici della necrosi della papilla renale. 1) Aspetto «a pinza d'aragosta» dovuto al fatto che attraverso i fornici papillari necrosati il mezzo di contrasto si infiltra nella midollare; 2) aspetto «ad anello» dovuto all'estendersi della necrosi papillare con sequestrazione dell'apice della papilla, che resta *in loco* e, impedendo l'arrivo del mezzo di contrasto, dà un'immagine lacunare; 3) aspetto «a cavità triangolare», dovuto all'eliminazione della papilla necrotica; 4) aspetto «a cavità piena»: anche questo aspetto è dovuto all'eliminazione della papilla necrotica, ma in questo caso i fornici papillari sono rispettati (cosiddetta «necrosi midollare»). (*Da Cagli, 1976*).

scende al di sotto del valore minimo espresso dalla formula:

$$313 + (3{,}28 \times \text{clearance creatinina}).$$

In contrasto con la perdita del potere di concentrazione, la capacità di acidificare le urine resta quasi sempre normale.

Nelle fasi più avanzate anche il filtrato glomerulare diminuisce e, specie se l'abuso di analgesici continua, se ne osserva in genere un progressivo deterioramento.

Un'altra conseguenza sull'apparato urinario del cronico abuso di analgesici è costituita dal carcinoma della pelvi e più raramente della vescica. Su 104 pazienti riconosciuti affetti da n. da analgesici e seguiti per un periodo medio di 5-3 anni, 9 svilupparono un carcinoma della pelvi e 2 un carcinoma della vescica. Si ritiene che l'agente carcinogenetico sia costituito dalla fenacetina e che la necrosi della papilla o la flogosi cronica costituiscano il fattore di localizzazione della neoplasia (Bengtsson).

A carico dell'apparato cardiovascolare il segno più importante è costituito dall'ipertensione arteriosa. Nonostante la tendenza alla perdita renale di sodio, in questi pazienti valori di pressione arteriosa diastolica superiori a 100 mmHg sono presenti nel 10-50% dei casi, con frequenza maggiore quando coesiste insufficienza renale o quando è presente un'anamnesi familiare positiva per ipertensione arteriosa (Gower).

Quanto alle conseguenze generali dell'intossicazione cronica da analgesici, l'espressione più caratteristica è costituita dall'anemia, alla cui genesi possono concorrere il cronico sanguinamento di ulcere gastriche o duodenali provocate soprattutto dall'ac. acetilsalicilico, l'emolisi, la metemoglobinemia e la sulfoemoglobinemia indotte dalla fenacetina.

Il *decorso e la prognosi* sono negativamente influenzati dalla presenza di ipertensione arteriosa, di infezione urinaria e di necrosi papillare. Ma l'elemento più importante è costituito dalla continuazione o dalla cessazione dell'abuso di analgesici: nel primo caso la malattia progredisce in oltre il 70% dei pazienti; nel secondo la progressività si riduce a ca. la metà dei casi. In molti pazienti, poi, all'interruzione dell'uso del farmaco fa seguito l'aumento del filtrato glomerulare. I dati relativi alla letalità e alla sopravvivenza sono piuttosto contraddittori, con cifre che oscillano tra una letalità del 51% (Kingsley *et al.*) e dell'8% (Gower) entro 5 anni. Evidentemente sarebbe necessario analizzare casistiche omogenee quanto alla precedente durata dell'abuso e al grado di compromissione della funzione renale nel momento in cui si inizia l'osservazione dei pazienti.

La *terapia* ha come prima necessità inderogabile la sospensione del farmaco (o dei farmaci) incriminato. È inoltre necessario un adeguato trattamento dell'infezione urinaria e dell'ipertensione arteriosa, qualora esse siano presenti.

Va infine ricordato che questi pazienti sono notevolmente sensibili alla deplezione idrosalina, che va attentamente evitata e prontamente corretta quando si verifichi.

Nefropatia uratica

La precipitazione di ac. urico nel rene può dar luogo a tre entità cliniche diverse: la n. interstiziale uratica; la n. acuta iperuricemica da precipitazione di ac. urico amorfo nel lume tubulare; la calcolosi urica.

La comparsa dell'una o dell'altra di queste forme è, per buona parte, in rapporto con le proprietà fisicochimiche dell'ac. urico (fig. 59), che, al pH alcalino del sangue e dei liquidi interstiziali, è presente principalmente come urato, mentre al pH acido e all'elevata osmolarità delle urine si trova in gran parte come ac. urico libero (tab. XXIX).

Il limite teorico di solubilità dell'urato monosodico nel plasma è intorno a una concentrazione di 6,4 mg %; ciò significa che a un valore di 7 mg %, pari a quello massimo normale per i soggetti di sesso maschile, si potrebbe

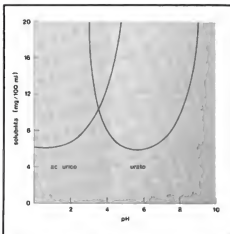



Fig. 59. Solubilità dell'ac. urico e dell'urato in funzione del pH. (*Da W. R. Wilcox et al., ridisegnata*).

Digitized by Google

TAB. XXIX. CARATTERISTICHE DELLA DEPOSIZIONE DI URATO MONOSODICO E DI AC. URICO NEL RENE

Materiale depositato	Caratteristiche	Sede di deposizione	Conseguenze
urato monosodico	cristalli aghiformi	interstiziale	formazione di microtofi
ac. urico	materiale amorfo	endotubulare	ostruzione tubulare e/o litiasi

già avere precipitazione di urato monosodico. Tuttavia, poiché ca. il 20% dell'urato è legato alle proteine, il limite di soprasaturazione può essere innalzato a 8 mg % (Gonick).

Questo valore può costituire, pertanto, un valido punto di riferimento per stabilire quando sia indicato iniziare un trattamento ipouricemizzante.

La *n. interstiziale uratica* può essere riscontrata sia in caso di gotta primaria che in caso di gotta secondaria (v. anche: IPERURICEMIA; GOTTA). In questa sede possiamo limitarci a ricordare, per la gotta secondaria, come essa possa aggravare e complicare la malattia di base; e soprattutto come l'iperuricemia secondaria a insufficienza renale cronica possa costituire un'ulteriore causa di danno renale, che va sempre ricercata e scrupolosamente corretta.

Nell'ambito delle forme di gotta primitiva dobbiamo tener presente, da un lato le forme legate a difetto assoluto o parziale di ipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasi (IGFT), enzima che consente la riconversione di una quota di ipoxantina a guanina, impedendo che venga invece interamente metabolizzata ad ac. urico (fig. 60); dall'altra, le forme in cui tale difetto non esiste (v. anche: GOTTA).

Le prime sono condizioni morbose proprie dell'infanzia; le seconde, in genere, dell'età matura, solo raramente dell'età giovane.

La forma più classica e di più comune rilievo di n. uratica è quella che si osserva nel contesto della gotta primaria dell'adulto.

Sulla *frequenza* della n. interstiziale in corso di gotta vi sono opinioni notevolmente discordi: da un lato vi è chi afferma che, dopo l'artrite, la n. è la manifestazione più frequente della gotta (Klinemberg); dall'altro, vi è chi sostiene che, di per sé, la gotta causa solo raramente un grave danno renale (Berger e Yu).

Va tuttavia tenuto presente che:

a) sono sicuramente accertate alterazioni renali in iperuricemici già in età infantile, come vedremo tra poco;

b) l'insufficienza renale è causa di morte in oltre il 20% dei gottosi (Klinemberg);

c) la n. uratica è una condizione morbosa di frequente riscontro nella pratica e spesso, purtroppo, non riconosciuta.

Il *quadro istopatologico* (figg. 61 e 62) è costituito da una fibrosi interstiziale con presenza di infiltrati flogistici e da formazioni granulomatose; a questa si associano atrofia e degenerazione dei tubuli; mentre, a carico dei vasi, si osservano alterazioni di tipo arterio-arteriolosclerotico, la cui diretta connessione con la malattia è discussa. Gli aspetti istologici più caratteristici sono costituiti dalla presenza di cristalli di urato nella midollare e da una glomerulosclerosi sostenuta da ispessimento fibrillare uniforme della membrana basale del capillare glomerulare e da aumento del numero dei nuclei nelle anse capillari (Gonick).

Sul *piano clinico*, gli aspetti più caratteristici sono costituiti dalla povertà dei segni urinari, dall'estrema lentezza con cui la malattia evolve verso l'insufficienza renale e, soprattutto, dagli elementi anamnestici e di laboratorio riferibili alla gotta con manifestazioni articolari.

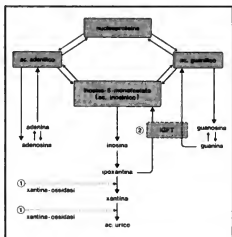



Fig. 60. Schema illustrante le vie metaboliche della sintesi e del catabolismo delle purine (IGFT = ipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasi).

La storia più tipica è quella di un uomo sui 40 anni, spesso con familiarità gottosa, che ha presentato alcuni attacchi di podagra e nel quale compare proteinuria di lieve entità, spesso associata a cilindruria e talora a microematuria. In questa fase l'azotemia e la creatininemia sono spesso già modicamente elevate e il filtrato glomerulare è ridotto. L'uricemia è, in oltre il 90% dei casi, su valori superiori a 7 mg % (Klinemberg); in alcuni pazienti si trovano valori uricemici normali al di fuori dei periodi di riacutizzazione.

Nel corso degli anni la malattia può progredire, ma ciò avviene in genere con estrema lentezza, anche se bisogna aggiungere che, almeno in questi ultimi anni, la diffusa prescrizione di attivi ipouricemizzanti ha indubbiamente modificato in modo favorevole il decorso di molti casi.

Nonostante che, come si è già ricordato, la n. gottosa sia una malattia dell'età matura, negli ultimi 20 anni sono state descritte famiglie in cui la gotta e il conseguente interessamento renale si presentano già nella seconda infanzia o nell'adolescenza. I caratteri fondamentali di questa gotta familiare giovanile sono costituiti da: valori di uricemia elevati in rapporto all'età; ridotto potere di concentrare le urine; più tardiva riduzione del filtrato glomerulare; alterazioni nefrobioptiche caratterizzate da ispessimento della membrana basale dei tubuli distali e

Digitized by Google

Fig. 61. Reperto istobioptico in un caso di n. gottosa: è visibile un tofo nell'interstizio della sostanza midollare. (*Da Gonick*).

collettori, da aree di flogosi interstiziale e da fibrosi glomerulare; normale presenza dell'enzima IGFT. In taluni casi è stata osservata evoluzione verso l'uremia nonostante un precoce ed efficente trattamento con allopurinolo (Richmond *et al.*).

Una diversa condizione di iperuricemia è costituita dalla *malattia di Lesch-Nyhan* (V. LESCH-NYHAN, SINDROME DI) caratterizzata, invece, dalla mancanza assoluta dell'enzima IGFT.

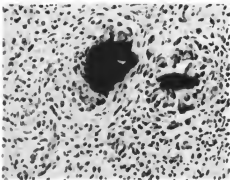



Fig. 62. Granuloma uratico (dettaglio). I sali dell'ac. urico appaiono di colore nero. (*Da J. Brod*).

TAB. XXX. CARATTERISTICHE PRINCIPALI DELLA MALATTIA DI LESCH-NYHAN

(da Perfumo)

Etiopatogenesi	assenza dell'enzima ipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasi
Ereditarietà	recessiva legata al sesso
Quadro clinico	ritardo di sviluppo paralisi cerebrale spastica coreoatetosi comportamento aggressivo con automutilazioni artrite nefropatia uratica anemia megaloblastica

In questa condizione morbosa il difetto enzimatico si comporta come un carattere recessivo legato al cromosoma X: la malattia, pertanto, colpisce soltanto soggetti di sesso maschile ed è trasmessa da portatrici sane. Il difetto enzimatico determina un aumento dell'uricemia (fig. 60), da cui derivano il precoce danno renale e la più tardiva sintomatologia di gotta articolare; quanto alla complessa sintomatologia neurologica che completa il quadro della malattia (tab. XXX), il meccanismo della sua genesi non è ancora perfettamente chiaro.

Le lesioni renali sono praticamente costanti e condizionano la prognosi di questi pazienti, in quanto l'insufficienza renale costituisce la principale causa di morte precoce. I primi segni della n. uratica sono costituiti dal ridotto potere di concentrare le urine; a queste alterazioni funzionali fanno riscontro, sul piano istologico, un prevalente danno tubulointerstiziale con depositi di cristalli di urato monosodico, mentre è modesto l'interessamento glomerulare.

Una diagnosi di sospetto può essere avanzata quando l'escrezione urinaria di ac. urico è di 3-4 mg per ogni mg di creatinina (mentre i soggetti normali ne eliminano meno di 1 mg); per la diagnosi di certezza vale la pressoché assoluta assenza di enzima IGFT nel lisato di globuli rossi; il dosaggio dell'enzima nei follicoli piliferi rappresenta il metodo più pratico per individuare le portatrici del difetto allo stato eterozigote.

La *terapia* di tutte le forme di n. interstiziale uratica (degli adulti, degli adolescenti, della malattia di Lesch-Nyhan) è centrata sull'impiego dei farmaci inibitori della sintesi dell'ac. urico, cioè dell'allopurinolo che blocca la xantinossidasi.

Nell'adulto a funzione renale integra il farmaco va somministrato alla dose iniziale di 100 mg/*die*, per salire poi alla dose di mantenimento di 300 mg/*die*. Quando l'uricemia è diminuita a valori inferiori a 6 mg % la dose può essere ridotta, ma il trattamento va continuato a tempo indeterminato sotto periodico controllo clinico e dei valori uricemici.

In caso di insufficienza renale il farmaco va somministrato a dosi ridotte (100-200 mg/*die*). Nel bambino con malattia di Lesch-Nyhan vengono consigliate dosi di 50-100 mg/*die*.

Un apporto generoso di liquidi e l'alcalinizzazione delle urine sono misure collaterali utili; i provvedimenti dietetici possono essere limitati alla drastica riduzione degli alcolici e all'abolizione dei cibi particolarmente ricchi di purine (animelle, fegato, rognone, acciughe, sardine, estratti di carne).

Per quanto riguarda la calcolosi da ac. urico, V. UROLITIASI.

Digitized by Google

Nefropatie da metalli

La forma meglio studiata è quella che si osserva in caso di *intossicazione da piombo*. Il metallo può penetrare nell'organismo in conseguenza della ripetuta ingestione di vernici contenenti piombo, sotto forma di scaglie provenienti dalle pareti, dalle ringhiere, dai mobili, dai giocattoli. Questa modalità di intossicazione è stata descritta in Australia nei bambini in età di 1-3 anni, come causa di una n. acuta che si manifesta con gli aspetti di una sindrome di Fanconi (Emmerson).

La n. cronica da piombo può seguire alla forma acuta. Altre volte, come nei casi descritti negli U.S.A. per assunzione di alcol distillato illegalmente, e in Serbia per inalazione di polline di fiori contaminati (Maher), può decorrere in forma cronica sin dall'inizio.

Nei lavoratori esposti al piombo per motivi legati alla loro attività professionale, la malattia sembra attualmente essere divenuta notevolmente rara in confronto al passato (Hamburger).

Le *alterazioni istologiche* sono prevalentemente tubulointerstiziali: a carico dei tubuli le alterazioni sono precoci e caratteristiche per la presenza (sia pure non obbligatoria, né patognomonica) di inclusioni all'interno del nucleo delle cellule del tubulo prossimale; a carico dell'interstizio si osserva una fibrosi più o meno intensa, spesso particolarmente evidente intorno alla capsula dei glomeruli. Alterazioni aspecifiche dei glomeruli e dei vasi, spesso sotto forma di ialinosi, sono presenti con discreta frequenza (Hamburger).

Il *quadro clinico* è caratterizzato, nelle fasi più precoci, dai segni di danno tubulare (glicosuria normoglicemica, iperfosfaturia, aminoaciduria). Successivamente compaiono proteinuria di grado lieve con normale sedimento urinario, ipertensione arteriosa, iperuricemia talora accompagnata da episodi di gotta articolare («gotta saturnina»), perdita della capacità di concentrare le urine e insufficienza renale.

Gli episodi artritici si manifesterebbero in ca. la metà dei casi di n. saturnina, cioè in una percentuale notevolmente superiore a quella che si osserva nella gotta secondaria a insufficienza renale.

Inoltre, spesso, l'iperuricemia compare già con una riduzione modesta del filtrato glomerulare, e ciò deve sempre rappresentare un elemento di sospetto nei confronti della n. da piombo, in cui, per l'azione del metallo, il riassorbimento tubulare dell'ac. urico è aumentato (Papper).

La *conferma diagnostica* del saturnismo (non tuttavia, in modo assoluto, della natura della n.) può essere ottenuta sulla base dell'aumentata escrezione urinaria di coproporfirine, dell'aumentato valore della piombemia e, soprattutto, della notevole entità di incremento della piomburia dopo infusione di EDTA.

Quest'ultima sostanza viene impiegata nel *trattamento* della malattia, anche se in presenza di lesioni renali vi sono perplessità nei confronti del suo uso, tanto che, da alcuni, viene preferita la depurazione mediante dialisi peritoneale (Hamburger).

L'evoluzione della malattia è lenta; la prognosi dipende in buona parte dalla quantità del tossico assorbita, quantità non facile a determinarsi.

Quanto al danno renale provocato da altri metalli pesanti basterà ricordare che l'*intossicazione acuta da cadmio* dà luogo ad alterazioni tubulari con il quadro clinico della sindrome di Fanconi (Papper); anche nelle intossicazioni croniche descritte in Giappone per consumo di riso o di soia contaminati dall'elemento è stato osservato un quadro clinico analogo (Hamburger), che ha alla sua base, oltre alle alterazioni tubulari, una fibrosi interstiziale (Papper); un elemento molto particolare del quadro clinico è costituito dall'eliminazione urinaria di frammenti liberi di sieroalbumina (Hamburger).

Anche altri metalli, come l'oro, l'uranio, il rame, il ferro, l'arsenico e il bismuto, sono stati incriminati come possibile causa di nefrite interstiziale (Papper).

In questi ultimi anni dopo la diffusione del *litio carbonato* nella terapia psichiatrica, in particolare delle psicosi maniacodepressive, si sono avanzati molti dubbi sulla tossicità renale del metallo. Il litio, filtrato attraverso il glomerulo, viene riassorbito per il 75% dal tubulo prossimale senza andare però incontro a ulteriore riassorbimento nelle porzioni più distali del nefrone (Hayslett e Kashgarian, 1979). Stante il continuo riassorbimento di acqua in tutti i segmenti tubulari, il metallo può raggiungere elevate concentrazioni (fino al 40% della concentrazione sierica) nei tubuli collettori ove può risultare tossico. Come conseguenza può osservarsi una poliuria secondaria ad inibizione dell'azione dell'ADH sui tubuli collettori stessi che solo raramente può raggiungere l'entità di un vero diabete insipido. Questa alterazione è ritenuta comunemente acuta e reversibile; tuttavia osservazioni recenti (Simon *et al.*, 1977) ne hanno segnalato la persistenza, in alcuni casi, anche venti mesi dopo la sospensione del farmaco.

Ulteriori recenti indagini condotte in Danimarca (Hansen *et al.*, 1979; Vestergaard *et al.*, 1979) hanno evidenziato anche la comparsa di una n. tubulointerstiziale cronica nei pazienti sottoposti a trattamento prolungato con litio carbonato con una incidenza che ha raggiunto, nella casistica di Hansen *et al.*, il 26% dei casi dopo più di due anni di terapia. Tale n. è risultata caratterizzata clinicamente da marcata riduzione della capacità di concentrare le urine e istologicamente (figg. 63 e 64) da infiltrati flogistici, fibrosi e perdita di superficie tubulare (Ausiello e Kiprov, 1981). Il lume tubulare è risultato più o meno dilatato con appiattimento dell'epitelio di rivestimento. Tuttavia questi stessi AA. concludono che il rischio di insufficienza renale con uremia è remoto anche dopo molti anni di terapia. Hullin *et al.* (1979), inoltre, affermano che il danno renale è del tutto prevenibile mantenendo i livelli terapeutici del farmaco più bassi possibile, attorno a 0,5-0,6 mmol/l.

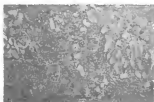
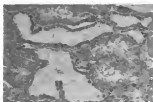



Fig. 63. N. da litio: si osserva un infiltrato infiammatorio, una fibrosi interstiziale e una riduzione del numero dei tubuli. (*Osservazione D. A. Ausiello: N. Engl. J. Med.*, 1981, **304**, 1025).

Fig. 64. Stesso caso della fig. 63: dilatazione focale del lume del tubulo con appiattimento del suo rivestimento epiteliale. (*Osservazione D. A. Ausiello: N. Engl. J. Med.*, 1981, **304**, 1025).

Digitized by Google

Nefropatia da irradiazione

Soprattutto a seguito di irradiazione dei testicoli o delle ovaie, o per trattamento radiante del tumore di Wilms, di un linfoma retroperitoneale o di altre malattie neoplastiche intraddominali, si possono produrre danni renali, che vengono compresi sotto il termine di n. da irradiazione (Maher).

Si ritiene che la dose nefrotossica sia superiore a 2300 rad assorbiti nell'arco di poche settimane.

Le alterazioni renali precoci, consecutive a un eccesso di radiazioni, consistono in congestione peritubulare con edema interstiziale e in concomitante degenerazione dell'endotelio glomerulare e dell'epitelio dei tubuli contorti. Nelle forme croniche si osservano: intensa fibrosi interstiziale, glomerulosclerosi e atrofia tubulare.

La *nefrite acuta* da radiazione si manifesta con edema, ipertensione arteriosa, dispnea da sforzo, anemia, proteinuria e cilindruria, a distanza di 6-12 mesi dall'esposizione, o anche prima, nei bambini.

La *nefrite cronica* da radiazione può seguire alla forma acuta, o può presentarsi come tale a distanza anche di molti anni dall'irradiazione: la sintomatologia è quella di un'insufficienza renale progressiva che decorre accompagnata a ipertensione arteriosa (spesso grave), a proteinuria e cilindruria.

La terapia è soltanto sintomatica. È importante tener presente questo quadro morboso per mettere in atto ogni possibile cautela ogni qual volta un trattamento radiante possa esporre il rene a questo rischio.

Nefropatia endemica dei Balcani

L'interesse per questa condizione morbosa deriva dal fatto che essa costituisce un affascinante esempio di patologia geografica, in cui un fattore ambientale, ancora non accertato, è capace di produrre una n. a esito letale.

La malattia è endemica in un'area posta in prossimità del Danubio e dei suoi affluenti, che comprende territori della Bulgaria, Romania e Jugoslavia. Sono colpiti soprattutto soggetti adulti con una prevalenza compresa tra il 10 e il 30% degli abitanti della zona e con un rapporto tra uomini e donne di 2 : 1 (Cotran).

La malattia è stata diagnosticata anche in soggetti nati in zona endemica e trasferitisi successivamente in zona indenne; per contro è dimostrato anche che possono ammalare soggetti immigrati nell'area colpita (Austwick).

Quantunque l'*etiologia* sia tuttora controversa, sembra certo che l'agente (o gli agenti) causale sia di natura ambientale (Austwick).

Fig. 65. N. dei Balcani: appare evidente la sclerosi interstiziale. (*Da J. Brod*).

Alcune osservazioni tendono a dimostrare la natura infettiva di tale agente. Un'infezione virale è stata sospettata in base al fatto che la popolazione mussulmana, la quale, per motivi religiosi, ha minor contatto con i maiali, ammala di meno rispetto alla popolazione cristiana; anche la descrizione, nei tubuli dei soggetti colpiti, di vescicole somiglianti a quelle riscontrabili nel rene dei maiali infettati con coronavirus ha portato un ulteriore argomento a favore di tale ipotesi.

Altre osservazioni hanno centrato invece l'attenzione su una possibile etiologia tossica. Si è pensato a micotossine, sulla base della correlazione esistente tra l'andamento della mortalità in un certo anno e l'entità delle piogge autunnali di due anni prima. Sono state chiamate in causa tossine vegetali, ad es. di *Aristolochia clematitis*, contenente l'ac. aristolochico, ad azione nefrotossica. Markovic ha richiamato in modo particolare l'attenzione sulla possibilità che la causa della malattia risieda in una cronica intossicazione da acqua potabile con elevata concentrazione di silicati provenienti da fenomeni di erosione, come sarebbe dimostrato dal fatto che nel rene dei soggetti colpiti vi è un contenuto di SiO_2 di 2-3 volte maggiore rispetto ai soggetti di controllo.

L'*aspetto istologico* (fig. 65) della malattia, studiato su frustoli nefrobioptici (Markovic), dimostra in fase precoce una sclerosi intensa dell'interstizio; al microscopio elettronico è possibile osservare nei tubuli caratteristici depositi mitocondriali di materiale osmiofilo, mentre a carico dei glomeruli si evidenziano: proliferazione mesangiale con accumulo di materiale paS-positivo e irregolare ispessimento della membrana basale. Con l'immunofluorescenza si osservano depositi, sia lineari che granulosi, di IgG e spesso anche di IgA, principalmente lungo la membrana basale del capillare glomerulare.

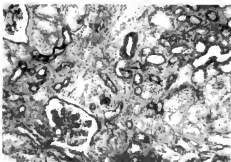
Negli studi *post mortem* si dimostra rene grinzo (peso tra 30 e 60 g) con aspetto istologico di nefrite interstiziale, e grave danno tubulare (Austwick).

Sotto il profilo *clinico*, la malattia esordisce, in genere, con proteinuria, perlopiù inferiore a 1 g/24 h, di tipo tubulare, con presenza di catene leggere di immunoglobuline; l'eliminazione urinaria di β_2-microglobuline è aumentata; esiste spesso aminoaciduria. Dal punto di vista funzionale, l'aspetto più precoce è costituito dall'ipostenuria. Pure precoce è un'anemia, il più spesso normocitica e normocromica, la cui patogenesi non è ancora chiara. Solo in un secondo tempo compare aumento della creatininemia e dell'azotemia; abbastanza caratteristico è il fatto che, parallelamente all'aumento dell'uricemia, si osserva anche un aumento dell'indacanemia (Markovic).

Una volta che la malattia si sia manifestata clinicamente, la prognosi è infausta; la malattia esita in uremia terminale in un periodo di 5-10 anni (Hall *et al.*).

Bibliografia

Arrigo G. *et al.*, *Minerva Nefrol.*, 1980, 27, 177.
Ausiello D. A., Kiprov D., *N. Engl. J. Med.*, 1981, **304**, 1025.
Austwick P. K. C., *Endemic (Balkan) Nephropathy*, in Black D. A. K., Jones N. F. eds., *Renal Disease*, 1979, 4 ed., Blackwell, Oxford.
Baldwin D. S. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1968, **275**, 1245.
Bengtsson U., *Clin. Nephrol.*, 1974, **2**, 123.
Berger L., Yu T. F., *Am. J. Med.*, 1975, **59**, 605.
Bonoldi G. L. *et al.*, *Minerva Nefrol.*, 1976, **23**, 231.
Brod J., *The Kidney*, 1973, Butterworth, London.
Cagli V., *Acta Med. Rom.*, 1978, **16**, 188.
Cagli V., *Diagnosi e terapia delle nefropatie mediche*, 1976, Vallardi, Milano.
Cotran R. S., *Interstitial Nephritis*, in *Kidney Disease: Present Status*, 1979, Williams & Wilkins, Baltimore.
Dubach U. C., *Contrib. Nephrol.*, 1978, **10**, 75.

Digitized by Google

Emmerson B. T., *Metals and the Kidney*, in Black D. A. K. ed., *Renal Disease*, 1967, 2 ed., Blackwell, Oxford.
Faarup P., Christensen E., *Lancet*, 1974, **2**, 1718.
Favre H. *et al.*, *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1976, **106**, 1097.
Freedman L. R., *Proc. 6th Congr. Nephrol., Florence 1975*, 1976, Karger, Basel, p. 542.
Gonick H. C., *Contrib. Nephrol.*, 1977, **7**, 79.
Gower P. E., *Analgesic Nephropathy*, in Black D. A. K., Jones N. F. eds., *Renal Disease*, 1979, 4 ed., Blackwell, Oxford.
Hall Ph. W. *et al.*, *Endemic Balkan Nephropathy, Proc. 8th Int. Congr. Nephrol., Athens, 1981*.
Hamburger J., *Les intoxications chroniques par le plomb, le cadmium et le mercure*, in Hamburger J. *et al.*, *Néphrologie*, 1979, Flammarion, Paris.
Hansen H. E., Amdisen A., *Q. J. Med.*, 1978, **47**, 123.
Hansen H. E., Hestbech J. *et al.*, *Q. J. Med.*, 1979, **NS48**, 577.
Hayslett J. P., Kashgarian M., *Pfluegers Arch.*, 1979, **380**, 159.
Heptinstall R. H., *Pathology of the Kidney*, 1974, 2 ed., Little, Brown, Boston.
Heptinstall R. H., *Proc. 6th Int. Congr. Nephrol., Florence 1975*, 1976, Karger, Basel, p. 508.
Hullin R. P., Coley V. P. *et al.*, *Br. Med. J.*, 1979, **1**, 1457.
International Committee for Nomenclature and Nosology of Renal Disease, 1975, Little, Brown, Boston.
Kincaid-Smith P., *Kidney Int.*, 1978, **13**, 1.
Kincaid-Smith P., *La pyélonéphrite, la nephrite interstitielle chronique et l'uropathie obstructive*, in Hamburger J. *et al.*, *Néphrologie*, 1979, Masson, Paris.
Kincaid-Smith P., *The Kidney: a Clinico-pathological Study*, 1975, Blackwell, Oxford.
Kingsley D. P. E. *et al.*, *Br. Med. J.*, 1972, **4**, 656.
Klinenberg J. R., *Med. Clin. North Am.*, 1977, **61**, 299.
Laberke H. G., Bohle A., *Clin. Nephrol.*, 1980, **14**, 263.
Linton A. L. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1980, **93**, 735.
Maher J. F., *Toxic and Irradiation Nephropathies*, in *Strauss and Welt's Diseases of the Kidney*, 1979, 3 ed., Little, Brown, Boston.
Markovic B., *Nouv. Presse Méd.*, 1980, **9**, 3263.
Méry J. Ph., Morel-Maroger L., *Ann. Méd. Interne (Paris)*, 1976, **127**, 590.
Méry J. Ph., Morel-Maroger L., *Proc. 6th Int. Congr. Nephrol., Florence 1975*, 1976, Karger, Basel, p. 524.
Minetti L. *et al.*, *Contrib. Nephrol.*, 1978, **10**, 15.
Minetti L. *et al.*, *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc., Tel Aviv 1974*, 1975, Pitman, Tunbridge Wells.
Murray T., Goldberg M. D., *Ann. Intern. Med.*, 1975, **82**, 453.
Olling S. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1981, **16**, 169.
Papper S., *Contrib. Nephrol.*, 1980, **23**, 204.
Perfumo F., *Minerva Nefrol.*, 1976, **23**, 201.
Rennke H. G., *N. Engl. J. Med.*, 1980, **302**, 691.
Richmond J. M. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1981, **16**, 163.
Simmonds H. A. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1980, **14**, 176.
Simon N. M., Garber E., Arieff A. J., *Ann. Intern. Med.*, 1977, **86**, 446.
Vangelista A., Bonomini V., *Attualità nefrologiche e dialitiche*, 1980, Piccin, Padova.
Vangelista A. *et al.*, *Minerva Nefrol.*, 1979, **26**, 48.
Vestergaard P., Amdisen A. *et al.*, *Acta Psychiatr. Scand.*, 1979, **60**, 504.
Walter L. *et al.*, *Lancet*, 1973, **2**, 1473.
Weiss S., Parker P., *Medicine (Baltimore)*, 1939, **18**, 221.

VITO CAGLI

NEFROPATIE VASCOLARI

SOMMARIO

Premessa

Le n. vascolari costituiscono un gruppo eterogeneo di affezioni renali, che, nonostante le profonde diversità patogenetiche, anatomopatologiche e cliniche, sono tutte riconducibili a un disturbo della circolazione arteriosa o venosa del rene.

In questo gruppo di n. vengono fatte rientrare:

a) l'*ipertensione nefrovascolare*, dovuta ad alterazione dell'arteria renale o dei suoi rami principali (v. anche: IPERTENSIONE NEFROVASCOLARE);

b) la *nefroangiosclerosi*, legata ad arterio-arteriolosclerosi del circolo intrarenale e nell'ambito della quale viene distinta una forma maligna o accelerata;

c) le *nefroangioiti*, legate alla localizzazione nel circolo renale di flogosi della parete arteriosa in corso di determinate malattie (ad es.: lupus eritematoso sistemico, panarterite nodosa, sindrome emoliticouremica, sindrome di Wegener, sindrome di Moschcowitz, etc.);

d) la *necrosi corticale bilaterale*, in cui, probabilmente dopo una prima fase di vasospasmo, si giunge alla trombosi delle arterie interlobulari con conseguenti lesioni ischemiche localizzate o diffuse in sede corticale;

e) l'*infarto renale*, dovuto a ostruzione acuta, arteriosa o venosa, del circolo renale;

f) la *trombosi della vena renale*, dovuta a ostruzione lenta del vaso e associata a condizioni morbose diverse, tra cui, soprattutto, la glomerulonefrite membranosa.

In questa sede ci limiteremo alla trattazione della nefroangiosclerosi inclusa la forma maligna, della necrosi corticale bilaterale, dell'infarto renale e della trombosi della vena renale. Per l'ipertensione nefrovascolare, V. IPERTENSIONE NEFROVASCOLARE; per le nefroangioiti v. sopra; *nefropatie glomerulari*; v. anche: PERIARTERITE NODOSA; UREMICO-EMOLITICA SINDROME; per la sindrome di Moschcowitz, V. TROMBOCITOPENIE.

Nefroangiosclerosi

La *nefroangiosclerosi*, che costituisce una delle possibili conseguenze dell'ipertensione arteriosa di lunga durata, ha come base anatomica l'arteriosclerosi e come espressione clinica la presenza di alterazioni urinarie e di insufficienza renale a lenta progressione.

Frequenza

È variamente stimata. Secondo la nostra esperienza ca. il 3% degli ipertesi presenta segni di compromissione renale (tab. XXXI). Altri AA. (Suki) hanno osservato proteinuria nel 12% e insufficienza renale nel 4-13% degli ipertesi.

Il dato più importante nel condizionare la frequenza

TAB. XXXI. PREVALENZA DEI DANNI D'ORGANO LEGATI ALL'IPERTENSIONE ARTERIOSA IN UNA CASISTICA DI 1242 IPERTESI
(da Cagli e Manfellotto)

Retinopatia ipertensiva		
I grado	43	
II grado	59	
III grado	9	
IV grado	2	
Totale	113	(9,09%)
Accidenti cerebrovascolari	21	(1,69%)
Cardiopatia coronarica	26	(2,09%)
Insufficienza cardiaca	2	(0,16%)
Microematuria	7	(0,56%)
Proteinuria	12	(0,96%)
Insufficienza renale	14	(1,12%)
Totale	195	(15,70%)

Digitized by Google

dei segni di sofferenza renale sembra essere la durata dell'ipertensione stessa: seguendo, infatti, fino al decesso una casistica di ipertesi, la frequenza dei pazienti con proteinuria sale al 42% e quella dei pazienti con iperazotemia al 18%.

L'uremia costituisce tra il 2,5 e l'8,8% delle cause di morte negli ipertesi non trattati (Suki).

Tra le cause di insufficienza renale cronica, le n. vascolari sono al 4° posto (con il 4,9% su oltre 41.000 pazienti), dopo le glomerulonefriti croniche, le pielonefriti croniche e i reni policistici (Gurland *et al.*).

Etiopatogenesi

L'opinione oggi prevalente ammette che l'*ipertensione arteriosa* (qualunque ne sia la natura) costituisca la causa, e non la conseguenza, della nefroangiosclerosi. Tale opinione si fonda soprattutto su due argomenti (Suki):

1) lesioni simili a quelle osservabili nel rene possono essere presenti in altri organi ad es. nella milza e nel pancreas;

2) ca. 1/3 degli ipertesi non ha alterazioni dei vasi renali.

Tuttavia, poiché l'arterio-arteriolosclerosi renale può essere presente anche in soggetti normotesi è necessario ammettere che tale processo sia soltanto aggravato e facilitato dall'ipertensione arteriosa.

Una volta, poi, che le lesioni arteriolari siano presenti, esse provocano nel rene talune alterazioni che, verosimilmente con meccanismo ischemico, possono ulteriormente aggravare l'ipertensione arteriosa.

Per quanto riguarda la genesi del processo arterio-arteriolosclerotico, v. ARTERIOSCLEROSI (II, 953).

Fig. 66. Arteriosclerosi renale. Ben visibile sulla superficie dell'organo la presenza di cicatrici infartuali. (*Osservazione L. Giarelli, M. Melato e G. Antonutto*).

Fig. 67. Arteriosclerosi renale. L'ingrandimento pone in evidenza l'aspetto finemente granuloso della superficie renale decapsulata. (*Osservazione L. Giarelli, M. Melato e G. Antonutto*).

Fig. 68. Sezione di piccola arteria stenosata in un caso di nefroangiosclerosi benigna. (*Osservazione Giampalmo*).

Anatomia patologica

I reni sono di dimensioni normali o solo di poco ridotte con aspetto finemente granuloso: sulla loro superficie si può notare la presenza di cicatrici corticali (figg. 66 e 67).

Il quadro microscopico è dominato dalle alterazioni delle arteriole (fig. 68) e delle arterie. La ialinosi arteriolare costituisce la lesione più precoce: nell'intima, e in minor misura nella media, si deposita un materiale eosinofilo elettrondenso. Oltre a ciò, nelle arterie e nelle arteriole si osserva iperplasia e ipertrofia delle fibrocellule muscolari lisce; nei glomeruli può essere presente un modico aumento delle cellule mesangiali e ispessimento della membrana basale (fig. 69) (Suki). La corticale appare molto assottigliata (fig. 70) rispetto alla midollare peraltro anch'essa ridotta di volume.

Aspetti clinici

Le alterazioni più precoci e più caratteristiche della funzione renale sono costituite dalla riduzione del Tm PAI e da quella della clearance del PAI, espressione, la prima di sofferenza tubulare, la seconda di ridotto flusso plasmatico nel rene.

Sul piano degli esami clinici più comuni, la proteinuria — di regola inferiore a 1 g/24 h — è il segno più spesso presente, talora associata a modica cilindruria; non di rado si osserva anche microematuria.

Il filtrato glomerulare si riduce più tardivamente, cosicché azotemia e creatininemia restano a lungo entro i limiti della norma.

Va tuttavia tenuto presente che, o per il coesistere di altre condizioni morbose (diabete, gotta), o per il so-

Fig. 69. Esempi di lesione ischemica del glomerulo in rene grinzo arteriolosclerotico. Tecnica di colorazione: ac. periodico, argento e metenamina (PASM). (*Osservazione Vittorio Marinozzi*).

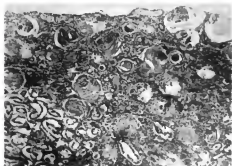
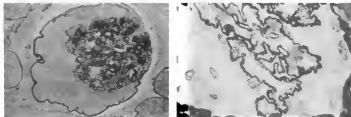



Fig. 70. Atrofia corticale con scleroialinosi glomerulare in un caso di atrofia renale senile arteriosclerotica. Ravvicinamento dei glomeruli. (*Osservazione Giampalmo*).

vrapporsi di fattori aggravanti (insufficienza cardiaca, squilibri idro-elettrolitici, trattamenti con farmaci nefrotossici), il decorso può assumere andamento rapidamente progressivo, tanto da portare, anche in breve tempo, a una grave insufficienza renale.

Il trattamento efficiente dell'ipertensione arteriosa ha notevolmente migliorato la prognosi di questi malati, anche se non esiste una correlazione molto stretta tra andamento della pressione arteriosa, da un lato, e gravità ed evoluzione del danno d'organo, dall'altro (Cagli e Manfellotto).

È comunque di grande importanza:

intervenire con la terapia antipertensiva quanto più precocemente possibile;

non adoperare farmaci antipertensivi che riducono la portata renale plasmatica (guanetidina) e preferire quelli che l'aumentano (idralazina, prazosin), in adatte associazioni (Cagli);

evitare di ridurre la pressione arteriosa in maniera troppo rapida e intensa;

sorvegliare attentamente la terapia;

trattare adeguatamente le alterazioni correggibili, sia quelle in rapporto con l'insufficienza renale che quelle provocate o aggravate dalla terapia antipertensiva.

V. anche: IPERTENSIONE ARTERIOSA (VIII, 163).

Nefroangiosclerosi maligna

Il termine *nefroangiosclerosi maligna* è stato talora impiegato come sinonimo di *ipertensione maligna*: questa confusione va evitata.

Per *ipertensione maligna* (o accelerata) si deve intendere una grave ipertensione arteriosa con valori di pressione diastolica eguali o superiori a 140 mmHg, che si instaura bruscamente, quasi sempre in soggetti con ipertensione arteriosa in precedenza ben tollerata e che decorre con uno o più dei seguenti sintomi:

a carico del sistema nervoso centrale: cefalea, nausea, vomito, obnubilamento del sensorio, convulsioni, coma (encefalopatia ipertensiva);

a carico dell'occhio: diminuzione o perdita del *visus*, presenza di emorragie, essudati ed edema della papilla all'esame del *fundus*;

a carico del cuore: ingrandimento dell'aia cardiaca, ritmo di galoppo, insufficienza ventricolare sinistra;

a carico dell'apparato urinario: proteinuria, cilindruria, microematuria, insufficienza renale.

Per *nefroangiosclerosi maligna* si deve intendere, invece, soltanto il quadro anatomoclinico renale che si accompagna all'ipertensione maligna.

Frequenza

La frequenza di questa malattia, stimata in passato intorno al 6-8% degli ipertesi, viene ritenuta oggi non superiore all'1% dei pazienti con ipertensione arteriosa, in rapporto con i migliori farmaci antipertensivi di cui disponiamo attualmente (Becker e Benowitz).

Etiopatogenesi

Due meccanismi principali sono stati proposti per spiegare il passaggio dell'ipertensione arteriosa alla fase accelerata (Coccolo *et al.*).

Il primo meccanismo è quello legato all'entità dell'ipertensione: al di sopra di un valore pressorio critico verrebbe meno l'autoregolazione vasale e alla reazione vasocostrittrice si sostituirebbe una vasodilatazione a tratti, con discontinuazione dell'endotelio e conseguente infiltrazione di componenti plasmatici nella parete.

Il secondo meccanismo invocato è di natura umorale: prima dello sviluppo della fase maligna dell'ipertensione sono state osservate spesso perdita di peso e nicturia, attribuite entrambe ad accentuata natriuresi; da questa deriverebbe l'innesco del sistema renina-angiotensina con vasocostrizione arteriolare eccessiva, aumento dei valori pressori e con danno diretto sui vasi da parte dell'angiotensina (fig. 71).

Anche il meccanismo della coagulazione intravascolare disseminata è stato chiamato in causa, in base alla presenza nel plasma e nelle urine di prodotti di degradazione della fibrina e all'estrema somiglianza del quadro istologico della nefroangiosclerosi maligna con quelli della sindrome emolitico-uremica e della sclerodermia generalizzata (Heptinstall, 1979).

Quanto al meccanismo fondamentale con cui si realizza

Digitized by Google

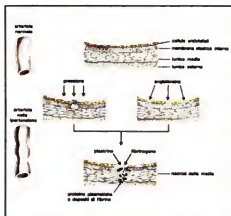



Fig. 71. Patogenesi del danno vascolare da ipertensione arteriosa maligna. (*Da Brunner e Gavras, ridisegnata e modificata*).

Fig. 72. Nefrosclerosi maligna. Presenza di emorragie «a morso di pulce» sulla superficie del rene decapsulato. (*Osservazione L. Giarelli, M. Melato e G. Antonutto*).

il danno renale, esso è dovuto al grave restringimento del lume delle arterie interlobulari, con conseguente atrofia ischemica dei nefroni tubulari (Kincaid-Smith).

Anatomia patologica

Nell'ipertensione maligna non sovrapposta a lesioni renali preesistenti, i reni sono in genere di grandezza normale o solo di poco ridotta: sulla superficie si notano petecchie emorragiche (fig. 72).

L'aspetto microscopico caratteristico è costituito dalla necrosi fibrinoide a carico delle arteriole afferenti (fig. 73), che determina alterazioni dei diversi segmenti del nefrone, con fenomeni emorragici trombotici e necrotici a carico dei capillari glomerulari, e fenomeni ischemici e necrotici a carico del tubulo distale. Rientrano altresì nel quadro microscopico della nefroangiosclerosi maligna la proliferazione concentrica e la fibrosi intimale delle arterie interlobulari, la cui parete assume il cosiddetto aspetto «a buccia di cipolla» (Golden e Maher).

Con le tecniche di immunofluorescenza si rivela la presenza di fibrinogeno-fibrina nei glomeruli e nei vasi e talora anche di IgM e di C3 (Heptinstall, 1979).

Aspetti clinici

Il quadro clinico della nefroangiosclerosi maligna si iscrive in quello — sommariamente ricordato all'inizio — dell'ipertensione accelerata.

Il reperto di proteinuria con cilindruria e microematuria è costante: in alcuni casi la proteinuria diviene di intensità tale da poter causare una sindrome nefrosica; in altri, l'ematuria può avere carattere macroscopico.

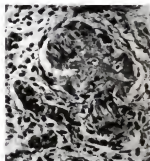



Fig. 73. Necrosi fibrinoide dell'arteriola afferente e del glomerulo in un caso di nefroangiosclerosi maligna a decorso accelerato. (*Osservazione Giampalmo*).

L'insufficienza renale si instaura precocemente e assume decorso rapidamente ingravescente.

Il trattamento di questa condizione morbosa è fondato sulla riduzione della pressione arteriosa, che va però ottenuta avendo presenti due importanti aspetti: il primo riguarda la conservazione della funzione renale. Se i pazienti posseggono ancora una buona efficienza funzionale del rene, la riduzione rapida della pressione arteriosa — richiesta da queste circostanze — non ha effetti dannosi. Se, invece, esiste già una insufficienza renale, questa può venir aggravata dal trattamento antipertensivo e si può giungere fino all'anuria. Queste modificazioni sono legate alla notevole diminuzione della pressione arteriosa, accompagnata a diminuzione della gittata cardiaca con conseguente riduzione della portata renale e quindi del filtrato glomerulare: esse sono tuttavia transitorie e non durano in genere più di 2 settimane; successivamente, nonostante il proseguimento della terapia antipertensiva, a mano a mano che le resistenze periferiche diminui-

Digitized by Google

scono, la gittata cardiaca e il filtrato glomerulare tendono a ritornare verso la normalità (Reubi).

Il secondo aspetto concerne la già ricordata deplezione sodica, quale momento capace di innescare il meccanismo reninico e di determinare, quindi, il viraggio dell'ipertensione arteriosa alla fase maligna. Su questa base, Amato *et al.* hanno proposto un trattamento con infusioni saline in associazione a basse dosi di diuretici, betabloccanti e vasodilatatori diretti. Questo trattamento, che può trovare indicazione nei casi in cui si è verificata perdita di peso e poliuria nei giorni precedenti l'osservazione, e tanto più se viene documentato un cospicuo aumento dell'attività reninica plasmatica, va comunque applicato con prudenza e spirito critico.

Quando poi, nonostante tutte le possibili accortezze, il trattamento antipertensivo è seguito da grave insufficienza renale, o quando, comunque, essa sia presente, può divenire necessario il ricorso all'emodialisi o alla dialisi peritoneale.

Necrosi corticale bilaterale dei reni

La necrosi corticale bilaterale costituisce una condizione morbosa caratterizzata, sul piano morfologico, dalla trombosi acuta delle arterie renali interlobulari e dei capillari glomerulari, con conseguente grave lesione ischemica, più o meno diffusa, delle strutture corticali; e sul piano clinico, dal quadro dell'insufficienza renale acuta oligoanurica.

Etiopatogenesi

Si ritiene che nella *patogenesi* della necrosi corticale bilaterale intervenga, all'inizio, un meccanismo di vasospasmo funzionale del circolo arterioso intrarenale, e che solo in un secondo tempo, per il ripresentarsi (o il persistere?) del fenomeno, si giunga all'occlusione delle arterie interlobulari e alla necrosi ischemica delle strutture corticali.

È certo che la necrosi corticale bilaterale si presenta in associazione a determinate condizioni cliniche, come il *distacco prematuro di placenta* (ca. il 50% dei casi di necrosi corticale bilaterale) e altre complicanze emorragiche, dismetaboliche o infettive in *gravidanza;* in corso di gravi condizioni di *disidratazione* nei bambini, o di *processi tossinfettivi*, sia nei bambini, che negli adulti.

Tuttavia, i meccanismi che sono alla base del ripetuto vasospasmo e che collegano le condizioni di cui si è detto alla necrosi corticale bilaterale non sono ancora del tutto chiari. È stato ammesso (Schreiner) l'intervento di meccanismi immunitari, tipo fenomeno di Sanarelli-Schwartzman, di un'ischemia renale diffusa da ipotensione acuta, dell'azione di sostanze nefrotossiche (dietilenglicole, polianetolsolfonato [liquoid], litio, cadmio) o di ormoni (serotonina, ossitocina, vasopressina, adrenalina). Anche la coagulazione intravascolare disseminata può costituire l'anello di collegamento tra il distacco di placenta, lo shock, l'infezione da una parte, e la necrosi corticale bilaterale dall'altra (Migone).

Anatomia patologica

Nelle prime 2-4 settimane di malattia i reni sono di grandezza normale o aumentata e lasciano trasparire sotto la capsula zone biancastre, intervallate a chiazze emorragiche (fig. 74). Alla superficie di taglio le alterazioni ischemicoemorragiche hanno sede nella corticale, mentre la midollare è normale o mostra, al più, un aspetto congesto (fig. 75) (Schreiner).

All'esame istologico (fig. 76) le aree di necrosi ischemica appartengono al territorio di irrorazione dei vasi arteriosi interlobulari, le cui pareti sono assottigliate e il cui lume è dilatato e

Fig. 74. Necrosi corticale in gravidanza: è ben visibile la tipica «petecchiatura» emorragica superficiale. (*Osservazione L. Giarelli, M. Melato e G. Antonutto*).

Fig. 75. Necrosi corticale in gravidanza. È ben evidente, il colore scuro dovuto all'emorragia assunto dalla corticale renale e dalle colonne di Bertin, che contrasta con il colore pallido della midollare. (*Osservazione L. Giarelli, M. Melato e G. Antonutto*).

ostruito da eritrociti conglutinati e da ammassi di fibrina; questi fenomeni trombotici possono interessare anche le arteriole afferenti e i capillari glomerulari (Migone).

Aspetti clinici

La necrosi corticale bilaterale deve essere sospettata quando, nel corso delle condizioni morbose ricordate a

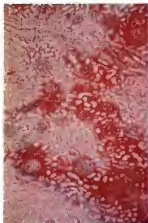



Fig. 76. Necrosi corticale in gravidanza. Si pone in evidenza la componente emorragica coinvolgente la zona corticale; sono presenti fatti degenerativi a carico delle strutture glomerulari e tubulari. (*Osservazione L. Giarelli, M. Melato e G. Antonutto*).

proposito della patogenesi, si instauri bruscamente una oligoanuria.

La presenza di dolore lombare, di ematuria macroscopica, talora di elevato p.s. urinario, di oliguria più marcata fino all'anuria assoluta, di febbre con leucocitosi possono aiutare a differenziare questa condizione morbosa della necrosi tubulare acuta.

L'insufficienza renale si instaura rapidamente con tutti i caratteri clinici e di laboratorio che sono propri delle forme acute (per ulteriori dettagli, v. RENE E RACINETTO).

L'estensione della necrosi corticale può essere più o meno grande nei singoli casi, e ciò condiziona ovviamente il decorso e la prognosi, che, d'altro canto, sono anche notevolmente influenzati dalla condizione morbosa di base.

Il *trattamento* nefrologico si identifica con quello della insufficienza renale e trova quindi nelle terapie sostitutive il presidio fondamentale.

Infarto renale

Con il termine di infarto renale ci si riferisce a necrosi del parenchima renale da occlusione arteriosa o venosa non determinata da angiopatie renali bilaterali peculiari di questi organi, ma dovuta a embolie a partenza extrarenale, o a trombosi, espressione locale di vasculopatie generali (Migone).

Etiopatogenesi

L'infarto renale è con assai maggior frequenza dovuto a *ostruzione arteriosa*. Le embolie ne costituiscono la causa più frequente: esse si osservano abitualmente in cardiopatici valvolari con fibrillazione atriale o con sovrapposta endocardite batterica, nonché dopo infarto del miocardio, specie se complicato da trombosi murale ventricolare sinistra. In qualche caso gli emboli possono essere costituiti da cristalli di colesterolo distaccatisi da placche ateromatose aortiche.

Le trombosi arteriose sono legate, nel maggior numero dei casi, ad alterazioni arteriosclerotiche o ad aneurismi, ma si possono osservare anche in corso di sclerodermia, di ipertensione maligna, di panarterite nodosa, di anemia drepanocitica, o in seguito a traumi diretti.

Le trombosi venose danno luogo a infarto solo quando si instaurano bruscamente, come accade più frequentemente nei bambini in corso di episodi gastroenterici acuti con grave disidratazione e, più raramente, negli adulti in caso di tromboflebiti settiche (Ganeval).

Anatomia patologica

La grandezza dell'infarto varia in rapporto con le dimensioni del vaso occluso: al di sotto della capsula si nota la presenza di un'area di forma grossolanamente triangolare, con apice rivolto verso la sostanza midollare, il cui colore, stando anche ai risultati di sperimentazioni sull'animale, è emorragico nei primi giorni, per divenire poi grigiastro, e il cui aspetto, nelle fasi più tardive, è retratto e infossato rispetto alla zona circostante (figg. 77 e 78).

Nelle zone ai margini dell'area infartuata si nota scomparsa o atrofia dei tubuli, mentre, a carico dei glomeruli, si osservano fenomeni di necrosi e proliferazione epiteliale che, talvolta, assume il classico aspetto delle «semilune» capsulari. Queste alterazioni perinfartuali sono, in genere, più evidenti nelle forme dovute a trombosi arteriose che in quelle da embolia (Heptinstall, 1974).

Aspetti clinici

Infarti di piccole dimensioni possono decorrere del tutto asintomatici.

Fig. 77. Rene con infarti ischemici recenti, cicatrici da infarti di vecchia data, conseguente raggrinzimento dell'organo (a grandezza naturale); caso di endocardite vegetante mitroaortica con dilatazione cronica e trombosi parietale del cuore. (*Osservazione Giampalmo*).

Digitized by Google

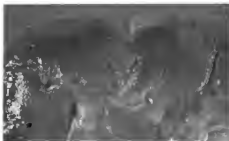



Fig. 78. Infarti renali corticali: è ben evidente la tipica forma a cuneo con apice rivolto verso la midollare. (*Osservazione L. Giarelli, M. Melato e G. Antonutto*).

Negli infarti renali di dimensioni maggiori il quadro clinico è dominato dal dolore lombare, talora violento e accompagnato da nausea e vomito; raramente vi è ematuria macroscopica.

Quando questa sintomatologia si presenta in un paziente con grave aterosclerosi o con malattie potenzialmente embolizzanti il sospetto clinico è facile.

Nei giorni successivi può comparire ipertensione arteriosa; la funzione renale resta normale, sempre che il rene controlaterale sia indenne.

All'urografia si può osservare, nei primi giorni, una mancata eliminazione del mezzo di contrasto da parte del rene colpito; successivamente può divenire visibile un'area corticale infossata. L'arteriografia consente di stabilire la sede dell'ostruzione e mette in evidenza la zona corrispondente all'infarto. Le latticodeidrogenasi sieriche restano spesso aumentate per molti giorni.

La terapia, oltre che dei provvedimenti sintomatici per il dolore e per l'eventuale ipertensione arteriosa, può giovarsi degli anticoagulanti e della disostruzione chirurgica in caso di trombosi arteriose (Papper).

Trombosi della vena renale

Vengono descritte come trombosi della vena renale le occlusioni lente di questo vaso, in quanto quelle rapide danno luogo al quadro dell'infarto renale emorragico (figg. 79 e 80).

La trombosi della vena renale è una condizione morbosa osservata comunemente in rapporto con l'insufficienza renale acuta nei bambini e con la sindrome nefrosica nell'adulto, e che può presentarsi come malattia primitiva della vena renale — sia pure favorita da talune situazioni concomitanti (tromboflebiti, traumi, etc.) — come malattia dovuta alla propagazione alla vena di processi patologici interessanti il rene (carcinoma renale), come malattia associata a una n., senza che sia ancora possibile esprimere un sicuro giudizio sul legame tra queste due condizioni morbose.

Etiopatogenesi

Le trombosi venose renali si osservano in situazioni diverse; ma attualmente si ritiene che le forme realmente primitive, cioè non associate alla presenza di determinati fattori predisponenti, costituiscano un evento eccezionale.

Tre diversi tipi di condizioni morbose possono creare le circostanze per la comparsa della trombosi delle vene renali (Ganeval):

a) *affezioni retroperitoneali*: pancreatite acuta, fibrosi retroperitoneale, tumori, traumi, interventi chirurgici;

b) *malattie tromboemboliche*: trombosi delle vene degli arti inferiori o della cava, tromboflebite *post partum*, ipercoagulabilità sanguigna in corso di insufficienza cardiaca congestizia o di neoplasie in sedi diverse dal rene;

c) *n. con sindrome nefrosica*: questa associazione merita un esame particolare.

Fino a una quindicina di anni fa, la trombosi della vena renale veniva descritta come causa di sindrome nefrosica: si riteneva, infatti, sia sulla base di osservazioni nell'animale (stenosi bilaterale delle vene renali) che cliniche (sindrome nefrosica in corso di pericardite costrittiva), che l'ipertensione venosa nel territorio della vena emulgente renale potesse essere causa di proteinuria e, conseguentemente, anche di sindrome nefrosica. In effetti, l'aumento della pressione venosa renale determina evidenti lesioni tubulointerstiziali, cui si accompagnerebbero, però, una leucocituria sterile, segni di compromissione del tubulo prossimale (glicosuria, acidosi ipercloremica) e anche riduzione del filtrato glomerulare, piuttosto che la comparsa di sindrome nefrosica. Oltre a ciò, è stato osservato che in caso di trombosi unilaterale la proteinuria e le alterazioni glomerulari sono bilaterali (Meyrier e Richet).

Perciò si ritiene oggi assai più probabile che la n. sia la causa e non la conseguenza della trombosi della vena renale (Scully).

N. diverse, tra cui l'amiloidosi renale, ma soprattutto la glomerulonefrite membranosa, potrebbero essere associate a trombosi della vena renale: si ritiene che in ca. il 5% dei casi di glomerulonefrite membranosa sia presente la trombosi della vena renale; ma in una ricerca sistematica effettuata in 20 pazienti con glomerulonefrite membranosa, Llach *et al.* (1975), hanno individuato ben 10 casi con trombosi della vena renale e hanno anche potuto dimostrare in alcuni casi che la trombosi venosa compare dopo la malattia renale (Llach *et al.*, 1977). (V. anche sopra: *nefropatie glomerulari*).

Anatomia patologica

Esistono due varietà anatomiche di trombosi della vena renale: la prima comprende le trombosi estese a una o a entrambe le vene renali e a partenza dalla cava o da un affluente della vena renale stessa; la seconda comprende le trombosi autoctone della vena renale, eventualmente estese alla cava, e le trombosi delle vene intraparenchimali, con o senza trombosi del ramo principale. Di solito il rene appare solo un po' tumefatto con segni evidenti di congestione venosa talora, con piccole striature emorragiche.

L'ostruzione lenta delle vene renali determina lo sviluppo di un circolo collaterale.

Aspetti clinici

Il *quadro clinico* tipico della trombosi della vena renale è costituito dalla sindrome nefrosica. Il sospetto che questa sia associata a trombosi della vena renale può essere avanzato quando, soprattutto in presenza delle condizioni già ricordate a proposito della patogenesi, si verifichino episodi di embolia polmonare, vi sia dolore lombare, l'entità della proteinuria sia variabile e la riduzione dell'albuminemia sia troppo lieve in rapporto all'entità degli edemi periferici (Scully). La diagnosi di certezza può essere consentita soltanto dalla flebografia.

La terapia può essere medica o chirurgica. Il trattamento medico si vale di farmaci fibrinolitici e soprattutto di anticoagulanti somministrati a lungo (Meyrier e Richet); esiste comunque il rischio, almeno nei casi con

Digitized by Google

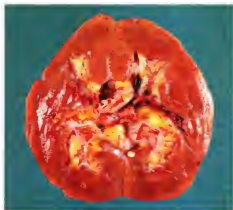



Fig. 79. Ischemia renale acuta da ostruzione vascolare venosa (trombosi della vena renale): reperto macroscopico. (*Osservazione L. Giarelli, M. Melato e G. Antonutto*).

Fig. 80. Stesso caso della fig. 79: la sezione del vaso a livello del bacinetto pone in evidenza il trombo. (*Osservazione L. Giarelli, M. Melato e G. Antonutto*).

glomerulonefrite membranosa, che una volta interrotto il trattamento la trombosi della vena renale si ripresenti (Briefel *et al.*).

La terapia chirurgica è vista oggi con notevole scetticismo (Jardin *et al.*), anche perché, nei casi associati a glomerulonefrite membranosa, essa non influenza il decorso della sindrome nefrosica e può, al più, impedire il ripetersi dell'embolia polmonare, quando questa sia stata presente (L'Abbate *et al.*).

Bibliografia

Amato M. *et al.*, *Recenti Prog. Med.*, 1977, **63**, 13.
Becker Ch. E., Benowitz N. L., *Med. Clin. North Am.*, 1979, **63**, 127.
Briefel G. R. *et al.*, *Clin. Nephrol.*, 1978, **10**, 32.
Brunner H. R., Gavras H., *Vascular Damage*, in *Hypertension. Mechanism, Diagnosis and Management*, 1977, HP Publ., New York.
Cagli V., *Le associazioni di farmaci nella terapia della ipertensione arteriosa*, in *Atti Soc. Ital. Med. Interna*, 1977, Pozzi, Roma.
Cagli V., Manfellotto D., *Med. Geriatr.*, 1980, **12**, 303.
Coccolo A. *et al.*, *Policlinico (Prat.)*, 1979, **86**, 767.
Ganeval D., *La thrombose des veines rénales et l'infarctus du rein*, in Hamburger J. *et al.*, *Néphrologie*, 1979, Flammarion, Paris.
Giarelli L., Melato M., Antonutto G., *Manuale Atlante di anatomia patologica*, 1983, USES, Firenze.
Golden A., Maher J. F., *The Kidney*, 1977, Williams & Wilkins, Baltimore.
Gurland H. J. *et al.*, *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, 1976, **13**, 3.
Heptinstall R. H., *Hypertension and Vascular Diseases of the Kidney*, in *Kidney Disease: Present Status*, 1979, Williams & Wilkins, Baltimore.
Jardin A. *et al.*, *Aspects chirurgicaux de l'obstruction des veines rénales*, in *Séminaires d'uro-néphrologie*, 1979, Masson, Paris.
Kincaid-Smith P., *Med. Clin. North Am.*, 1977, **61**, 611.
L'Abbate A. *et al.*, *Minerva Nefrol.*, 1977, **24**, 301.
Llach F. *et al.*, *Nephron*, 1977, **19**, 65.
Llach F. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1975, **83**, 8.
Meyrier A., Richet G., *Les Thromboses primitives des veines rénales de l'adulte*, in *Séminaires d'uro-néphrologie*, 1979, Masson, Paris.
Migone L., *Nefrologia medica*, 1980, Vallardi, Milano.
Monasterio G., Giampalmo D., *Nefropatie*, in *Enciclopedia Medica Italiana*, VI, 1954, 1 ed., Sansoni, Firenze.
Papper S., *Clinical Nephrology*, Little, Brown, Boston.
Reubi F., *Clin. Nephrol.*, 1974, **2**, 211.
Schreiner G. E., *La nécrose corticale bilatérale des reins*, in Hamburger J. *et al.*, *Néphrologie*, 1979, Flammarion, Paris.
Scully R. E., *N. Engl. J. Med.*, 1978, **299**, 136.
Suki W. N., *Contrib. Nephrol.*, 1977, **7**, 290.

VITO CAGLI

NEGATIVISMO

F. *négativisme*. - I. *negativism*. - T. *Negativismus*. - S. *negativismo*.

Comportamento paradossale, caratterizzato dal fatto che il soggetto risponde alle sollecitazioni della realtà in senso diametralmente opposto. È tipico della schizofrenia (v.). Il negativista fa tutto il contrario di quello che farebbe un individuo normale in una identica situazione e, se noi tentiamo di correggere il suo atteggiamento, egli oppone una resistenza passiva e spesso anche attiva. Bleuler chiama, inoltre, negativismo *interiore* l'opporsi del malato ai bisogni e alle esigenze del proprio io.

I negativisti non si lasciano né vestire né spogliare; chiudono ermeticamente gli occhi se cerchiamo di esaminare le loro pupille; serrano spasmodicamente la bocca se li invitiamo a mostrare la lingua, etc. Quando il n. riguarda il linguaggio, chiamasi *mutacismo*.

Il n. si può più facilmente verificare quando cerchiamo di provocare sul malato determinati movimenti passivi: così, se tentiamo di flettere il braccio di un catatonico, notiamo subito una contrazione nei muscoli antagonisti; se cerchiamo di aprirgli la bocca con le dita, egli la chiude energicamente, e così via.

Talvolta si può già provocare il n. catatonico con l'ordinare al malato certi movimenti: se, ad es., gli diciamo di sollevare il braccio destro, il catatonico non lo solleverà affatto, oppure solleverà il braccio controlaterale; invitandolo a camminare, si metterà a sedere (*paraprassia*).

ENRICO MORSELLI

NEISSERIA GENERE

Il genere *Neisseria* Trevisan, 1885, prende il nome da Neisser, che nel 1879 scoprì il microrganismo responsabile della gonorrea.

I membri del g. *N.* sono cocchi gramnegativi disposti in coppie, con le facce contrapposte piane, il che conferisce loro il tipico aspetto a chicco di caffè; possono presen-

Digitized by Google

TAB. I. PRINCIPALI CARATTERISTICHE COLTURALI E FERMENTATIVE DELLE SPECIE APPARTENENTI AL GENERE NEISSERIA

Specie	Crescita a 22 °C	Crescita in agar comune	Formazione di pigmento	Fermentazione				
				destroso	maltoso	saccaroso	lattoso	levuloso
N. meningitidis	–	–	–	+	+	–	–	–
N. gonorrhoeae	–	–	–	+	–	–	–	–
N. subflava	+	+	+	+	+	v	–	v
N. sicca	+	+	–	+	+	+	–	+
N. flavescens	+	±	+	–	–	–	–	–
N. mucosa	+	+	–	+	–	–	–	–
N. lactamica	±	±	±	+	+	–	+	–

v = variabile.

tarsi anche in tetradi o in piccoli gruppi. Non formano spore; sono immobili; possono avere capsule e fimbrie (o *pili*).

Sono aerobi o anaerobi facoltativi, con temperatura ottimale di crescita di ca. 37 °C. Producono catalasi e citocromossidasi; alcune specie sono pigmentate. Il contenuto G + C del DNA varia da 47,0 a 52,0 moli %.

Sono parassiti delle membrane mucose dei mammiferi e particolarmente dell'uomo.

Il g. *N.* è suddiviso in 7 specie: *N. meningitidis, N. gonorrhoeae, N. sicca, N. subflava, N. flavescens, N. mucosa, N. lactamica.*

Nella specie *N. subflava*, in seguito a studi genetici, sono state riunite le altre due specie *N. flava* e *N. perflava*. La cosiddetta *N. catarrhalis* è stata invece trasferita nel genere *Branhamella* in base alle differenze biochimiche, fisiologiche e genetiche che presenta con gli altri membri del g. *N.*

N. lactamica, Berger, 1971, isolata da Jessen nel 1934, è stata a lungo considerata come *N. meningitidis*. Studi recenti, tuttavia, ne hanno rivelato caratteristiche sufficientemente diverse (tab. I) per giustificarne la classificazione come specie nuova (Catlin, 1971). *N. lactamica* si isola frequentemente dal rinofaringe di portatori sani, più raramente da liquor o sangue. Presenta reazioni di agglutinazione crociata con *N. meningitidis* e pertanto potrebbe svolgere un ruolo nell'instaurarsi di un'immunità naturale verso l'infezione meningococcica.

Soltanto *N. gonorrhoeae* (gonococco) e *N. meningitidis* (meningococco) sono patogene per l'uomo, e quindi di interesse medico. Per le altre specie la patogenicità è incerta, anche se alcune sono state talora associate con malattie respiratorie e infezioni meningee.

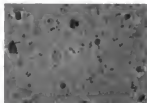
Nella tab. I sono riportate le caratteristiche colturali e fermentative delle diverse specie. Si può osservare che le specie non patogene si sviluppano a 22 °C e in agar privo di sangue, mentre il meningococco e il gonococco sono difficili da coltivare, soprattutto a causa della loro sensibilità agli acidi grassi tossici e alle tracce di metalli contenuti nel peptone e nell'agar. L'effetto inibente di questi composti tossici può essere eliminato aggiungendo al terreno sangue o siero. I terreni più idonei alla crescita di entrambi i germi sono infatti, oltre all'agar cioccolato, il Thayer-Martin o il Transgrow addizionati con Isovitalex®.

Sia i meningococchi che i gonococchi hanno tendenza a subire una rapida autolisi, particolarmente in ambiente alcalino; nelle colture di laboratorio essi muoiono in poche ore, sono particolarmente sensibili all'essiccamento a 55 °C per 30 min e sono solitamente suscettibili alle sostanze antimicrobiche. Entrambi, a differenza delle altre specie, crescono meglio in un'atmosfera contenente CO_2 al 10% ca.

Fig. 1. Colonie di *N. gonorrhoeae.* Dopo 24 h d'incubazione a 37 °C in atmosfera di anidride carbonica, le colonie su agar cioccolato appaiono piccole, isolate, trasparenti ed emisferiche. Osservazione in luce riflessa; 6 ×. (*Da Olds*).

Fig. 2. Colonie di *N. meningitidis.* Dopo 24 h d'incubazione a 37 °C, in atmosfera di anidride carbonica, le colonie su agar cioccolato appaiono grigiastre, trasparenti, lenticolari, a superficie liscia e lucente. Colonie contigue possono confluire a formare una patina di consistenza mucosa. Le colonie risultano positive alla reazione dell'ossidasi. Quelle più vecchie sono meno tipiche. Osservazione in luce riflessa; 6 ×. (*Da Olds*).

Fig. 3. *N. gonorrhoeae*. Striscio d essudato con gonococchi intracellulari (Colorazione d Gram; 1200 ×).

Fig. 4. *N. meningitidis*, dopo 24 h d'incubazione in terreno di coltura. (Colorazione di Gram: 1200 ×).

Le colonie del g. *N.* sono minute, traslucide, a superficie liscia, lievemente bombate, di consistenza mucosa (figg. 1 e 2).

La specie tipo è *N. gonorrhoeae.*

N. gonorrhoeae Trevisan, 1885, è l'agente etiologico della gonorrea (v.). Nei soggetti affetti da gonorrea può essere isolata prevalentemente dal pus e dalle secrezioni dell'uretra, del collo dell'utero, della prostata, della mucosa rettale, ma anche dal sangue, dalla congiuntiva infetta, dal liquido sinoviale, dalla gola, dalle petecchie cutanee e dal liquido cerebrospinale. Nella gonorrea acuta strisci allestiti con essudato appena raccolto consentono spesso di mettere in evidenza la presenza di diplococchi gramnegativi all'interno di leucociti (fig. 3). Questo reperto, unitamente ai dati anamnestici, è sufficiente a porre una diagnosi presuntiva e a iniziare la terapia specifica. Una diagnosi presuntiva rapida può essere fatta trattando gli strisci del campione con anticorpi marcati con fluoresceina.

I ceppi di recente isolamento possiedono *pili* (fimbrie) e danno colonie di due tipi morfologici, detti T1 e T2, entrambi virulenti. Nei passaggi successivi in laboratorio si ha perdita dei *pili* e della virulenza, con modificazioni dell'aspetto delle colonie, che possono essere di tre tipi (T3, T4 e T5), e della struttura antigenica.

Geneticamente *N. gonorrhoeae* è strettamente correlata con *N. meningitidis,* come dimostrato da esperimenti di trasformazione con ibridazione diretta (Kingsbury, 1967).

La composizione antigenica è complessa e ancora non ben conosciuta. Nei gonococchi di recente isolamento è stato descritto un antigene superficiale, probabilmente polisaccaridico, termostabile, diverso per T1 e T2; esso viene perduto durante la coltura in terreno artificiale ed esplica un'azione antifagocitaria; quello T1 reagisce crociatamente con alcuni antigeni capsulari del meningococco; vi sarebbero, inoltre, un antigene nucleoproteico aspecifico, e un antigene somatico polisaccaridico caratteristico del genere.

N. meningitidis Murray, 1929 (fig. 4), è l'agente etiologico della meningite cerebrospinale epidemica (v. MENINGITI, *meningite cerebrospinale epidemica,* IX, 876).

Nei soggetti affetti da tale malattia il microrganismo può essere isolato dal liquido cerebrospinale, dal rinofaringe, dal liquido sinoviale, dal sangue, dalle lesioni petecchiali cutanee e, secondo studi recenti, anche dal tratto urogenitale. Non è raro l'isolamento dal rinofaringe di portatori sani, temporanei o cronici, il cui ruolo è di primaria importanza nella diffusione della malattia.

La frequenza valutata per i portatori, nella popolazione normale, è del 5-30% durante i periodi interepidemici, del 70-80% nel corso di epidemie. Un'indagine compiuta in Italia nel 1977 ha rilevato una frequenza di portatori, nella popolazione esaminata, del 13%.

La chemioprofilassi con sulfamidici fa diminuire l'incidenza dei portatori ed elimina virtualmente l'insorgenza di altri casi, sebbene la comparsa di molti ceppi sulfamidoresistenti renda non sempre efficace questo tipo di profilassi.

N. meningitidis può essere classificata, mediante reazioni di agglutinazione con antisieri convenientemente adsorbiti, nei seguenti gruppi sierologici, corrispondenti agli antigeni polisaccaridici capsulari: A, B, C, D, Y, W135, X, Z, E29. Alcuni sierogruppi comprendono più sierotipi; gli antigeni di tipo sinora noti sono di natura proteica.

I primi tre sierogruppi (A, B, C) hanno attirato in maggior grado l'attenzione dei ricercatori per il loro ruolo quali agenti causali di malattia. Il gruppo A è legato alle grandi epidemie passate e recenti (Brasile, 1974-75; Finlandia, 1975) e alla cosiddetta cintura della meningite endemica in Africa, nella zona del Tropico. Il gruppo B è responsabile del maggior numero dei casi isolati o di piccoli focolai in tutta Europa ed anche negli U.S.A. Il gruppo C, che prima era associato, soprattutto in America, alle epidemie nelle caserme, si è poi dimostrato presente nella grande epidemia del Brasile del 1975, inizialmente sostenuta da meningococchi di gruppo A, e da alcuni anni è comparso anche in Africa, in qualche focolaio epidemico del Sudan. Tra i gruppi cosiddetti minori sono da tenere sotto controllo il W135, l'E29 e l'Y, isolati soprattutto da portatori sani, ma anche in casi di malattia; i gruppi D, X, Z sono considerati di minore importanza per la rarità con cui vengono isolati e per la loro associazione ai soli portatori sani.

L'uomo è l'unico ospite naturale: la trasmissione avviene per contatto diretto (secrezioni del naso e della gola delle persone infette); il rinofaringe costituisce la porta d'ingresso del meningococco. In tale sede questi germi possono provocare un'infezione locale oppure far parte della flora transitoria senza produrre alcun sintomo, o da qui possono raggiungere il torrente circolatorio producendo una setticemia con febbre elevata ed eruzione cutanea emorragica. Possono aversi sepsi fulminanti, con emorragie nelle surrenali e collasso circolatorio (sindrome di Waterhouse-Friderichsen). La meningite è la complicazione più comune della meningococcemia.

Vaccini efficaci sono stati ottenuti utilizzando i polisaccaridi gruppospecifici A e C, mentre per i meningococchi di gruppo B, essendo il loro polisaccaride capsulare meno antigenico, non è stato finora possibile produrre un vaccino. Studi recenti stanno valutando la possibilità di usare antigeni tipospecifici.

Bibliografia

Buchanan R. E., Gibbons N. E., *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 1974, 8 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Catlin B. W., *J. Syst. Bacterial*, 1971, **21**, 154.
Deacon W. E., *Bull. WHO*, 1961, **24**, 349.
Frasch C. E., *J. Infect. Dis.*, 1977, **136**, Suppl. August, S84.
Frasch C. E., Chapman S. S., *Infect. Immun.*, 1972, **6**, 127.
Frasch C. E., Gotschlich E. C., *J. Exp. Med.*, 1974, **140**, 87.

Digitized by Google

Gold R., Lepow M. L. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 1977, **136**, Suppl. August, S31.
Gold R., Goldschneider I. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 1978, **137**, 112.
Hoeprich P. D., *J. Infect. Dis.*, 1971, **123**, 125.
Hollis D. G., Wiggings G. L., Weaver R. E., *Appl. Microbiol.*, 1969, **17**, 71.
Kellogg D. S., Peacock W. L. *et al.*, *J. Bacteriol.*, 1963, **85**, 1274.
Kingsbury D. T., *J. Bacteriol.*, 1967, **94**, 870.
Mäkelä P. H., *J. Infect. Dis.*, 1977, **136**, Suppl. August, S43.
Mastrantonio P., Zampieri A. *et al.*, *G. Mal. Infett. Parassit.*, 1979, **31**, 8.
Parke J. C., Schneerson R. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 1977, **136**, Suppl. August, S51.
Philips J., *Lancet*, 1976, Sept. 25, 656.
Reyn A., Schmidt H. *et al.*, *Br. J. Vener. Dis.*, 1973, **49**, 54.
Roberts M., Falkow S., *Nature*, 1977, **266**, 630.
Swanson J., Krans S. J., Gotschlich E. C., *J. Exp. Med.*, 1971, **134**, 886.
Vanderkerkove M., Causse G., Lapeyssonnie L., *Rev. Hyg. Med. Soc.*, 1969, **17**, 613.

PAOLA MASTRANTONIO

NEMATELMINTI

F. *némathelminthes*. - I. *nemathelminthes*. - T. *Nemathelminthen*. - S. *nematelmintos*.

Termine caduto in disuso con il quale si designava un *phylum* che riuniva le classi dei Nematodi e dei Nematomorfi (o Gordiacei), e nel quale alcuni AA. includevano anche le classi dei Rotiferi, dei Gastrotrichi e dei Kinorinchi. Tale termine, per vecchie abitudini, viene ancora oggi erroneamente usato come sinonimo di *Nematodi* (v.). Attualmente, i gruppi succitati vengono considerati da alcuni AA. come classi appartenenti al *phylum* degli Aschelminti, mentre altri, sempre più numerosi, date le differenze a volte notevoli tra i singoli gruppi, tendono ad elevarne alcuni al rango di *phylum*, come avviene, ad es., per i Nematodi che comprendono, tra l'altro, numerose specie parassite dell'uomo.

GIANFRANCO BORTOLETTI

NEMATODI

F. *nématodes*. - I. *nematodes*. - T. *Nematoden*. - S. *nematodos*.

SOMMARIO

Definizione

I Nematodi sono vermi cilindrici e filiformi, generalmente a sessi separati, considerati da alcuni AA. come una classe del *phylum* Aschelminti, elevati da altri al rango di *phylum*. La parete del loro corpo è rivestita da una robusta cuticola e delimita una cavità, detta pseudoceloma, ripiena di liquido che funge da idroscheletro. Sono privi di segmentazione metamerica. In numero elevato (ca. 30.000 specie) popolano tutti gli ambienti: si rinvengono, cioè, sia forme a vita libera, sia forme parassite di piante e animali in quasi tutti i *phyla*. Alcuni di questi sono tra i più comuni e talvolta pericolosi parassiti dell'uomo.

Morfologia

Sono organismi relativamente semplici caratterizzati da un alto grado di affinità morfologica: sono, essenzialmente, di forma cilindrica allungata, in alcuni casi anche esile e filiforme, con estremità per lo più affusolate; hanno una simmetria bilaterale primaria, complicata, però, da una simmetria tri- o esaradiata nella regione orale. Le dimensioni degli adulti sono estremamente variabili, potendo la lunghezza oscillare da meno di 1 mm a oltre 1 m; molte forme a vita libera, e altre parassite di invertebrati e di piante, sono scarsamente visibili ad occhio nudo, mentre diverse specie parassite di vertebrati possono avere dimensioni cospicue (*Ascaris lumbricoides*: ca. 30 cm) con una variabilità anche notevole del rapporto lunghezza-larghezza (figg. 1, 2 e 3).

La parete del corpo è costituita da una *cuticola* acellulare esterna, da un *ipoderma* sottostante che la secerne e da un singolo *strato muscolare* formato da cellule longitudinali a contatto con il liquido pseudocelomatico (fig. 2).

La *cuticola* ricopre l'intera superficie esterna e si continua internamente in corrispondenza delle aperture boccale, anale e genitale. Di norma, è liscia o finemente striata trasversalmente, ma può anche presentare striature longitudinali, ispessimenti anulari, creste più o meno cospicue, spine, setole e papille ordinatamente distribuite; all'estremità del corpo, e talvolta per tutta la sua lunghezza, può presentare, inoltre, ispessimenti o espansioni, dette *ali*, cervicali e caudali, che nei maschi di alcune specie assumono particolare significato funzionale (borsa caudale di *Ancylostoma duodenale*). In tutti i N. la cuticola è tristratificata: si distinguono una *cortex* esterna, uno strato omogeneo intermedio e uno strato fibroso

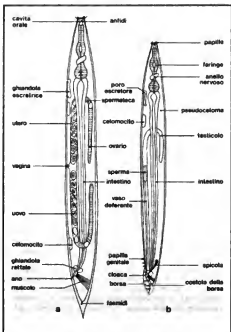



Fig. 1. Schema della morfologia generale della femmina (*a*) e del maschio (*b*) di N. (*Da Lee e Atkinson, ridisegnata e modificata*).

11 x

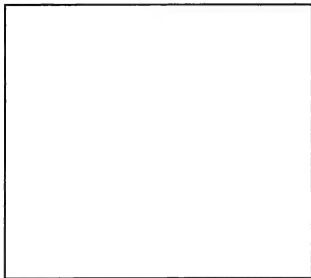



Fig. 2. Sezione trasversale di un N. (*Nippostrongylus brasiliensis*), che permette di evidenziare i rapporti tra i vari organi; c) *cortex*; cd) corda dorsale; cl) corda laterale; clc) cresta longitudinale della cuticola; cv) corda ventrale; f) strato fibroso della cuticola; fi) fibrille di collagene; fl) strato omogeneo fluido della cuticola; g) gonade; gh) ghiandola ventrale o ghiandola «escretrice»; i) intestino; lb) lamina basale; mu) muscolatura; s) trabecole scheletriche. (*Da Lee, ridisegnata e modificata*).

profondo che poggia su una lamina basale a contatto con l'ipoderma. Ognuno di questi strati, nell'adulto, è ulteriormente suddiviso e il numero complessivo varia da specie a specie (9 in *A. lumbricoides*; 8 in *Oxyuris equi*). Nello strato fibroso, le fibrille, prive della nota periodicità, decorrono parallele, ma con orientamento diverso nei diversi strati, in modo da intersecarsi reciprocamente. La cuticola è essenzialmente costituita da collagene associato ad ac. ialuronico, da mucopolisaccaridi acidi e da piccoli accumuli di lipidi. Nella *cortex* è presente in notevole quantità una sostanza cheratinosimile, detta da Reichard *corneina*; non è, invece, presente chitina, e infatti la cuticola viene solubilizzata in idrossido di potassio. La presenza di un certo numero di enzimi (fosfatasi acida, adenosintrifosfatasi, esterasi) e di RNA dimostra che tale strato non è inerte, ma svolge attività metaboliche, tra cui processi di sintesi proteica.

Al di sotto della cuticola si estende l'*ipoderma*, generatore della cuticola stessa, costituito, nei vermi adulti, da uno strato protoplasmatico sinciziale, la cui parte nucleata è localizzata in 4 ispessimenti citoplasmatici che costituiscono le corde longitudinali, una dorsale, una ventrale e 2 laterali (fig. 2). In queste corde, che sporgendo nella cavità pseudocelomatica delimitano 4 campi laterali, decorrono fibre nervose, e, in diverse specie, canali connessi con il sistema escretore.

Lo *strato muscolare*, che si estende al di sotto dell'ipoderma (fig. 2), è privo di fibre circolari ed è formato da un unico strato di cellule che formano dei cordoni longitudinali. Per la presenza delle corde, anche la muscolatura si estende in 4 campi, 2 dorsali e 2 ventrali. Le cellule, non striate, presentano una zona citoplasmatica, ricca di fibrille, strettamente aderente all'ipoderma, e una zona più o meno estesa, contenente il nucleo, a contatto con il liquido pseudocelomatico. A seconda che la parte nucleata protruda, o no, nella cavità del corpo, le cellule vengono dette, rispettivamente, *celomiarie* e *platimiarie*.

Prolungamenti citoplasmatici di queste possono spesso mettersi in contatto con i cordoni nervosi dorsale e ventrale, attuando così il congiungimento dell'elemento muscolare all'elemento nervoso, e non viceversa, come normalmente accade. La forma, il numero e la disposizione delle cellule muscolari variano notevolmente da specie a specie, e per questo, con tutti i possibili stadi di transizione da una forma all'altra, si distinguono N. *polimiari*, *meromiari* e *celomiari*: nei primi, in ogni campo muscolare si individuano numerose file e cordoni di cellule celomiarie; nei secondi, il numero di queste è ridotto e può variare da 2 a 5; nei terzi, infine, le cellule, di tipo platimiario, formano un manicotto muscolare continuo che si interrompe solo in corrispondenza delle corde longitudinali.

La *cavità del corpo* è uno pseudoceloma poiché non è rivestita da un vero e proprio epitelio e i vari organi interni non sono collegati con mesoteli alla parete, ma con essa contraggono rapporti solo in prossimità delle aperture esterne. È ripiena di liquido in cui si rinvengono da 2 a 6 *pseudocelomociti*, cellule tipiche che occupano posizione fissa rispetto alle corde longitudinali; sono cellule giganti con citoplasma ramificato in numerosissime esili espansioni protoplasmatiche, che, associate a filamenti fibrosi, sostengono, circondandoli, tutti gli organi interni. Nel loro citoplasma sono presenti numerosi enzimi di

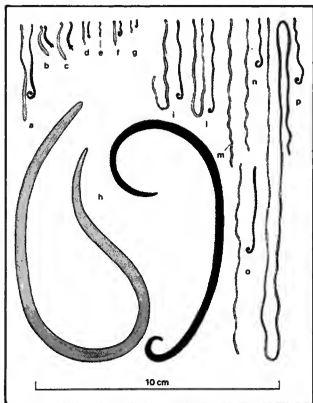



Fig. 3. N. parassiti dell'uomo. In ogni coppia la femmina è a sinistra (*in grigio*) ed il maschio a destra (*in nero*): in e) ed in m) è rappresentata la femmina; in e) è quella partenogenetica. a) *Trichuris trichiura*; b) *Necator americanus*; c) *Ancylostoma duodenale*; d) *Trichostrongylus orientalis*; e) *Strongyloides stercoralis*; f) *Enterobius vermicularis*; g) *Trichinella spiralis*; h) *Ascaris lumbricoides*; i) *Loa loa*; l) *Dipetalonema perstans*; m) *Mansonella ozzardi*; n) *Brugia malayi*; o) *Wuchereria bancrofti*; p) *Onchocerca volvulus*. (*Da Faust, Russell e Jung, ridisegnata e modificata*).

natura ossidativa e quantità notevoli di materiale nutritivo di riserva. Il liquido, oltre alla funzione di idroscheletro, provvede, essendo assente un apparato circolatorio, sia alla distribuzione delle sostanze digerite, sia a veicolare i prodotti di rifiuto che vengono poi eliminati attraverso l'apparato escretore.

L'*apparato digerente* si estende come un tubo cilindrico, solitamente rettilineo, per quasi tutta la lunghezza dell'animale ed è differenziato nei diversi tratti (figg. 1 e 2). Al centro dell'estremità anteriore si apre la bocca, che è costituita, di norma, da 6 labbra, ciascuno con una papilla sensoriale; le labbra, per fusione, possono ridursi a 3, uno dorsale e 2 ventrolaterali, oppure a 2 e, in alcuni casi, a un unico manicotto che delimita l'apertura boccale. Lungo l'asse anteroposteriore, la bocca si continua con la capsula boccale, una semplice cavità allungata nelle forme a vita libera, che, in relazione alla conquista dell'ambiente parassitario, può presentare notevoli modificazioni strutturali. Nella cavità si possono, cioè, differenziare, per ispessimento del rivestimento cuticolare o per fusione di vari elementi, creste, processi laminari taglienti, denti, stiletti: formazioni, tutte, generalmente dotate di muscolatura propria, atte a perforare e ad aderire ai tessuti dell'ospite (come per *A. duodenale* e *Necator americanus*) (fig. 4). L'esofago, o faringe, sempre rivestito dalla cuticola, è un organo muscolare di natura sinciziale con le fibre disposte radialmente; nel suo spessore, posteriormente, sono, di norma, presenti 3 ghiandole unicellulari, una dorsale e 2 ventrolaterali, notevolmente ramificate, che secernono enzimi litici direttamente nel lume esofageo e nella cavità boccale; la sua forma è, essenzialmente, cilindrica con lume triradiato e può presentare, in posizione mediana o terminale, sia una strozzatura, sia un ispessimento muscolare detto *bulbo*, spesso dotato di robuste valvole tricuspidi per l'ingestione di materiale solido. In alcune forme parassite che si nutrono di sostanze fluide (*Strongyloides stercoralis, A. lumbricoides*, filarie, etc.) si ha una notevole riduzione dell'apparato muscolare e il lume presenta forma capillare. Una strozzatura munita di valvola mette in comunicazione l'esofago con l'intestino: questo, in alcuni casi, provvisto anteriormente di un diverticolo cieco, si estende nella cavità del corpo come un tubo cilindrico privo di anse. È rivestito internamente da un singolo strato di cellule epiteliali cilindriche, il cui numero può variare enormemente: sono, ad es., solo 18-20 negli Strongili, mentre raggiungono quasi un milione negli Ascaridi. L'intestino comunica, mediante una seconda valvola, con il retto: corto tubo ricoperto da cuticola, nel cui lume, nelle specie prive di borsa caudale, sboccano 3 ghiandole rettali nella femmina e 6 nei maschi; in questi, funge da cloaca, in quanto il sistema riproduttore si apre in esso e comunica all'esterno con un'apertura anale subterminale, che appare come una fessura trasversale posta ventralmente.

L'*apparato escretore*, privo di cellule a fiamma o di formazioni protonefridiali, è di tipo ghiandolare negli organismi marini e in altre forme a vita libera; è, invece, di tipo tubulare, più complesso, negli organismi parassiti. Nel primo caso, al di sotto dell'esofago è presente una *ghiandola ventrale* formata da una o 2 grandi cellule allungate, che si apre anteriormente all'esterno mediante un poro escretore. Nel secondo, un sistema di 2 tubuli longitudinali paralleli, connessi tra loro da un canale trasversale, sbocca ventralmente in un poro escretore ed è intimamente connesso al sistema ghiandolare da cui probabilmente deriva, sempre ben formato nelle larve, ma scarsamente sviluppato negli adulti. Il sistema di tubuli, che si estende nei campi laterali, ha spesso forma di H, con le estremità anteriori sempre più corte e alcune volte mancanti del tutto.

Fig. 4. Capsula boccale di *Necator americanus* al microscopio elettronico a scansione. 1) Lamine semilunari taglienti; 2) lancetta dorsale; 3) lancetta lateroventrale; 4) poro anfidiale. (*Originale McLaren, per gentile concessione della Pergamon Press*).

Gli *apparati circolatorio* e *respiratorio* mancano.

Il *sistema nervoso* è costituito da un anello nervoso periesofageo, associato a gangli laterali, ventrali e dorsali, da cui originano, anteriormente, 3 paia di nervi cefalici che raggiungono le papille sensoriali presenti nelle labbra, e posteriormente un nervo medio dorsale, uno medio ventrale e da uno a 3 paia di nervi laterali; questi ultimi possono presentare diverse commessure, di cui la più importante, associata a gangli, è quella perianale. Caratteristici organi di senso, detti *anfidi*, sono presenti in tutti i N.: talora ridotti nelle forme parassite, appaiono come 2 piccole fosse scavate a spirale nella cuticola ai lati della bocca (fig. 4); collegati a fibre nervose e a elementi pseudoghiandolari, fungono da chemocettori. Simili ai precedenti, ma non sempre presenti, sono i *fasmidi*, organi di senso con probabile funzione secretoria, localizzati in prossimità dell'ano, alcune volte difficili a vedersi. Papille tattili, accompagnate o no da setole, sempre collegate a fibre nervose, formano, in prossimità della bocca, anelli sensoriali esterni alle labbra. Uno o più paia di papille caudali o genitali sono pure presenti nei maschi di diverse specie.

In genere, i N. sono a sessi separati con accentuato dimorfismo sessuale, soprattutto nelle forme parassite, anche se non sono rari i casi di ermafroditismo e di partenogenesi. I maschi sono più sottili, di dimensioni, talvolta, notevolmente ridotte: normalmente, presentano una curvatura accentuata della parte caudale in cui si possono individuare formazioni come le spicole, la borsa e le papille genitali che facilitano la copulazione. L'*apparato sessuale* è costituito, in genere, da gonadi di forma tubulare che, nelle specie parassite, tranne rare eccezioni, sono singole nei maschi e doppie nelle femmine (fig. 1).

Digitized by Google

La gonade maschile appare come un tubo, spesso ripiegato, che si differenzia dalla sua origine, via via che si estende nella cavità del corpo, nel testicolo, nel vaso deferente, nelle vescicole seminali e nel dotto eiaculatore: questo, dotato di muscolatura propria, passa tra le ghiandole prostatiche e del cemento e si apre infine nella cloaca. Nella cavità cloacale, in una sorta di sacca dorsale, sono presenti, normalmente, 2 spicole sclerotizzate, raramente fuse (*Trichuroidea*), spesso accolte nel *gubernaculum*, specie di guaina anch'essa sclerotizzata, in grado di guidare il movimento delle spicole durante l'accoppiamento. Questi organi copulatori, estremamente variabili, per forma e dimensione, nelle diverse specie, sono dotati di una complessa muscolatura propria e, con il loro movimento, facilitano l'allargamento delle labbra della vulva e la penetrazione degli spermi nella vagina della femmina durante l'accoppiamento. In genere, i maschi, grazie anche al secreto delle ghiandole del cemento, durante il coito aderiscono intimamente alla femmina mediante le ali caudali; da queste, per un ispessimento notevole della cuticola perianale, in alcuni casi (*Strongyloidea*) si origina la borsa copulatrice caudale, una formazione trilobata, espansa a campana, sostenuta da ispessimenti muscolari o coste. Gli spermatozoi hanno una forma arrotondata, o conica, o allungata, sono in genere privi di flagello e dotati di movimenti ameboidi. La gonade femminile, singola in alcuni casi (*Trichinella spiralis*), è costituita, in genere, da 2 ovari che possono decorrere appaiati o essere contrapposti tra loro, orientati, cioè, uno anteriormente e l'altro posteriormente. Si originano con un delicato tubulo filiforme, l'ovario, che, aumentando di diametro e di spessore, e in alcuni casi ripiegandosi più volte (*A. lumbricoides*), si differenzia via via nell'ovidutto, in una sua dilatazione o *receptaculum seminis*, nell'utero e nella vagina. Nei casi in cui la gonade è doppia, le due vagine si uniscono in una vulva comune, con ghiandole e muscolatura propria, che si apre all'esterno in posizione medioventrale. In molte specie, tra utero e vagina è presente un complesso apparato muscolare che forma l'ovoiettore, la cui contrazione favorisce l'espulsione delle uova.

Biologia

I N. sono organismi ovipari, ovovivipari e vivipari: la loro prolificità, generalmente ridotta nelle forme a vita libera, è particolarmente elevata nelle specie parassite, che eliminano giornalmente da diverse dozzine (*S. stercoralis*) a qualche centinaio e, secondo diversi trattati, anche ad alcune migliaia di uova (*A. lumbricoides*) e, in rapporto all'intero periodo dell'attività sessuale della femmina, da qualche centinaio a molti milioni (ca. 50). Nelle forme parassite, lo sviluppo dell'uovo, dalla fecondazione alla formazione di larve di 1° o 2° stadio (fig. 5), varia notevolmente da specie a specie, forse in relazione alla quantità di ossigeno richiesta per il processo: così, ad es., al momento della deposizione, le uova di *A. lumbricoides* e di *Trichuris trichiura* non sono ancora segmentate; quelle di *A. duodenale* si trovano nei primi stadi di segmentazione (2-4-8 blastomeri), mentre quelle di *Enterobius vermicularis* contengono una larva quasi completamente formata; in altri casi, come in quello di *T. spiralis*, non vengono prodotte uova, ma le femmine partoriscono direttamente larve di 1° stadio.

In tutti i N., la larva di 1° stadio, di forma allungata, già provvista di un semplice apparato digerente, subisce una serie di 4 mute passando attraverso altri 3 stadi larvali e, infine, diviene verme adulto. Nelle diverse mute, indispensabili per l'accrescimento, viene eliminata completamente la vecchia cuticola, compresa quella che riveste le cavità interne (faringe, retto, vagina, etc.), e se ne forma una nuova, più grande, che si adatta alle nuove dimensioni dell'animale. In alcuni casi (*A. lumbricoides*), la 1ª e la 2ª muta avvengono quando ancora la larva è all'interno dell'uovo. I N. parassiti, e in particolare quelli dell'uomo, presentano cicli di vita la cui complessità varia da specie a specie in relazione ai meccanismi di infestazione, al grado di sviluppo delle larve in ambiente esterno e all'eventuale presenza di ospiti intermedi. In base a ciò, si possono schematicamente distinguere: *a*) parassiti le cui larve si sviluppano in ambiente esterno e penetrano attivamente attraverso la cute (*S. stercoralis* e *A. duodenale*); *b*) parassiti le cui larve si sviluppano sempre in ambiente esterno, ma all'interno dell'uovo, e vengono con esso ingerite accidentalmente (*A. lumbricoides* e *T. trichiura*); *c*) parassiti le cui larve, presenti nell'uovo quando viene eliminato, vengono ingerite accidentalmente con esso (*E. vermicularis*); *d*) parassiti le cui larve, presenti nei muscoli di animali infestati, vengono ingerite, si sviluppano come vermi adulti nell'intestino dell'ospite e partoriscono altre larve, le quali, attraverso il circolo

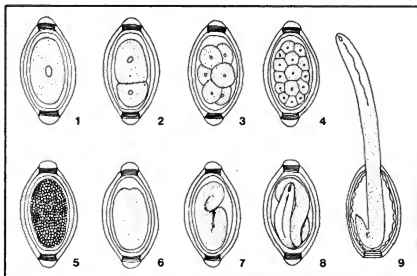



Fig. 5. Sviluppo dell'uovo di *Trichuris suis* sino alla formazione della larva di 1° stadio: i numeri indicano la sequenza dello sviluppo. (*Da Beer, ridisegnata e modificata*).

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DEI NEMATODI

Classe SECERNENTEA (*Phasmidia*)	
Ordine: *Rhabditida*	Generi: *Rabditis, Strongyloides*
Ordine: *Strongylida*	
Sottordine: *Strongylina*	Generi: *Ancylostoma, Necator, Syngamus*
Sottordine: *Trichostrongylina*	Generi: *Haemonchus, Trichostrongylus, Oesophagostomum*
Sottordine: *Metastrongylina*	Generi: *Angiostrongylus, Metastrongylus*
Ordine: *Ascarida*	
Sottordine: *Ascaridina*	Generi: *Ascaris, Toxocara*
Sottordine: *Heterakina*	Genere: *Heterakis*
Sottordine: *Oxyurina*	Genere: *Enterobius*
Ordine: *Spirurida*	
Sottordine: *Spirurina*	Generi: *Gongylonema, Gnathostoma*
Sottordine: *Filarina*	Generi: *Wuchereria, Onchocerca, Loa, Dirofilaria*
Sottordine: *Camallanina*	
Superfamiglia: *Dracunculoidea*	Genere: *Dracunculus*
Classe ADENOPHOREA (*Aphasmidia*)	
Ordine: *Trichinellida*	Generi: *Trichuris, Trichinella, Capillaria*
Ordine: *Dioctophymatida*	Genere: *Dioctophyma*

sanguigno, vanno a incistarsi nei muscoli (*T. spiralis*); in questo caso, lo stesso individuo funge da ospite definitivo e da ospite intermedio, anche se, per la prosecuzione del ciclo, è comunque sempre necessario l'intervento di un nuovo ospite che ingerisca le larve infestanti; *e*) parassiti dei tessuti che hanno bisogno di un ospite intermedio, un artropode, in cui le larve compiono una parte del loro ciclo evolutivo; in quest'ultimo caso, l'infestazione può avvenire, o per ingestione accidentale dell'ospite intermedio (alcune specie di *Cyclops* per *Dracunculus medinensis*), o per puntura di insetti ematofagi (generi *Culex*, *Simulium*, etc.) che inoculano le larve (*Loa loa*, *Wuchereria bancrofti*, etc.).

Degno di nota è il fatto che la quasi totalità dei N., prima di raggiungere l'organo di elezione, compie una lunga migrazione nel corpo parassitato, sia attraversando attivamente i tessuti, sia seguendo la via sanguigna e linfatica.

La via di eliminazione delle uova o delle larve dipende dalla localizzazione dell'adulto nel corpo dell'ospite: per i parassiti intestinali sarà facile il reperimento delle uova o delle larve nelle feci, ad eccezione di *E. vermicularis*, che depone le uova nelle pliche anali; per gli altri casi, l'eliminazione delle uova e delle larve può avvenire attraverso le urine (*Dioctophyma renale*), l'espettorato (*Metastrongylus elongatus*), la cute (*Dracunculus medinensis*) e, ancora, il sangue e la linfa, mediante l'azione dell'ospite intermedio.

Classificazione

Le ricerche sui N. a vita libera, effettuate indipendentemente da quelle sui N. parassiti, e la scoperta di nuove specie che hanno permesso di elevare famiglie o generi al rango di nuove superfamiglie e di nuovi ordini, sono le principali cause della mancanza, ancor oggi, di una classificazione stabile e definitiva. Tuttavia la maggior parte degli AA., pur divergendo nella collocazione dei diversi gruppi, sono d'accordo nel suddividere il *phylum* dei N. in due classi: *Secernentea* (= *Phasmidia*) e *Adenophorea* (= *Aphasmidia*), basandosi sulla presenza o meno degli organi chemocettori caudali, i *fasmidi*. La classificazione che viene riportata si rifà a quella più recente, e forse più accettata, proposta da Chitwood M. B. (1969) e da Croll N. A. e Matthews B. E. (1977) e prende in considerazione solo i gruppi a cui appartengono le principali specie parassite repertate nell'uomo (tab. I).

Importanza patogena

I N. parassiti, in particolare quelli dell'uomo, esercitano un'azione patogena (spogliatrice, tossica, irritativa, meccanica e infiammatoria) la cui entità e gravità dipende dal numero di larve che giungono nell'organismo, dalla loro eventuale migrazione attraverso gli organi dell'ospite, e dalla localizzazione definitiva o erratica, sia delle larve che degli adulti. L'entità dell'azione spogliatrice, quando domina, è sempre correlata al numero dei parassiti; la presenza di pochi esemplari passa praticamente inosservata, mentre infestazioni massive possono determinare quadri clinici assai gravi. L'*A. duodenale* e il *N. americanus*, ad es., che vivono aggrappati alla mucosa del tenue succhiando discrete quantità di sangue (ca. 0,65 ml per esemplare al giorno nel caso di *A. duodenale*), causano un'anemia ipocromica microcitica che, nei casi più gravi, porta alla cachessia e alla morte del soggetto parassitato. L'azione tossica, dovuta all'accumulo nell'ospite di cataboliti del parassita e di sostanze che possono fungere da antigeni *sensu latu*, è spesso responsabile dell'insorgere di fenomeni di tipo allergico, peraltro indipendenti dal numero di parassiti: un solo Ascaride, infatti, può causare orticaria e/o asma bronchiale, oppure, forse per la produzione di una neurotossina, insonnia, convulsioni, crampi e anche paresi. Nel caso di infestazioni massive da *E. vermicularis*, si manifestano, a volte, per l'azione irritativa a carico delle mucose del retto, provocata dalle femmine con i loro movimenti ed eventuali morsi quando depongono le uova nelle pliche anali, stato di insonnia, enuresi ed eventuali convulsioni. Talora il grado di intossicazione può essere tanto cospicuo, come spesso, ad es., accade nelle infestazioni massive da *T. spiralis*, da causare la morte dell'ospite. Anche a causa dell'azione meccanica dei parassiti si possono instaurare quadri clinici assai drammatici: le filarie, come *W. bancrofti* e *Brugia malayi*, ad es., per la presenza degli adulti nei seni linfonodali e nei vasi linfatici dell'ospite, sono responsabili di linfangiti e linfadeniti che, nei casi più gravi, anche in seguito alla reazione granulocitica dell'ospite dopo la morte del parassita, determinano l'insufficienza delle valvole linfatiche e l'ostruzione meccanica dei vasi, con conseguente stasi linfatica ed edemi, a volte imponenti, a carico, soprattutto, degli arti inferiori e dei genitali, che

Digitized by Google

culminano nel quadro della cosiddetta «elefantiasi». Ancora danni di tipo meccanico si possono avere nelle infestazioni da *Onchocerca volvulus*, le cui microfilarie, se si localizzano nella cornea, nell'iride o nella camera anteriore dell'occhio, possono causare cecità. Legate alla «patologia potenziale» dei parassiti, e alla loro azione meccanica, sono le possibili occlusioni intestinali nelle non infrequenti infestazioni massive da *A. lumbricoides*, spesso letali nei paesi del Terzo mondo, come pure l'ittero occlusivo n la pancreatite acuta causate da un eventuale Ascaride erratico, rispettivamente nel dotto coledoco e nel dotto pancreatico.

Quando le larve attraversano la cute, si ha, in genere, un'azione irritativa e infiammatoria, che si manifesta con l'insorgere di eritemi e dermatiti di entità varia; analogamente, fenomeni di tipo infiammatorio si possono avere per il passaggio delle larve nei diversi organi (eosinofilia tropicale, polmonite da Ascaridi, etc.). A volte, larve di parassiti possono penetrare occasionalmente nell'organismo e migrare al suo interno senza completare il normale ciclo con lo sviluppo del verme adulto: tale migrazione viene detta *larva migrans*, distinta in *cutanea* e *viscerale*: la prima è causata da larve di specie canine di *Ancylostoma* o specie murine di *Strongyloides* che, migrando anche per mesi nella cute, causano dermatiti serpiginose, a volte di vasta entità; la seconda è legata alla presenza di larve di *A. lumbricoides* e Strongiloidi dell'uomo, che, attraverso il grande circolo, possono localizzarsi in qualsiasi parte del corpo, provocando reazioni granulocitiche che, a volte, simulano forme neoplastiche. In genere, il decorso è asintomatico; tuttavia, localizzazioni di larve nel cervello, nel midollo, nell'occhio, nel miocardio, possono provocare quadri drammatici.

V. anche: ANGIOSTRONGILOSI (I, 2300); ASCARIDIOSI (II, 1309); CAPILLARIASI (III, 673); DRACUNCULOSI (V, 620); EOSINOFILIA TROPICALE (V, 2283); FILARIASI (VI, 1623); GNATOSTOMIASI (VII, 501); ONCOCERCOSI; OSSIURIASI; STRONGILOIDOSI; TOXOCARIASI; TRICHINOSI.

Bibliografia

Bird A. F., *The Structure of Nematodes*, 1971, Academic Press, London.
Chandler A. C., Read C. P., *Introduction to Parasitology*, 1967, 10 ed., Wiley, New York.
Chitwood M. B., in Florkin M., Scheer B. T., *Chemical Zoology*, III, *Echinodermata, Nematoda, Acanthocephala*, 1969, Academic Press, New York, pp. 223-244.
Chitwood B. G., Chitwood M. B., *Introduction to Nematology*, 1974, Univ. Park Press, Baltimore.
Croll N. A., Matthews B. E., *Biology of Nematodes*, 1977, Blackie, Glasgow.
Faust E. C., Russell P. F., Jung R. C., *Craig and Faust's Clinical Parasitology*, 1970, 8 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Grassé P. P., *Traité de zoologie*, 1952, Masson, Paris.
Hyman L. H., *The Invertebrates*, III, 1951, McGraw-Hill, New York.
Lee D. L., Atkinson H. S., *Physiology of Nematodes*, 1976, Macmillan, London.

GIANFRANCO BORTOLETTI

NEODIMIO: v. LANTANIDI (VIII, 971).

NEOLOGISMO

F. *néologisme*. - I. *neologism*. - T. *Neologismus*. - S. *neologismo*.

Nel neologismo (nell'accezione che il termine ha in linguistica) si assiste a uno spostamento del significato dal suo referente convenzionale a un segno verbale neoformato nella costituzione di una nuova relazione segnica.

Questa nuova relazione segnica può rappresentare il tentativo di esprimere con maggiore aderenza a un determinato contesto semantico significati nuovi non più adeguatamente veicolati dai segni verbali consueti. I n. creati dagli scienziati, dai filosofi, dai letterati fanno riferimento a un supporto etimologico ben esplicito, sono sostanziati da motivazioni gnoseologiche, da criteri logico-formali ovvero da istanze estetico-creative puntualmente reperibili ed evocabili nell'ambito di un contesto di discorso. Come fatto linguistico spontaneo o volontariamente ricercato al fine di una più incisiva testimonianza di nuovi contenuti semantici, il n. si colloca come momento di grande rilievo nell'evoluzione della lingua e nel suo continuo rinnovarsi nominale, fonetico e semantico in un processo di interrelazione tra l'uomo e il suo ambiente socioculturale, tra l'uomo e la sua storicità del presente con il riportarsi a livelli esperienziali anche transculturali, sempre da verificare e da ristrutturare secondo le esigenze dell'intersoggettività. A ben altro livello e in tutt'altro significato contestuale si colloca il n. nell'ambito della neoproduttività linguistica del pensiero schizofrenico. Qui il n. può avere un significato ludico ovvero un carattere magico in quanto evocatore di un potere metapsichico capace di modificare, in una ritualità esorcistica e di scongiuro, avvenimenti ed eventi, ovvero si pone come invalicabile iato dialogico in cui l'intenzionalità a significare è completamente occultata o volutamente resa enigmatica. In tale ultima evenienza il salto semantico tra referente e significato appare come il momento essenziale di una presenza che si ostende in un'impenetrabilità che non permette, se non a volte molto indirettamente e difettivamente, aditi dialogici e declinazioni discorsive.

I n. hanno costituito, in psichiatria, tutto un vasto capitolo della speculazione linguistica in campo psicopatologico, capitolo che negli ultimi anni si è arricchito dei contributi originali di molti AA., tra i quali ricordiamo Bobon in Francia e Piro in Italia.

Sul piano meramente fonetico, i n. seguono schemi di strutturazione molteplici: può essere conservato il modello della lingua di appartenenza; ovvero riemergono in primo piano i modelli dialettali, o arcaici, o gergali caduti in disuso; talora il n. sembra invece appartenere a modelli linguistici di una lingua affatto diversa.

Tra i meccanismi di formazione fonetica che si riscontrano più di sovente ricordiamo quelli della contaminazione sillabica, dello spostamento, della sostituzione ed elisione di sillabe, dell'inversione di segmenti di parole. Dal punto di vista prettamente semantico ci sembra opportuno distinguere con Piro (il quale si riporta ad una felice intuizione di Séglas) due tipi di n.: un tipo che sembra totalmente deprivato di ogni valore semantico e comunicativo quale effetto di una pura attività ludica conseguente a una radicale dissoluzione semantica; un altro tipo in cui, invece, il significato, benché occulto, ovvero palesato dal soggetto, ovvero francamente evidente, risalta quale conseguenza di un'elaborazione psicologica, conscia o inconscia, collegata a temi dominanti di pensiero. In questo secondo tipo di n. la traslazione di significato o l'alterata relazione segnica rivelano, tuttavia, un compimento di significato abnorme che, comunque, rimanda pur sempre a una peculiare intenzionalità a comunicare.

Bibliografia

Bobon J., *J. Belge Neurol. Psychiatrie*, 1943, **43**, 113.
Piro S., *Il linguaggio schizofrenico*, 1967, Feltrinelli, Milano.
Séglas J., *Les troubles du langage chez les aliénés*, 1892, Rueff, Paris.

ANTONIO CASTELLANI

Digitized by Google

NEOMICINA

F. *néomycine.* - I. *neomycin.* - T. *Neomycin.* - S. *neomicina.*

SOMMARIO

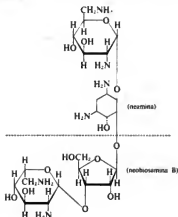
Generalità e proprietà chimiche (col. 333). - **Attività antibatterica** (col. 333). - **Farmacocinetica e tossicità** (col. 334). - **Indicazioni cliniche e posologia** (col. 335).

Generalità e proprietà chimiche

Con il nome di *neomicina* fu indicato, nel 1949, da Waksman e Lechevalier un gruppo di sostanze, identificate successivamente nelle tre diverse n. A, B e C, prodotte dallo *Streptomyces fradiae* e dotate di attività antibatterica.

Le n. B e C sono due composti isomerici contenenti una molecola di neamina o n. A (desossistreptamina e 2,6-diamino-2,6-didesossi-D-glicoso) legata a una di neobiosamina (D-riboso unito ad un diamino-esoso). Le preparazioni in commercio di n. sono costituite quasi interamente da solfato di n. B di cui riportiamo la formula di struttura:

(neamina)

(neobiosamina B)

Attività antibatterica

La n., come tutti gli antibiotici aminoglicosidici, è un antibiotico battericida che, agendo sui ribosomi delle cellule procariotiche, inibisce la biosintesi proteica. In particolare l'antibiotico, reagendo con una proteina specifica (P10) della subunità ribosomale 30S, impedisce la polimerizzazione degli aminoacidi dopo la formazione del complesso iniziale.

Alla base del meccanismo di azione battericida della n. alle normali concentrazioni terapeutiche si trova un fenomeno di rapido accumulo nel citoplasma batterico con un gradiente di concentrazione più o meno elevato in funzione della specie microbica e delle caratteristiche chimiche del mezzo ambientale come il pH e il livello di ioni bivalenti magnesio e calcio.

La n. possiede un ampio spettro di attività antibatterica: la maggior parte delle specie patogene gramnegative, come *Escherichia coli, Klebsiella, Salmonella, Proteus, Shigella* ed *Haemophilus influenzae*, sono inibite da concentrazioni inferiori ai 5-10 μg/ml mentre *Pseudomonas aeruginosa* e tutti gli anaerobi gramnegativi sono poco sensibili.

Fra i batteri grampositivi la quasi totalità di stipiti di *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus faecalis* sono sensibili a basse concentrazioni di n. *Streptococcus pyogenes* gruppo A, *Streptococcus viridans*, miceti e virus sono definibili resistenti.

Farmacocinetica e tossicità

La n. è assorbita dal tratto gastrointestinale solo per un 3% della dose somministrata per via orale; per via parenterale, viene assorbita e si distribuisce rapidamente nei tessuti e liquidi biologici: la somministrazione parenterale è comunque sconsigliabile data l'odierna disponibilità di molecole caratterizzate dallo stesso spettro di azione e minore tossicità. L'assorbimento è inoltre buono a livello della mucosa peritoneale e bronchiale, delle ferite e della cute infiammata: l'impiego di dosi elevate di n. in queste sedi può portare a livelli sierici significativamente tossici. In caso di somministrazione parenterale o di elevati livelli ematici la n. è escreta, come tutti gli antibiotici aminoglicosidici, nelle urine per filtrazione glomerulare.

Uno dei più importanti effetti tossici della n. è un danno irreversibile della componente acustica dell'VIII paio di nervi cranici con lesioni che inizialmente coinvolgono le più alte frequenze sonore: soltanto in una fase successiva il danno si estende alle frequenze intermedie e cioè alla percezione della voce umana. La sordità da n. si è manifestata in relazione a tutte le vie di somministrazione (parenterale, per aerosol, orale, per applicazione cutanea, per irrigazione intestinale e delle ferite): può comunque essere evitata attraverso un controllo della dose totale giornaliera somministrata e delle concentrazioni sieriche nei pazienti a rischio.

Un altro aspetto della tossicità da n. è quello riguardante il rene, con il principale bersaglio nelle cellule del tubulo contorto prossimale nel cui citoplasma l'antibiotico si accumula e può esplicare un'azione citotossica: la nefrotossicità è comunque reversibile, dose-dipendente e si manifesta clinicamente con oliguria, albuminuria e iperazotemia.

La n. è uno dei più potenti farmaci bloccanti la trasmissione neuromuscolare: alla base di questo fenomeno tossico, che può portare a morte per paralisi respiratoria in concomitanza a elevati livelli ematici o condizioni facilitanti, come la *myasthenia gravis*, l'ipocalcemia, l'impiego di etere o farmaci curariformi in chirurgia, starebbe una azione complessa a livello della giunzione neuromuscolare con inibizione della liberazione di acetilcolina. Il blocco della trasmissione neuromuscolare da n. è spesso antagonizzato dalla neostigmina e dai sali di calcio.

Prolungate somministrazioni orali di solfato di n. portano frequentemente a una sindrome da malassorbimento alla cui base è stato dimostrato un danno atrofico della mucosa intestinale e una probabile inibizione della lipasi pancreatica: il quadro clinico è caratterizzato da scariche diarroiche e alterato assorbimento di grassi, colesterolo, elettroliti, proteine, glicoso, lattoso, ferro e Vit. B_{12}.

Una complicazione molto rara che può seguire l'uso orale di questo antibiotico è una superinfezione enterocolitica acuta da stafilococco neomicinoresistente.

Un prolungato impiego topico è seguito, nel 5-15% dei casi, da sensibilizzazione al farmaco: reazioni allergiche acute sono però spesso mascherate dal contemporaneo uso di corticosteroidi locali. Il paziente sensibilizzato alla n. può manifestare allergia per tutti gli antibiotici amino-

Digitized by Google

glicosidici somministrati sia localmente che per via sistemica.

Indicazioni cliniche e posologia

Il principale impiego della n. consiste nel trattamento locale di varie infezioni cutanee, oculari e dell'orecchio esterno causate da microrganismi sensibili all'antibiotico: il farmaco viene usato spesso in combinazione con altri antibiotici, come la polimixina B e la bacitracina, allo scopo di evitare le superinfezioni da germi resistenti, in varie preparazioni farmaceutiche come creme, pomate, polveri, soluzioni, spray e colliri. La sua associazione con i corticosteroidi per il trattamento di malattie cutanee allergiche con infezione batterica secondaria spesso può mascherare pericolosamente non solo reazioni di ipersensibilità ma anche i segni clinici di complicanze infettive virali o fungine.

I risultati terapeutici del trattamento topico di ustioni, ferite, ulcerazioni o dermatosi infette con n., da sola o associata, sono riportati in letteratura senza confronto con gruppi di controllo ed è difficile quindi giudicare la reale utilità del suo diffuso impiego: le infezioni poco estese hanno comunque esito nella guarigione mentre lesioni serie e generalizzate richiedono obbligatoriamente anche un trattamento antibiotico per via sistemica.

In passato la n. veniva impiegata per via orale nel trattamento delle gastroenteriti da stipiti sensibili di *Escherichia coli* o *Salmonella*: la maggioranza degli AA. sono oggi concordi nel riconoscere il ruolo minimale o inesistente degli antibiotici dotati di scarsissimo assorbimento intestinale nella terapia di questo tipo di infezioni essendo stata dimostrata la loro scarsa utilità nell'abbreviare la durata della malattia.

Anche nella chemioprofilassi preoperatoria degli interventi chirurgici intestinali la n., somministrata in passato per via orale allo scopo di distruggere la flora batterica, è stata sostituita nei pazienti ad alto rischio di complicanze infettive dall'impiego di antibiotici per via parenterale: è infatti indispensabile che siano raggiunte prima e durante l'intervento a livello tessutale concentrazioni del farmaco necessarie a esplicare un'azione antibatterica.

Una prolungata somministrazione orale giornaliera di 1,5 g di n. è stata impiegata per ridurre la colesterolemia: oltre, comunque, all'inibizione dell'assorbimento intestinale del colesterolo, questo trattamento può portare ad alterazioni della normale flora batterica intestinale e aumenta il rischio di superinfezioni.

Il solfato di n. per via orale viene utilmente usato allo scopo di diminuire l'iperazotemia nei pazienti con encefalopatia da coma epatico in quanto inibisce la crescita dei batteri intestinali producenti azoto.

Nel trattamento del coma epatico, la dose di solfato di n. impiegata nell'adulto varia da 4 a 12 g al giorno per via orale in 4 somministrazioni: il trattamento, che secondo la maggior parte degli AA. non dovrebbe superare i 4 g giornalieri per non provocare diarrea, malassorbimento o superinfezioni, può protrarsi per diverse settimane. Nel neonato e nel prematuro la dose consigliata è compresa fra i 10-50 mg/kg/*die*, ma può essere aumentata nel bambino fino a 100 mg/kg/*die*.

La somministrazione endovenosa, intramuscolare, endopleurica o endoperitoneale della n. deve essere evitata per gli elevati rischi tossici precedentemente segnalati.

Bibliografia

Goodman Gilman A., Goodman C., Gilman A. eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1980, 6 ed., Macmillan, New York.
Neomycin Sulfate USP, in *American Hospital Formulary Service*, 1978, 1,8:12.28.
Orlandi F. *et al.*, *Dig. Dis. Sci.*, 1981, **26**, 498.

TERESITA MAZZEI

NEON

F. *néon*. - I. *neon*. - T. *Neon*. - S. *neon*.

Elemento appartenente al primo grande periodo, gruppo 0 (*gas rari* o *nobili*) del sistema periodico (v. ELEMENTI CHIMICI): simbolo chimico Ne; n. a. 10; p. a. 20,179; $d = 0,8999$ g/l (a 0 °C e 1 atm); d, rispetto all'H, 10,01; allo stato liquido (− 245,9 °C), $d = 1,207$ g/cm³. P. f. — 248,67 °C; p. e. — 245,92 °C (a 760 torr); temperatura critica − 228,7 °C; pressione critica 26,9 atm; d critica 0,484 g/cm³. Valenza 0.

Il Ne ha configurazione elettronica fondamentale completa, $1s^2$, $2s^2$, $2p^6$, con strato esterno di 8 elettroni ($2s^2$, $2p^6$), caratteristico dei *gas rari*, che conferisce a questo elemento, come agli altri dello stesso gruppo, una particolare stabilità e inerzia chimica.

Il Ne che si trova in natura è una miscela di 3 isotopi (^{20}Ne, ^{21}Ne, ^{22}Ne), con percentuale prevalente (90,92%) di ^{20}Ne.

A temperatura e pressione ordinarie si trova allo stato gassoso, è incolore, inodore, insapore. Lo spettro di emissione è caratterizzato da righe rosse e verdi. Il Ne ha una conducibilità elettrica pari a ca. 75 volte quella dell'aria: quando una corrente elettrica attraversa un tubo contenente Ne a bassa pressione gli atomi emettono radiazioni luminose di lunghezza d'onda corrispondente a quella delle loro righe spettrali caratteristiche (*radiazione di risonanza*), con produzione di luce rosso-arancio; aumentando la pressione possono comparire radiazioni di altra lunghezza d'onda e, se è presente un altro gas, le radiazioni caratteristiche di questo (*fluorescenza sensibilizzata*).

Venne scoperto nel 1897 da Ramsay e Travers. Si ottiene dall'aria liquida mediante distillazione frazionata; la sua percentuale nell'aria è dello 0,0018% ± 0,00005 in volume.

Non si conoscono composti naturali od artificiali del Ne con altri elementi noti. Ciò è dovuto alla sua elevata inerzia chimica conseguente alla struttura elettronica completa e quindi all'assenza di orbitali stabili di legame, all'alto potenziale di ionizzazione e alla sua bassa affinità elettronica.

Il fenomeno della fluorescenza (v.), presentata dal Ne sottoposto ad una sufficiente differenza di potenziale, dà ragione delle numerose applicazioni pratiche di tale gas nel campo dell'illuminazione artificiale e della fisica biologica: le *lampade al Ne* sono infatti sorgenti luminose ad alto rendimento, prive di inerzia, particolarmente utili per l'osservazione di corpi in movimento (metodo stroboscopico), per lo studio del potere di fusione oculare di stimoli luminosi frequenti (*flicker fusion frequency*), etc. Ciò si ottiene variando opportunamente la frequenza degli impulsi elettrici portati agli elettrodi immersi nel gas.

Lampade al Ne sono impiegate anche come commutatori negli oscillatori a rilassamento. Il laser (v.) a He-Ne produce un fascio rosso di 632,8 nm.

Le proprietà del Ne sono state studiate, negli ultimi 20 anni, in rapporto alla prevenzione della malattia da decompressione (v. AERONAUTICA MEDICINA; SUBACQUEA MEDICINA). Le caratteristiche fisiche di questo gas, infatti, sono tali da ostacolare la formazione di bolle gassose e il loro aumento di volume nei liquidi e nei tessuti dell'organismo per effetto della decompressione. Ciò dipende dal *coefficiente di permeazione* (rapporto tra coefficiente di solubilità e diffusione del gas nel tessuto adiposo), il quale per il Ne è ca. 1/5 di quello per l'azoto. Anche quando il fenomeno avviene entro i vasi, a parità del grado di soprasaturazione, il Ne formerà inizialmente

bolle di volume ca. 0,9 e raggiungerà una pressione finale pari a 0,3, rispetto all'azoto. Condizioni analoghe sono teoricamente prevedibili per la formazione di bollicine fuori dei vasi, come avviene nelle piccole raccolte nel connettivo lasso periarticolare, per cui il Ne rappresenterebbe il gas inerte preferibile per attenuare notevolmente i fenomeni embolici da decompressione rapida. Scarse sono, però, le dimostrazioni sperimentali, anche per quanto concerne l'eventuale tossicità per esposizioni di lunga durata — che, in effetti, pare non sussista. Limitate ricerche di Young *et al.*, deporrebbero per una qualche azione stimolante del Ne sulla respirazione.

Questo gas, a causa della sua elevata viscosità (311 μP, quasi il doppio di quella dell'N_2) è stato impiegato per la preparazione di miscele gassose di densità uguale a quella dell'aria ma notevolmente più viscose e quindi atte a rendere più sensibili le prove funzionali respiratorie (v. RESPIRATORIO APPARATO) che si fondano sui vari indici di espirazione forzata.

Bibliografia

Glasser O., *Medical Physics*, 1965, Year Book, Chicago.
Hodgman D., *Handbook of Chemistry and Physics*, 1981-82, CRC, Cleveland.
Parker J. F., West Vita R., *Bioastronautics Data Book*, NASA SP-3006, 1973.
Racineux J. L. *et al.*, *J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.*, 1981, **50**, 15.
Roth E. M., *Space-Cabin Atmospheres. Part III: Physiological Factors of Inert Gases*, NASA SP-117, 1967.
Young J. A. *et al.*, *Guthrie Clin. Bull.*, 1963, **33**, 30.

ARISTIDE SCANO

NEONATO

F. *nouveau-né*. - I. *newborn*. - T. *Neugeborener*. - S. *recièn nacido; neonato*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Alimentazione del neonato	NEONATO; ALLATTAMENTO (I, 1263); BAMBINO (II, 1888)
Anatomia, peculiarità	NEONATO; v. anche: BAMBINO (II, 1854); LATTANTE (VIII, 1145)
Anemie del neonato	NEONATO; ANEMIE (I, 1810); EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO (V, 1453)
Asfissia neonatale	NEONATO
Assistenza al neonato	NEONATO; PERINATALE PATOLOGIA
Cefaloematoma	CEFALOEMATOMA (III, 1300); CRANIO (IV, 1369); NEONATO
Circolazione fetale	NEONATO; FETOPLACENTARE CIRCOLAZIONE (VI, 1542)
Convulsioni del neonato	CONVULSIONI, *le convulsioni nel neonato* (IV, 1036)
Crisi genitale del neonato	NEONATO
Emoglobinopatie	EMOGLOBINOPATIE (V, 1412)
Emorragie del neonato	NEONATO
Enterocolite necrotizzante del neonato	NEONATO
Eritroblastosi fetoneonatale	EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO (V, 1453); GRAVIDANZA (VII, 895)
Età gestazionale	NEONATO
Exsanguinotrasfusione	NEONATO; EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO (V, 1453); TRASFUSIONE
Fisiologia, peculiarità	NEONATO; v. anche: BAMBINO (II, 1854); LATTANTE (VIII, 1145)
Fototerapia	NEONATO
Idrocefalo	IDROCEFALO (VII, 1196)
Idrope neonatale	EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO (V, 1453)
Immaturità	PREMATURITÀ
Incannulamento dei vasi ombelicali	NEONATO
Infezioni del neonato	NEONATO
Infezioni prenatali	GRAVIDANZA, *embriofetopatie di origine infettiva* (VII, 903); NEONATO
Ipoglicemia del neonato	GRAVIDANZA (VII, 821)
Itteri del neonato	NEONATO; ITTERI FAMILIARI CRONICI ANEMOLITICI (VIII, 809); v. anche: ITTERO (VIII, 823)
Lesioni ostetriche del neonato	NEONATO
Malattia delle membrane ialine polmonari	NEONATO
Malattia emolitica del neonato	EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO (V, 1453); GRAVIDANZA (VII, 895)
Malattie emorragiche del neonato	NEONATO
Malformazioni del neonato	CARDIOCHIRURGIA (III, 807); CUORE, *malformazioni congenite del cuore e dei grossi vasi* (IV, 1712); EMBRIOFETOPATIA (V, 1190); EMBRIOPATIE E FETOPATIE (V, 1275); ENCEFALOPATIE FETALI E INFANTILI (V, 1774); FACOMATOSI (VI, 635); GRAVIDANZA, *embriofetopatie e gravidanza* (VII, 898); MALFORMAZIONI (IX, 189); MENINGOCELE (IX, 902); NERVOSO SISTEMA, *malformazioni*; SPINA BIFIDA
Meconio	MECONIO (IX, 543); FETO (VI, 1528); NEONATO
Mortalità perinatale	NEONATO; PERINATALE PATOLOGIA
Neonati di madri tossicodipendenti	TOSSICOMANIE; GRAVIDANZA (VII, 918)
Neonato ad alto rischio	PREMATURITÀ; NEONATO
Paralisi ostetriche del neonato	NEONATO
Patologia perinatale	PERINATALE PATOLOGIA
Penfigo del neonato	PENFIGO DEI NEONATI
Postmaturità	POSTMATURITÀ
Prematurità	PREMATURITÀ
Procedure diagnostiche	NEONATO
Procedure terapeutiche	NEONATO
Punteggio di Apgar	NEONATO
Rianimazione del neonato	RIANIMAZIONE; PERINATALE PATOLOGIA
Screening perinatale	PERINATALE PATOLOGIA
Semeiotica	NEONATO
Sepsi del neonato	NEONATO
Sindrome da aspirazione di meconio	NEONATO
Sindrome di Wilson-Mikity	NEONATO
Sindromi respiratorie del neonato	NEONATO

Digitized by Google

SOMMARIO GENERALE

PREMESSE DI ANATOMIA E FISIOLOGIA

SOMMARIO

Definizioni e generalità

Definizioni

Si definisce *neonato* il bambino (v.) dal momento della nascita alla fine delle prime 4 settimane di vita. La 1ª settimana viene denominata *periodo neonatale precoce* e le 3 settimane successive *periodo neonatale tardivo*: tale distinzione è giustificata in quanto la 1ª settimana rappresenta il periodo critico di adattamento alla vita extrauterina, in cui il n. risente maggiormente dei fattori prenatali, *intra* e *post partum*, ed è suscettibile di una morbosità e di una mortalità più elevate.

Classificazione dei neonati

La classificazione dei n. viene fatta, nella pratica corrente, in base al peso alla nascita e all'età gestazionale [EG], utilizzando apposite griglie standard di crescita intrauterina. Le più usate sono quelle di Lubchenco che esistono anche per la valutazione della lunghezza e della circonferenza cranica (fig. 1). In base al peso e all'EG i n. possono essere classificati in 3 gruppi, ciascuno dei quali, a sua volta, è divisibile in 3 categorie.

1) *Neonati pretermine* (fino alla XXXVII settimana di gestazione, secondo quanto stabilito dall'OMS), un tempo definiti anche *prematuri*, che a loro volta possono essere:

a) di peso appropriato per l'EG, cioè compreso tra il 10° e il 90° percentile in base alle griglie di accrescimento: questi soggetti vengono chiamati anche *immaturi veri*;

b) di peso basso per l'EG, cioè inferiore al 10° percentile: sono detti anche *dismaturi pretermine*;

c) di peso elevato per l'EG, cioè superiore al 90° percentile: definiti *macrosomi pretermine*.

2) *Neonati a termine* (dalla XXXVIII alla XLII settimana di gestazione). Rappresentano l'80% dei n. e possono a loro volta essere:

a) di peso appropriato per l'EG;

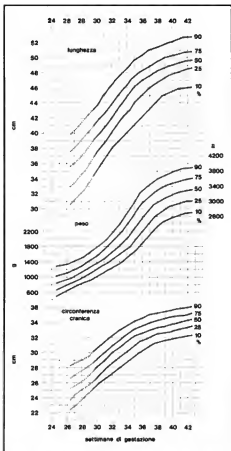



Fig. 1. Curve di accrescimento intrauterino, relative a lunghezza occipitosacrale, peso corporeo e circonferenza cranica, valide per entrambi i sessi.

b) di peso basso per l'EG (*dismaturi a termine*);

c) di peso elevato per l'EG (*macrosomi a termine*).

3) *Neonati postermine* (oltre la XLII settimana di gestazione), definiti una volta *postmaturi*, i quali possono essere:

a) di peso appropriato per l'EG;

b) di peso basso per l'EG (*dismaturi postermine*);

c) di peso elevato per l'EG (*macrosomi postermine*).

Nella pratica corrente, si definisce *n. di basso peso* il bambino al disotto di 2501 g, indipendentemente dalla valutazione dell'EG, e *n. di peso molto basso* quello di peso inferiore a 1500 g. Si definisce *dismaturo* il n. con ritardo di accrescimento intrauterino, che presenta, cioè, un peso basso rispetto all'EG: questi n. vengono denominati anche *piccoli per l'EG* o *leggeri per l'EG*.

Digitized by Google

TAB. I. PRINCIPALI CARATTERI FISICI IMPIEGATI PER LA VALUTAZIONE DELL'ETÀ GESTAZIONALE NELLE PRIME ORE DI VITA
(da C. H. Kempe, M. K. Silver, D. O'Brien, *Current Pediatric Diagnosis and Treatment*, 1974, Lange, Los Altos, modificata)

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">Caratteri fisici</th><th colspan="24">Settimane di gestazione</th></tr>
<tr><th>24</th><th>25</th><th>26</th><th>27</th><th>28</th><th>29</th><th>30</th><th>31</th><th>32</th><th>33</th><th>34</th><th>35</th><th>36</th><th>37</th><th>38</th><th>39</th><th>40</th><th>41</th><th>42</th><th>43</th><th>44</th><th>45</th><th>46</th><th>47</th></tr>
<tr><td colspan="2">vernice caseosa</td><td colspan="14">presente in uno strato spesso che copre tutto il corpo</td><td colspan="2">presente sul cuoio capelluto e sul dorso</td><td colspan="2">scarsa</td><td colspan="6">assente</td></tr>
<tr><td colspan="2">areola e ghiandola mammaria</td><td colspan="12">areola e capezzolo visibili; ghiandola mammaria non palpabile</td><td colspan="2">ghiandola di 1-2 mm</td><td colspan="1">ghiandola di 3-5 mm</td><td colspan="5">ghiandola di 7-10 mm</td><td colspan="4">ghiandola di 10-12 mm</td></tr>
<tr><td colspan="2">forma dell'orecchio</td><td colspan="8">piatto e scarsamente incurvato</td><td colspan="4">incurvatura superiore</td><td colspan="4">incurvato per 2/3</td><td colspan="8">incurvatura ben definita</td></tr>
<tr><td colspan="2">consistenza della cartilagine auricolare</td><td colspan="8">padiglione molle facilmente piegabile; non ritorna al suo posto</td><td colspan="4">padiglione molle; ritorna al suo posto lentamente</td><td colspan="4">padiglione molle; ritorna al suo posto rapidamente</td><td colspan="8">padiglione elastico; rimane staccato dal capo</td></tr>
<tr><td colspan="2">solchi plantari</td><td colspan="8">pianta liscia, senza solchi</td><td colspan="3">1-2 solchi anteriori</td><td colspan="1">2-3 solchi anteriori</td><td colspan="2">solchi sui 2/3 anteriori della pianta</td><td colspan="4">solchi anche sul calcagno</td><td colspan="6">solchi profondi su tutta la pianta</td></tr>
<tr><td colspan="2">pelle</td><td colspan="8">sottile, translucida, di colorito acceso, edematosa; vene visibili sull'addome</td><td colspan="4">liscia, più spessa, non edematosa</td><td colspan="4">rosea; pochi vasi visibili</td><td colspan="2">roseo-pallida, modicamente desquamante</td><td colspan="6">spessa, pallida, estesamente desquamante</td></tr>
<tr><td colspan="2">lanugine</td><td colspan="9">presente su tutto il corpo</td><td colspan="5">assente dal volto</td><td colspan="4">presente solo sulle estremità</td><td colspan="6">assente</td></tr>
<tr><td rowspan="2">genitali</td><td>♂</td><td colspan="4">testicoli non palpabili; scroto liscio</td><td colspan="8">testicoli nel canale inguinale; rare pliche scrotali</td><td colspan="4">testicoli nella parte superiore dello scroto; pliche scrotali anteriori</td><td colspan="8">testicoli completamente discesi; pliche su tutto lo scroto</td></tr>
<tr><td>♀</td><td colspan="12">grandi labbra ampiamente separate, piccole; clitoride prominente</td><td colspan="4">aumento di dimensioni delle grandi labbra, fin quasi a coprire il clitoride</td><td colspan="8">piccole labbra e clitoride coperti dalle grandi labbra</td></tr>
<tr><td colspan="2">cranio</td><td colspan="4">ossa molli</td><td colspan="10">ossa molli in prossimità di suture e fontanelle, facilmente spostabili</td><td colspan="4">ossa più salde</td><td colspan="6">ossa non spostabili</td></tr>
</table>

Valutazione dell'età gestazionale

La *valutazione ostetrica* dell'EG si basa sulla data dell'ultima mestruazione (numero di settimane comprese tra il 1° giorno dell'ultima mestruazione e il momento della nascita, calcolate per difetto). Tale criterio non è sempre attendibile, o per errori materni, o per emorragie all'inizio della gravidanza che possono simulare una mestruazione; l'uso di farmaci contraccettivi, inoltre, può alterare il cielo ovulatorio. Ulteriori dati relativi all'EG si possono ottenere mediante ecografia fetale o analisi del liquido amniotico.

La *valutazione pediatrica* dell'EG si basa su alcune caratteristiche fisiche e sull'esame neurologico del n. Le caratteristiche fisiche sono valutabili fin dalla nascita (tab. 1); l'esame neurologico fornisce, già dalla 1ª ora di vita, alcuni dati, quali la postura a riposo e l'atteggiamento degli arti dopo rapida manovra di estensione, ma la valutazione globale deve essere rimandata di 24 h. Dubowitz e Goldberg hanno elaborato un metodo per la valutazione dell'EG che consiste nell'assegnare un punteggio da 0 a 5 alle caratteristiche fisiche e neurologiche del n. Tale esame richiede ca. 10 min e dà risultati abbastanza precisi, con un margine d'errore compreso entro 2 settimane; esso, comunque, presuppone l'integrità neurologica del n. e quindi l'assenza di una patologia del parto o del periodo immediatamente successivo.

Mortalità e morbosità neonatali

La *mortalità neonatale* è indicata dal numero di bambini morti nelle prime 4 settimane di vita (28 giorni) su 1000 nati vivi. Essa può essere suddivisa in: *mortalità neonatale precoce* (numero di morti nella 1ª settimana di vita su 1000 nati vivi) e in *mortalità neonatale tardiva* (numero di morti dalla 2ª alla 4ª settimana di vita su 1000 nati vivi).

La *mortalità perinatale* corrisponde alla somma della *mortalità fetale tardiva*, cioè del numero di morti, dopo la XXIV settimana di gestazione, su 1000 nascite (nati vivi + nati morti) e della mortalità neonatale precoce.

La mortalità neonatale, e in particolare quella perinatale, rappresentano una quota importante della mortalità infantile e sono tanto più elevate quanto maggiore è la quota di popolazione in cattive condizioni socioeconomiche.

L'indice di mortalità neonatale varia in base al peso e all'EG, ed è massimo nei soggetti di EG molto bassa e/o di peso molto basso: esso diminuisce con l'aumentare sia della maturità che del peso ed è minimo nei nati con peso attorno al 50° percentile e in quelli con EG compresa tra le 38 e le 42 settimane.

La *morbosità neonatale* segue lo stesso andamento della mortalità ed è minima nel n. a termine, di peso appropriato per l'EG. È causa, non solo di mortalità, ma di esiti a distanza, spesso gravi e permanenti.

Peculiarità di anatomia e fisiologia del neonato

Caratteri somatici generali

Il n. a termine di peso normale per l'EG presenta proporzioni corporee del tutto peculiari, molto differenti da quelle dell'adulto, alle quali arriverà attraverso mutamenti graduali di forma nel corso dell'accrescimento. Il capo e il tronco sono notevolmente sviluppati rispetto agli arti, specie gli inferiori, che rappresentano solo 1/3 della lunghezza totale; il collo è corto. Il peso medio (variabile in base a fattori genetici, razziali, geografici, e in aumento col miglioramento delle condizioni socioeconomiche) è di 3350 g, inferiore di ca. 100 g nelle femmine. La lunghezza media è di 50 cm; la circonferenza cranica media è di 34 cm, uguale alla statura a sedere (lunghezza occipitosacrale). La circonferenza toracica è di 1-2 cm inferiore alla circonferenza cranica. L'ombelico si trova al disotto di una linea retta orizzontale che interseca a metà la lunghezza vertice-tallone.

Tegumenti

La cute del n., di colorito roseo-rossastro alla nascita (cute rubeosica o eritrosica), nei primi giorni di vita diventa gradualmente rosa-pallido. Nelle prime ore le mani e i piedi hanno un colorito violaceo, talora marezzato, specie in ambiente freddo. Al momento della nascita, la cute è ricoperta da una sostanza bianco-grigiastra, untuosa (vernice caseosa; fig. 2) che, se non asportata col bagno, si dissecca rapidamente in una fine pellicola che si stacca alla fine del 1° giorno. Spesso sulla cute delle estremità è presente una fine peluria. Nelle prime settimane di vita si osserva una desquamazione più o meno abbondante. Macchie teleangettasiche alle palpebre (fig. 3), alla glabella e alla nuca si osservano spesso: scompaiono o si attenuano entro il 1° anno e non hanno significato patologico. Più rare, ed egualmente innocue, sono le cosiddette «macchie mongoliche» o «macchie blu», di solito in regione sacrale, dovute a cellule connettivali ricche di pigmento melanico. A carico del volto, specie su naso e fronte, si può osservare il cosiddetto milio del n. (v. MILIUM), disseminazione di puntini giallastri dovuti a iperdistensione delle ghiandole sebacee. Talora l'ingorgo sebaceo e l'ipercheratosi, per azione degli or-

Fig. 2. Vernice caseosa che ricopre diffusamente la cute del n. (Osservazione N. O'Doherty).

Digitized by Google

Fig. 3. Teleangectasie palpebrali del n. (*Osservazione Colarizi*).

moni placentari, portano alla formazione di una vera acne.

Tra la fine della 2ª giornata di vita e la 3ª giornata, il 20-50% dei n. comincia a presentare una colorazione giallastra della cute e delle sclere: si tratta dell'*ittero fisiologico del neonato* (v. sotto: *itteri e anemie*), che è caratterizzato da: 1) bilirubinemia totale massima minore di 12 mg/100 ml; 2) incremento giornaliero della bilirubinemia minore di 5 mg/100 ml; 3) bilirubinemia diretta pari a 1-2 mg/100 ml; 4) regressione entro la 1ª settimana di vita.

Nella patogenesi dell'ittero fisiologico del n. intervengono diversi fattori: *a*) grande volume eritrocitario circolante per unità di peso; *b*) ridotta durata di vita degli eritrociti; *c*) maggior produzione di eme non eritrocitario; *d*) più elevata attività di base della emeossigenasi; *e*) minor captazione epatica della bilirubina; *f*) deficit epatocellulare di UDPG-deidrogenasi e di glicuroniltransferasi; *g*) ridotta escrezione epatica della bilirubina coniugata; *h*) maggior riassorbimento del pigmento attraverso il circolo enteroepatico.

Lo sviluppo dei capelli è molto variabile; le unghie sono sviluppate fino all'estremità della falangetta, ma le variazioni in lunghezza e spessore sono notevoli.

Capo

Il capo del n. è voluminoso, con fronte ampia e faccia poco sviluppata, mandibola piccola e labbra grosse (in rapporto al notevole sviluppo dei muscoli labiali). La lingua è breve, con impianto largo.

Alla nascita si osserva una tumefazione dei tessuti molli che interessa la parte che prima si è presentata nel tratto genitale (tumore da parto o *caput succedaneum*): essa scompare nei primi 2 giorni di vita ed è considerata fisiologica. Spostamenti ossei, che sono conseguenza del parto e che regrediscono entro i primi 2 giorni, si osservano frequentemente: si tratta, in genere, di accavallamento dei parietali sul frontale e sull'occipitale, che porta a una riduzione della fontanella anteriore; quest'ultima è sempre aperta nel n. normale, e presenta dimensioni variabili. Le suture sono pervie e le fontanelle posteriori si apprezzano come un avvallamento.

Nel 1° giorno gli occhi sono per lo più chiusi e si aprono fugacemente: frequente è l'edema palpebrale e talora si notano piccole soffusioni emorragiche congiuntivali, conseguenti al parto. La coordinazione dei movimenti palpebrali e dei bulbi oculari è imperfetta e si può saltuariamente osservare un lieve strabismo. Il dotto lacrimale, alla nascita, è chiuso e il n. può presentare modesta lacrimazione.

Apparato respiratorio

Le narici sono strette, la glottide alta, l'anello cricoideo stretto, la trachea corta e ampia, le corde vocali orizzontalizzate.

Il torace è di tipo cilindrico-conico, con coste a decorso orizzontale. I muscoli intercostali sono poco sviluppati. Alla nascita sono presenti 17 segmenti bronchiali (contro i 23 dell'adulto). Il riflesso della tosse è scarso, il respiro prevalentemente diaframmatico, con escursioni dall'alto in basso: i polmoni tendono a scivolare all'indietro per compressione sul diaframma da parte degli organi addominali.

Il primo atto respiratorio si verifica di regola dopo un periodo di apnea variabile da 20 a 40 sec. L'inizio della respirazione avviene per stimolazione dei centri respiratori mediante impulsi trasmessi per via nervosa dai recettori periferici. Alla nascita l'eccitabilità dei neuroni respiratori è aumentata, probabilmente per la varietà di nuovi impulsi sensori provenienti dalla periferia e afferenti alla sostanza reticolare. Per l'inizio della respirazione la stimolazione termica sembra di maggiore importanza rispetto agli stimoli tattili, visivi e uditivi; modificazioni chimiche (pH e pCO_2) e pressorie svolgono pure un ruolo importante. L'introduzione di aria è favorita dalla spremitura dei polmoni nel canale del parto e dalla riespansione elastica della parete toracica alla sua uscita. La pressione negativa intratoracica durante il primo respiro varia da 20 a 70 cmH_2O e determina l'introduzione di 20-80 ml di aria. Il primo atto respiratorio è seguito da un pianto dovuto a espirazione con glottide parzialmente chiusa, che crea una pressione intratoracica positiva fino a 40 cmH_2O.

La frequenza respiratoria è assai variabile nei primi giorni di vita: gli atti respiratori, irregolari per ritmo e ampiezza, sono in media 45/min (da 20 a 50) con tendenza, nel sonno, a un respiro di Cheyne-Stokes. Normalmente, alla nascita si riscontra una certa quantità di liquido amniotico, con tracce di vernice caseosa e di squame epiteliali, nella faringe, nelle vie aeree superiori e, in piccola quantità, anche negli alveoli, dai quali viene riassorbito per via linfatica.

Apparato cardiocircolatorio e sangue

Con il primo respiro i polmoni si espandono e le resistenze del letto vascolare polmonare diminuiscono, mentre, dopo la legatura del cordone ombelicale, si verifica un aumento delle resistenze vascolari sistemiche e della pressione atriale sinistra. Quando la pressione dell'atrio sinistro supera quella dell'atrio destro, il forame ovale si chiude; quando la pressione arteriosa sistemica supera la pressione arteriosa polmonare il flusso attraverso il dotto arterioso di Botallo si inverte (da destro-sinistro diviene sinistro-destro), aumentando il flusso polmonare. Queste modificazioni determinano la trasformazione della circolazione fetale in circolazione di tipo adulto, fenomeno che avviene gradualmente nelle prime ore di vita. La chiusura

Digitized by Google

TAB. II. VALORI MEDI DEI PRINCIPALI COMPONENTI DEL SANGUE IN EPOCA NEONATALE (NEONATI A TERMINE)

	1° giorno	2° giorno	7° giorno	20° giorno
Emoglobina (g/100 ml)	18,4	17,8	17,0	15,9
Ematocrito	58	55	54	46
Reticolociti / 100 emazie	3-7	1-3	0,2-1	0,2-1
Eritroblasti/mm³	200	0-5	0	0
Globuli bianchi/mm³	18.000	—	12.200	—
Neutrofili	11.000	—	5500	—
Eosinofili	400	—	500	—
Basofili	100	—	50	—
Linfociti	5500	—	5500	—
Monociti	1050	—	1100	—
Piastrine/mm³	250.000	—	—	—

funzionale del dotto di Botallo si verifica per stimoli sia pressori che biochimici: la chiusura anatomica definitiva avviene dopo alcune settimane. L'ossigenazione postnatale del sangue arterioso aumenta rapidamente nella prima mezz'ora di vita, e di regola dopo 3 h la saturazione arteriosa è quasi uguale a quella dell'adulto.

Il cuore è relativamente grande alla nascita, con prevalenza delle sezioni destre: con l'aumento di pressione nel grande circolo si osserva, dopo la nascita, un progressivo sviluppo del ventricolo sinistro, soprattutto come spessore delle pareti muscolari. I toni cardiaci del n. hanno un ritmo pendolare: la frequenza cardiaca varia da 120 a 140 battiti/min, con ampie oscillazioni (90-180/min): soffi di intensità 1-2/6 alla punta nel primo giorno di vita possono non avere significato patologico.

La pressione arteriosa (variabile in base al peso e all'EG) aumenta dalla nascita in poi, da valori medi di 70/40 mmHg fino a 90/50 mmHg intorno al 10° giorno di vita.

Il volume del sangue alla nascita è molto variabile, a seconda del momento in cui è avvenuto il taglio del cordone ombelicale: in media corrisponde a 1/10 del peso corporeo. La relativa ipossia del feto costituisce uno stimolo emopoietico a cui conseguono poliglobulia ed elevata concentrazione emoglobinica. I valori medi dei vari componenti del sangue alla nascita sono indicati nella tab. II. Durante i primi giorni si osserva una graduale diminuzione dei globuli rossi, degli eritroblasti e dei reticolociti. L'emoglobina fetale si riduce progressivamente, fino a valori del 3-20% a 4 mesi di vita. Il tempo di protrombina aumenta nei primi giorni e si abbassa a valori di 18-19 sec verso la fine della 1ª settimana.

Addome e cordone ombelicale

L'addome del n. è notevolmente espanso, in dipendenza di vari fattori: debolezza della parete muscolare, frequente diastasi dei muscoli retti, sviluppo cospicuo dei visceri addominali e notevole meteorismo. Il fegato è voluminoso (il suo peso in relazione al peso corporeo è il doppio di quello dell'adulto); il lobo sinistro è più sviluppato; la struttura lobulare è assente; la cistifellea è piccola, la secrezione biliare scarsa. L'attività eritropoietica del fegato che si verifica nella vita fetale cessa entro i primi 5 giorni di vita.

Il cordone ombelicale, che ha un diametro di ca. 12 mm, è rivestito dall'amnios e contiene, oltre ai residui embrionali dell'allantoide e del dotto onfalomesenterico, la vena e le due arterie ombelicali, separate e circondate dalla gelatina di Wharton (costituita da sostanza mucoide e da tessuto mesenchimale). Alla nascita il moncone ombelicale ha un colorito bianco-azzurrognolo lucente (fig. 4): per mancanza dei vasi nutritizi subisce un graduale processo di mummificazione (fig. 5). I vasi ombelicali si contraggono e successivamente, in ca. 3 settimane, si obliterano totalmente, trasformandosi in cordoni fibrosi: le arterie nei legamenti ombelicali laterali, la vena nel legamento rotondo ed il suo tratto terminale (dotto di Aranzio) nel legamento venoso. Verso la fine della 1ª settimana di vita il tralcio ombelicale cade, lasciando una piccola superficie granulante che viene ricoperta dalla pelle. La progressiva retrazione dei vasi trombizzati determina la fossetta ombelicale.

Fig. 4. Aspetto del cordone ombelicale poco dopo la nascita. (*Osservazione Colarizi*).

Fig. 5. Cordone ombelicale mummificato. (*Osservazione Colarizi*).

Digitized by Google

Apparato urinario

Durante la vita fetale l'equilibrio idroelettrolitico è regolato dalla placenta. L'interruzione del flusso placentare porta a un aumento rapido del flusso renale; tuttavia la funzionalità renale del n. presenta alcuni limiti, tra cui: 1) scarsa funzionalità dei glomeruli; 2) distribuzione alterata del flusso ematico; 3) immaturità enzimatica; 4) difetto di concentrazione.

La normalizzazione della funzione renale avviene tra la 2ª e la 4ª settimana di vita. L'emissione di urina, che varia nel 1° giorno da 0 a 60 ml, raggiunge, a 2 settimane di vita, valori di 250-400 ml/*die*. Il peso specifico varia da 1006 a 1020: scarsa è l'eliminazione di sodio, cloro e fosfati. Una lieve albuminuria, tra il 2° e il 5° giorno, è fisiologica, come pure lo è un'ematuria microscopica. Il colorito rossastro delle urine, che si osserva di frequente, dipende da un'abbondante eliminazione di ac. urico e di urati.

Meconio

Nell'intestino del n. è contenuto il meconio (v.), sostanza di colorito bruno-verdastro, densa, costituita da lanugine, cellule epiteliali deglutite durante la vita fetale, grassi, bile e succhi intestinali. L'emissione del meconio inizia nelle prime 24 h, e si continua nei primi 2-3 giorni.

Organi genitali e mammelle

Nel maschio si osservano notevoli variazioni delle dimensioni del pene e dello scroto: i testicoli sono per lo più in sede inguinale o scrotale. È frequente un lieve edema dello scroto e un idrocele uni- o bilaterale (fig. 6) che scompare, di regola, nelle prime settimane. Il prepuzio ricopre tutto il glande, al quale aderisce in modo da non consentire di scoprire il meato urinario. La prostata può presentare iperplasia a focolaio dell'epitelio ghiandolare (probabilmente da causa ormonale).

I genitali esterni femminili sono caratterizzati da un notevole sviluppo delle piccole labbra e del clitoride. Nella prima settimana è presente una secrezione vaginale gelatinosa, bianco-grigiastra, che in alcuni casi, verso la fine della 1ª settimana, diventa emorragica (*mestruazione della n.* o *crisi genitale*). L'utero è congesto, l'epitelio vaginale pluristratificato; le ovaie dimostrano talora un certo grado di maturazione follicolare con luteinizzazione. Tali fenomeni sono probabilmente in rapporto al passaggio di ormoni materni nel feto attraverso la placenta. Significato analogo ha la tumefazione delle mammelle (fig. 7) che può osservarsi in n. di ambo i sessi: anche se cospicua, essa regredisce spontaneamente nelle prime settimane di vita.

Temperatura corporea

Alla nascita, la temperatura del n. è uguale a quella della madre: dopo la nascita il calore viene disperso nell'ambiente attraverso i meccanismi di convezione, conduzione, evaporazione e irraggiamento. La quantità di energia termica dispersa dipende dalla temperatura dell'aria ambientale, dalle correnti d'aria, dalla temperatura delle superfici radianti circostanti, dall'umidità relativa, dalla temperatura e dalla conduttività termica degli oggetti in contatto col n. La temperatura corporea del n. subito dopo la nascita può cadere di 2-3 °C: la caduta è minima in ambiente termico neutro e la risalita fino a 36,2-37,2 °C avviene dopo ca. 6-8 h. La termoregolazione (v.), specie nel 1° giorno di vita, è difettosa, per insufficienza dei meccanismi chimici e fisici di conservazione e soprattutto di produzione del calore.

Fig. 6. Idrocele bilaterale del n. (*Osservazione Colarizi*).

Fig. 7. Tumefazione mammaria del n. (*Osservazione Colarizi*).

Calo ponderale

Il raffreddamento, l'ipoalimentazione e la perdita d'acqua attraverso la *perspiratio* e gli escreti determinano, nei primi 3-4 giorni di vita, un calo ponderale che, nel n. a termine, si aggira tra il 5 e il 10% del peso corporeo. Tra il 7° e il 10° giorno di vita il n. in buone condizioni di salute e di nutrizione riacquista il peso che aveva alla nascita.

Sistema nervoso

Alla nascita il sistema nervoso non è del tutto sviluppato: solo la sua morfologia è pressoché definitiva. La formazione e la disposizione dei neuroni sono quasi complete; la moltiplicazione delle cellule gliali si continua nel 1° anno di vita. La mielinizzazione si continua fino all'età adulta, ma aumenta velocemente dopo la nascita, nei primi mesi. L'organizzazione del sistema nervoso si con-

Digitized by Google

tinua nei primi anni di vita attraverso un progressivo arricchimento dei dendriti e dei plessi assonali, associato a comparsa delle connessioni sinaptiche e allo sviluppo delle neurofibrille.

V. anche: BAMBINO (II, 1854); LATTANTE (VIII, 1145).

Bibliografia

Avery G. B., *Neonatology*, 1976, Lippincott, Philadelphia.
Behrman R. E., *The Newborn Infant*, in Vaughan V. C., McKay R. J., Behrman R. E. eds., *Nelson Textbook of Pediatrics*, 1979, Saunders, Philadelphia.

PATRIZIA COLARIZI E GIOVANNI BUCCI

ELEMENTI DI SEMEIOTICA, PROCEDURE DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE

SOMMARIO

Semeiotica del neonato

Il primo esame obiettivo dettagliato e sistematico deve essere fatto subito dopo la nascita, per accertare lo stato di benessere, la presenza di eventuali anomalie congenite e traumi da parto e per stabilire, mediante la misurazione di determinati parametri, un punto di partenza per le osservazioni successive.

Misurazioni

Le principali misurazioni riguardano il peso, la lunghezza, occipitosacrale, la circonferenza cranica occipitofrontale e la circonferenza toracica. Esistono in commercio statimetri atti a misurare la lunghezza e appositi centimetri curvilinei, metallici o di stoffa, per valutare la circonferenza cranica. Quest'ultima dovrebbe essere misurata in 3ª giornata di vita, dopo la regressione del tumore da parto.

Ispezione

È molto importante far precedere qualsiasi manipolazione, che nel n. determina spesso pianto e stato di agitazione, all'osservazione del colorito, della postura, dell'attività spontanea, della frequenza respiratoria e del comportamento in generale. Il n. sano in posizione supina presenta parziale flessione delle braccia e delle gambe: la testa tende a essere rivolta da un lato. I movimenti sono più evidenti al viso e agli arti. L'esame del capo riguarda la forma, la grandezza e la simmetria; l'ispezione del viso comprende la posizione delle rime palpebrali, la grandezza e la distanza dei globi oculari e i movimenti oculari, la conformazione e l'impianto delle orecchie, lo sviluppo della mandibola; l'esame della bocca riguarda, oltre le labbra, anche la grandezza e la posizione della lingua e la conformazione del palato. L'espressione del volto è di grande utilità nello stabilire lo stato di salute generale del n.

L'ispezione del torace, oltre alla posizione e alla conformazione dei capezzoli e delle mammelle, deve tener conto dell'espansione e della simmetria della gabbia toracica, del tipo di respiro e della frequenza respiratoria: quest'ultima va calcolata nell'arco di almeno 1 min.

L'ispezione dell'addome serve a valutarne il grado di prominenza rispetto al torace, l'eventuale distensione e la peristalsi. Il moncone ombelicale va esaminato alla nascita e seguito nel suo processo di mummificazione fino alla caduta. Importante è l'esame dei genitali esterni per l'identificazione del sesso e della posizione del meato uretrale. L'ispezione in posizione prona deve mettere in rilievo la simmetria della colonna, la conformazione e la pervietà dell'ano.

L'esame degli arti va completato dall'osservazione dei dermatoglifi plantari e palmari.

Percussione

La percussione non ha molto valore nel n. e deve essere eseguita con mano molto leggera; l'aia cardiaca è di difficile delimitazione.

Palpazione

L'esame del capo va completato con la palpazione delle fontanelle e delle suture. L'itto della punta è difficilmente localizzabile. Il fegato è normalmente palpabile fino a 2 cm dall'arco e il suo lobo sinistro può essere scambiato per la milza; il polo inferiore della milza è spesso palpabile durante l'inspirazione, senza che tale eventualità indichi un processo patologico. Nei primi giorni di vita i reni possono essere palpati anche in condizioni di normalità. Il polso femorale va rilevato e paragonato a quello radiale: quest'ultimo è difficile da percepire. La palpazione dei testicoli e la valutazione della possibilità di portarli nello scroto deve sempre completare l'esame dei genitali esterni. La palpazione delle anche e la manovra dello scatto, effettuata per porne in rilievo l'eventuale lussazione (*segno di Ortolani*), sono state abbandonate negli ultimi anni e sostituite dall'esame radiografico.

Ascoltazione

Il fonendoscopio impiegato in neonatologia deve avere una campana piccola (20-30 mm di diametro) per permettere un contatto completo con la parete toracica. L'ascoltazione del torace va eseguita con molta pazienza, sia in situazione di tranquillità che durante il pianto, in cui le profonde inspirazioni permettono una valutazione migliore della penetrazione dell'aria nei polmoni. Nei primi 2-3 giorni di vita possono ascoltarsi fini crepitii, denominati *rantoli da spiegamento*, da considerarsi normali se non accompagnati a disturbi respiratori. La localizzazione precisa dei rumori patologici è difficile e va sempre completata dall'indagine radiografica.

L'ascoltazione cardiaca richiede esperienza: la presenza di soffi non indica, di per sé, un'anomalia di conformazione del cuore; d'altro canto, la mancanza di soffi può essere compatibile con una cardiopatia congenita. La semeiotica cardiaca va sempre completata, nei casi dubbi, con l'esame radiografico, l'ECG, l'ecografia e, eventualmente, il cateterismo.

L'ascoltazione del pianto del n. (flebile, stridulo, afono) e il rilevamento di gemito espiratorio, possono già fornire dei dati su particolari condizioni patologiche.

Semeiotica neurologica

L'esame neurologico del n. comprende la valutazione della postura, della motilità attiva e passiva e del tono

Digitized by Google

muscolare, la risposta agli stimoli e l'esame dei riflessi primari.

In posizione sia supina che prona la postura è in flessione, con arti superiori addotti e flessi nelle articolazioni del gomito, del polso e delle dita, e arti inferiori flessi nelle articolazioni delle anche, delle ginocchia e delle caviglie. In sospensione ventrale il n. normale mantiene gli arti e la colonna flessi e può presentare una momentanea estensione del collo. L'ipertono in flessione degli arti si valuta, oltre che all'osservazione della postura, dalla maggior resistenza provocata dai tentativi di estensione rispetto a quelli di flessione: esso contrasta con l'ipotonia del collo e del tronco. La presenza sporadica di tremori o cloni delle estremità in 1ª giornata di vita può non avere significato patologico. Il n. è in grado di fissare un oggetto, ad es. un viso o una pallina rossa per uno spostamento di ca. 60°, alla distanza di ca. 20 cm. I riflessi congiuntivali e corneali sono pronti, quelli pupillari alla luce presenti, ma facilmente esauribili. Il fenomeno degli «occhi di bambola» (rotazione degli occhi verso il lato opposto a quello in cui viene ruotato il capo) è normalmente presente durante lo stato di veglia.

L'udito va esaminato nel n. sveglio provocando, a ca. 10-20 cm dall'orecchio, un suono di timbro basso: il bambino reagisce con una variazione dell'atteggiamento, col riflesso di Moro (v. sotto) o col pianto.

Nel pianto possono essere presenti fascicolazioni grossolane della lingua, anche in condizioni di normalità. I riflessi patellari e achillei sono di regola vivaci; il riflesso di Babinski può essere presente, senza alcun significato patologico.

I *riflessi primari*, o *primitivi*, o *arcaici*, sono molto importanti nella valutazione neurologica del n.: essi sono espressione di una funzionalità subcorticale indipendente e scompaiono nei primi mesi di vita. I principali sono i seguenti.

a) *Riflesso di Moro:* viene suscitato provocando una brusca caduta all'indietro del capo, sorretto con una mano al disopra del piano delle spalle, oppure scuotendo il piano su cui giace il n., che reagisce con abduzione ed estensione simmetrica delle braccia, con mani aperte e dita estese, e successiva adduzione e flessione. Tale riflesso, costante nel n. sano, si accompagna ad espressione di spavento e a pianto.

b) *Riflesso tonico del collo:* incostante, si provoca ruotando bruscamente da un lato il capo del bambino in posizione supina; questi reagisce con flessione degli arti del lato opposto a quello verso cui è stato ruotato il capo.

c) *Marcia automatica*: si provoca mantenendo il n. eretto su un piano rigido; in condizioni normali egli fa tentativi di spingere in avanti il tronco compiendo con le gambe movimenti di marcia.

d) *Riflesso di ricerca*: a uno stimolo tattile sulla guancia il n. reagisce ruotando il capo dalla parte stimolata, alla ricerca del capezzolo.

e) *Riflesso dei punti cardinali*: uno stimolo tattile sul labbro superiore o inferiore, o a livello delle commessure labiali, fa compiere al n. movimenti automatici di suzione.

f) *Riflesso di suzione*: alla stimolazione tattile del dorso della lingua il n. normale risponde compiendo energici movimenti di suzione.

g) *Riflesso di Galant, o di incurvamento dorsale*: si valuta mantenendo il n. con la faccia anteriore del torace sul palmo della mano ed esercitando una pressione dal basso verso l'alto a lato della colonna toracolombare; si osserva una flessione del bacino dal lato stimolato, e talora un'estensione dell'arto inferiore omolaterale.

h) *Prensione palmare e plantare*: uno stimolo tattile applicato al palmo della mano o alla pianta del piede, in vicinanza delle dita, provoca una flessione delle dita stesse.

È importante che la valutazione dei riflessi primari venga eseguita a una certa distanza dal pasto, in modo che il n. non sia troppo affamato né troppo sonnolento.

L'esame elettroencefalografico del n. va eseguito con elettrodi di piccole dimensioni e deve essere interpretato da persone esperte (v. ELETTROENCEFALOGRAFIA, *elettroencefalografia nel bambino*, V, 999).

Valutazione comportamentale

Recentemente ha acquistato importanza, nell'esame del n., la valutazione interazionale che mette in luce l'influenza reciproca del comportamento madre-bambino già nei primi giorni di vita. Il n., in base al suo stato di salute e di coscienza, al suo grado di maturità e alle proprie capacità di reazione, presenta variazioni di comportamento correlabili all'atteggiamento della madre stessa e identificabili attraverso una scala di sviluppo comportamentale, elaborata da Brazelton in collaborazione con altri AA.

Principali procedure diagnostiche

Prelievi di sangue

Nel n. è importante utilizzare apparecchi diagnostici che impieghino piccole quantità di sangue, facilmente ottenibili con prelievi capillari, che vengono praticati mediante puntura del tallone. In caso di emogasanalisi, occorre, invece, sangue arterioso, che può essere prelevato dall'arteria ombelicale incannulata, oppure con puntura dell'arteria radiale o temporale superficiale mediante aghi a farfalla, collegando il sondino con una siringa eparinata. I prelievi di sangue venoso vanno eseguiti dalle vene superficiali degli arti, dalle vene epicraniche o dalla vena giugulare superficiale. Altre sedi (vena femorale, giugulare profonda e seno longitudinale) sono da evitare per le possibili complicanze settiche o emorragiche.

Prelievi di urina

Il metodo di raccolta più usato è quello con sacchetto di plastica sterile fissato con autoadesivo alla cute perigenitale. Tale tecnica è difficile nelle femmine in cui lo spostamento dell'autoadesivo provoca facilmente perdita di urine, o contaminazione con materiale fecale. Il cateterismo vescicale è sconsigliabile per la facilità di infezioni ascendenti. In casi particolari si può ricorrere alla puntura sovrapubica, che deve essere effettuata, a vescica piena, da persona esperta.

Puntura lombare

Va praticata con guanti sterili previa disinfezione con alcol iodato, al disotto della III-IV vertebra lombare. È di semplice esecuzione, ma spesso, data la ristrettezza degli spazi intervertebrali, si ottiene liquor ematico per puntura di un vaso: si raccomandano, perciò, aghi sottili muniti di mandrino; ne esistono in commercio, in confezioni sterili, già pronti per l'uso. La valutazione dell'esame del liquor nel n. può essere difficile, per la variabilità dei componenti (tab. III). Le punture sottocipitale, subdurale e ventricolare vanno eseguite in casi particolari, da mani esperte.

Esami radiografici

Se il n. è in gravi condizioni è bene usare apparecchi portatili che permettono di non spostarlo dall'incubatrice.

TAB. III. CELLULE, PROTEINE E GLICOSO CONTENUTI NEL LIQUOR NEI PRIMI GIORNI DI VITA

	Neonato a termine	Neonato pretermine
Polimorfonucleati	fino a 26/mm³	anche oltre
Mononucleati	fino a 16/mm³	anche oltre
Globuli rossi	alcune centinaia/mm³	?
Proteine	50-130 mg/100 ml	?
Glicoso	< 50 mg/100 ml (variabile in relazione alla glicemia)	?

È necessario che le radiografie siano di un buon livello tecnico; i tempi di esposizione vanno limitati il più possibile. Occorre proteggere le gonadi con un grembiulino di gomma piombifera e immobilizzare le estremità del n. con sacchetti di sabbia. Se si eseguono indagini con mezzo di contrasto, questo deve essere idrosolubile.

L'impiego della T.A.C. deve essere limitato il più possibile nel n., perché richiede una completa immobilizzazione, e quindi l'anestesia totale, ed espone inoltre il bambino ai rischi di dosi elevate di radiazioni.

Ecografia

Tale indagine sta sostituendo con successo la T.A.C. per l'assoluta innocuità, caratteristica questa di particolare importanza in neonatologia. Viene impiegata soprattutto per lo studio del cuore, degli organi addominali e del cervello. Utilizza comunque apparecchi molto costosi, che richiedono personale esperto, sia nell'esecuzione dell'esame che nella interpretazione dei risultati.

Determinazione transcutanea della pO_2

Sono molto utili i moderni apparecchi che permettono il controllo continuo e incruento della pO_2 mediante un elettrodo applicato sulla cute del torace o dell'addome e munito di resistenze per il riscaldamento della cute stessa. Il riscaldamento determina vasodilatazione locale con arterializzazione della zona. Il principale svantaggio di tali apparecchi è il costo elevato.

Monitoraggio respiratorio e cardiaco

Appositi *monitor respiratori* vengono utilizzati per controllare i n. con tendenza alle crisi di apnea. Sono basati sulla registrazione dei movimenti toracici effettuata mediante elettrodi applicati al torace (monitor a impedenza) o mediante un materassino posto sotto il paziente. Ad ogni atto respiratorio corrisponde un segnale acustico: il tempo di latenza del sistema di allarme è regolabile tra 0 e 30 sec. Questi strumenti presentano il grave inconveniente di dare falsi allarmi, per cui è preferibile usare i monitor cardiaci.

Come *monitor cardiaci* vengono impiegati cardiotacometri con elettrodi periferici o toracici, che, per il n., devono essere piccoli, leggeri e robusti, applicati con pasta conduttrice atossica. Sono provvisti di un sistema acustico che rileva ogni battito cardiaco. Ne esistono in commercio anche alcuni tipi collegati con un oscilloscopio e un frequenzimetro.

Misurazione delle pressioni arteriosa e venosa

Si può fare direttamente, mediante cateteri endovasali connessi a trasduttori, ma tale tecnica è indaginosa e rischiosa. Più semplice, anche se meno informativa, è la misurazione indiretta e intermittente della pressione sistolica mediante apparecchi a ultrasuoni basati sull'effetto Doppler o su metodi oscillometrici. È indispensabile utilizzare braccialetti di dimensioni adatte al n.

Controllo della temperatura

Alla nascita, in sala parto, il n. è esposto a una notevole perdita di calore, specie per evaporazione, per cui deve essere subito asciugato e avvolto in panni caldi: per le manovre di rianimazione è utile una sorgente di calore radiante. Durante il trasporto attraverso locali freddi il n. può essere avvolto in un foglio di alluminio, che evita le perdite di calore per irraggiamento. Il trasporto del n. patologico deve avvenire entro un'incubatrice portatile che garantisca condizioni termiche e visibilità ottimali: se lo spostamento si svolge all'esterno è necessaria un'ambulanza con una temperatura interna tra i 22 e i 26 °C. I n. di basso peso e quelli ammalati devono essere posti in incubatrice: nei soggetti di peso inferiore a 1500 g è utile la regolazione della temperatura mediante meccanismi di servocontrollo.

Principali procedure terapeutiche

Fototerapia

Questo trattamento, basato sulla fotodecomposizione della bilirubina, è molto utile per la profilassi e la terapia dell'ittero e può essere impiegato per la sua semplicità e innocuità anche nei nidi. Si usano delle lampade fluorescenti bianche o blu, la cui efficacia, proporzionale all'intensità di illuminazione, è massima intorno alle lunghezze d'onda di 425-475 nm. Occorre bendare gli occhi del n., che deve essere nudo, con mascherine scure; è anche necessario controllare la temperatura cutanea e il peso, dato che sotto fototerapia si verifica un lieve aumento delle perdite idriche.

Ossigenoterapia

L'ossigeno, opportunamente umidificato e riscaldato, può essere somministrato al n. attraverso l'incubatrice, dove si raggiungono concentrazioni fino al 50%, con un'umidità relativa del 50-70%. Quando sono necessarie concentrazioni maggiori, l'O_2, eventualmente miscelato con aria mediante miscelatore o doppio flussometro, deve passare attraverso appositi umidificatori riscaldati e viene somministrato mediante una cappa di plexiglas posta attorno al capo del n. entro l'incubatrice. In casi particolari, l'O_2 può essere somministrato attraverso cannule nasali o tracheali e, durante le manovre rianimative, attraverso una maschera connessa con un palloncino. La concentrazione da somministrare va stabilita caso per caso in base a misurazioni della pressione parziale di O_2 nel sangue arterioso, che devono essere ripetute più volte anche in una stessa giornata, onde evitare i rischi di iperossiemia o ipossiemia. Il controllo della concentrazione di O_2 somministrata va fatto mediante appositi analizzatori. Nei soggetti sottoposti a ossigenoterapia dovrebbe essere eseguito di routine l'esame del fondo dell'occhio, che nel n. si effettua per mezzo di oftalmoscopi speciali.

Intubazione tracheale

In sala parto, il n. con un punteggio di Apgar molto basso necessita di un'intubazione rapida mediante tubo di Cole, che, per lo più, è di breve durata. Durante la degenza nei centri di terapia intensiva neonatale, se non raggiunge mediante respirazione spontanea un'ossigenazione e una ventilazione sufficienti, il n. deve essere sot-

Digitized by Google

toposto a intubazione, che di solito dura qualche giorno, per via nasotracheale (mediante tubi di Jackson Rees) od orotracheale (mediante tubo tipo Magill). La cannula, di materiale poco irritante e flessibile, deve essere di calibro adeguato alle dimensioni del bambino e viene inserita dopo aspirazione delle vie aeree e dello stomaco, con l'aiuto di un laringoscopio, che permette la visualizzazione delle corde vocali. La posizione corretta della cannula va controllata mediante radiografia.

Respirazione assistita

Se di breve durata può essere eseguita mediante un palloncino azionato manualmente o con apparecchi automatici e può essere applicata mediante una maschera facciale o un tubo tracheale. Nei casi di respirazione assistita di lunga durata si impiegano apparecchi che generano una pressione, intermittente o continua, che può essere applicata o come pressione positiva alle vie aeree o come pressione negativa all'esterno del torace (v. sotto: *sindromi respiratorie*). Queste apparecchiature, spesso delicate e costose, richiedono personale medico e infermieristico altamente qualificato e possono essere impiegate solo in centri di terapia intensiva neonatale.

Incannulamento dei vasi ombelicali

La cateterizzazione della vena o dell'arteria ombelicale viene utilizzata nei primi giorni di vita del n. in terapia intensiva, per infusioni, prelievi o misurazioni intravascolari. Questa procedura non è però esente da rischi (infezioni, embolie, trombosi, etc.) e deve essere eseguita sterilmente e limitata il più possibile. Esistono nomogrammi appositi per calcolare, in base alla lunghezza del bambino, la lunghezza del catetere da introdurre affinché la punta raggiunga la sede più idonea: dopo l'incannulamento è necessario comunque visualizzare il catetere mediante radiografia. Il n. portatore di catetere ombelicale va sorvegliato accuratamente e il catatere deve essere subito rimosso se ostruito o se compaiono manifestazioni ischemiche. La somministrazione di liquidi attraverso il catetere ombelicale va fatta mediante pompe a velocità d'infusione costante.

Altre vie di somministrazione di soluzioni e farmaci sono le vene epicraniche, in cui si inseriscono aghi a farfalla che vengono fissati con cerotto o con impasto di gesso e allume. Se si vogliono utilizzare le vene degli arti occorre immobilizzare l'estremità con un'apposita stecca imbottita e fissata al lettino. La posizione dell'ago va controllata spesso, in particolare ogniqualvolta si debbano somministrare soluzioni ipertoniche. Anche in questo caso è bene utilizzare nel n. pompe da infusione. La preparazione chirurgica di una vena periferica (*vena a cielo scoperto*) con introduzione di un apposito cateterino deve essere limitata il più possibile nel n.: si impiega per lo più in caso di cateterismo cardiaco o di alimentazione parenterale di lunga durata.

Trasfusioni

L'*exsanguinotrasfusione* è indicata in caso di iperbilirubinemia, di sepsi o di deficit emocoagulativi. Va eseguita attraverso un vaso ombelicale, generalmente la vena, impiegando confezioni sterili che contengono appositi cateteri, raccordi e siringhe. Il sangue del donatore, il più fresco possibile, deve essere preventivamente sottoposto a prova crociata con quello del n. L'entità degli scambi deve essere di 5-20 ml per volta, a seconda del peso e delle condizioni del bambino: occorre procedere con molta lentezza, mantenendo il n. caldo e sotto monitoraggio cardiaco. Prima di essere somministrato, il sangue deve essere riscaldato lentamente.

TAB. IV. QUANTITÀ DI SANGUE TOTALE O DI EMOCOMPONENTI IMPIEGATI NELLE TRASFUSIONI DEL NEONATO

	Modalità di somministrazione	Volume da trasfondere
Sangue totale	exsanguinotrasfusione trasfusione	160-200 ml/kg 10-20 ml/kg
Globuli rossi concentrati	trasfusione	3-4 ml/kg (per aumentare la emoglobina di 1 g/100 ml)
Plasma	trasfusione	10-20 ml/kg
Piastrine concentrate	trasfusione	10-30 ml/kg
Granulociti concentrati	trasfusione	non ancora standardizzato

Il n. può essere trasfuso con sangue totale o emocomponenti, a seconda delle necessità, attraverso un vaso ombelicale o una vena periferica, sempre dopo aver eseguito prove di compatibilità e aver riscaldato il sangue o gli emoderivati. Le modalità delle trasfusioni sono esposte nella tab. IV.

Cenni di farmacologia neonatale

La somministrazione di farmaci per via orale nel n. è limitata dalla possibilità di vomito e dallo scarso assorbimento intestinale. Si preferisce generalmente la via intramuscolare; in tal caso, però, occorre tener presente che l'assorbimento del farmaco è molto irregolare e tanto più lento quanto più il bambino è vicino alla nascita. Più sicura è la via endovenosa, che presuppone un'infusione permanente. Il farmaco, a seconda del tipo e delle indicazioni, può essere aggiunto al flacone di infusione o somministrato direttamente e.v.

Quando si somministra un farmaco al n. occorre tener presenti: l'immaturità dei sistemi enzimatici epatici deputati alla coniugazione e alla degradazione delle varie sostanze; l'insufficienza della funzione renale che ne ostacola l'eliminazione; il maggior contenuto di acqua extracellulare che aumenta il volume di distribuzione del farmaco nell'organismo, e infine il basso livello di proteine plasmatiche che ne riduce il legame proteico. Occorre anche tener presente che frequenti disturbi metabolici in questo primo periodo della vita, quali ipoglicemia, ipocalcemia e acidosi, possono interferire con l'effetto farmacologico di numerose sostanze. Inoltre, mentre, da un lato, la maturazione anatomica e funzionale dei vari organi può cambiare la farmacocinetica di molte sostanze, numerosi farmaci possono a loro volta indurre la maturazione di sistemi enzimatici nel n. Un altro importante fattore da considerare è il veicolo usato per sciogliere e/o stabilizzare il farmaco, che può dar luogo ad una miscela pericolosa per il n.

Assistenza al neonato

Le cure al n. vengono distinte in:

1) *cure normali*, necessarie al n. normale, che si svolgono nel nido, o nello stesso ambiente in cui è ricoverata la madre (*rooming in*), a opera di un pediatra e del personale sanitario ausiliario (puericultrici, vigilatrici d'infanzia e infermieri professionali);

Digitized by Google

2) *cure speciali*, per il n. a rischio o con patologia in atto: esse si svolgono in reparti specializzati in patologia neonatale e richiedono personale medico e infermieristico altamente qualificato nell'assistenza al n.

Assistenza in sala parto

In sala parto, le cure al n. sono affidate alla collaborazione dell'ostetrico, del pediatra, del personale infermieristico e, eventualmente, dell'anestesista: l'esame clinico e le manovre assistenziali devono essere ridotte al minimo indispensabile. Subito dopo l'espulsione, il n. va deposto su un piano situato ca. 15 cm al disotto della madre; il cordone ombelicale va reciso e le mucosità orofaringee aspirate delicatamente. Tutto il materiale a contatto col n. deve essere sterile. Ad ogni bambino viene assegnato il *punteggio di Apgar* (tab. V) dopo 1, 5 ed eventualmente 10 min dalla nascita: in base a tale punteggio il n. viene definito sano (da 7 a 10), moderatamente depresso (da 4 a 6), gravemente depresso (meno di 4). In quest'ultimo caso è necessaria una pronta rianimazione (v. sotto). Nella maggior parte dei casi il n. moderatamente depresso, dopo aspirazione accurata e somministrazione di ossigeno in flusso continuo, raggiunge entro 5 min un punteggio normale. I n. normali, dopo la nascita, vanno immersi in un bagno a 37 °C e puliti con sapone neutro o detergenti disinfettanti. Per legge chi assiste al parto deve praticare al bambino la ***profilassi congiuntivale antiblenorragica*** con soluzione di nitrato d'argento all'1% o con collirio alla penicillina. Al polso del bambino va applicata la striscia di identificazione col nome e cognome della madre e la data di nascita. Il n. va trasportato al nido protetto dalla perdita di calore, cioè avvolto in un asciugamano asciutto e in una coperta; dopo il controllo dei dati di identificazione, deve essere esaminato accuratamente per ciò che concerne le dimensioni, la temperatura, le frequenze cardiaca e respiratoria, il colorito, l'aspetto generale e le malformazioni evidenti: i dati, completati da quelli anamnestici sulla madre e sulla gravidanza, vanno trascritti sulla scheda pediatrica.

Osservazione transizionale

È l'osservazione del n. nelle prime 24 h di vita. Essa riguarda tutti i n., a eccezione di quelli per cui è necessario un ricovero immediato in centri specializzati di patologia neonatale (asfittici, immaturi, n. con disturbi respiratori o neurologici, etc.).

L'osservazione transizionale presume che una persona qualificata per l'assistenza al n. sia presente continuativamente. Oltre alla visita pediatrica, nel I° giorno di vita occorre registrare ogni 4-6 h la temperatura cutanea o rettale, la frequenza respiratoria, che deve essere superiore a 30 atti/min e inferiore a 60-65, e il colorito: in presenza di cianosi il n. deve essere posto in incubatrice con ossigeno e sottoposto a ulteriori indagini. La comparsa di ittero in 1ª giornata deve essere immediatamente segnalata al medico. In tutti i n. è necessario praticare sondaggio delle coane e dell'esofago con sonde morbide sterili, sia per controllarne la pervietà che per aspirare eventuali mucosità; occorre inoltre controllare l'emissione del meconio e delle urine e segnalare un ritardo oltre le 24 h di vita. Per la profilassi della malattia emorragica da deficit di fattori Vit. K-dipendenti va somministrata a ogni n. (secondo alcuni soltanto ai n. a rischio, come asfittici, immaturi, etc.), nelle prime ore di vita, Vit. K *per os* (1-2 mg) o per via i.m. (0,5-1 mg) in un'unica dose. Nei primi giorni di vita occorre controllare quotidianamente il peso, la temperatura corporea, il numero e l'aspetto delle scariche intestinali, la quantità di latte assunta a ogni pasto; controlli più accurati vanno eseguiti nei n. ai limiti estremi della normalità e in quelli con dati anamnestici di rischio.

Norme igieniche

Dopo il primo bagno, il lavaggio del n. con acqua e sapone viene limitato al podice e alle parti sporche di feci e urine. Il bagno quotidiano per immersione sarà eseguito dopo la caduta del moncone e la cicatrizzazione della piaga ombelicale. Il moncone ombelicale va disinfettato ogni giorno con alcol o mercurocromo al 2% o mertiolato al 10% e avvolto in garza sterile. Ogni n. deve avere il suo vestiario personale comodo e adeguato alla stagione.

Locali di degenza

Nella maggior parte dei casi, il n. sano viene posto nel nido fino alla dimissione. Il nido dovrebbe essere collocato vicino alla sala parto e alle stanze di degenza delle puerpere: occorre che il locale sia ben illuminato con luce simile a quella naturale, abbia una temperatura tra i 24 e i 26 °C e sia munito di sistema di ventilazione e di filtri dell'aria; dovrebbe essere provvisto di vetrate, sia per l'osservazione del bambino da parte del personale, sia per l'osservazione da parte dei parenti, che per ragioni di igiene non devono essere ammessi all'interno.

Il ***rooming in*** consiste nel mantenere il bambino accanto alla madre: questo sistema può essere intermittente (quando il bambino viene portato nel nido la notte) o continuo. Il ***rooming in*** consente un precoce contatto madre-bambino e stimola l'allattamento al seno, ma richiede soluzioni architettoniche e organizzative non sempre realizzabili.

Alimentazione

L'epoca di inizio dell'alimentazione e l'opportunità, o no, di integrare il latte materno nei primi giorni di vita con soluzione glicosata o latte artificiale sono tuttora in discussione. L'orientamento attuale, non sempre realizzabile nelle strutture ospedaliere, è quello di far attaccare

TAB. V. PUNTEGGIO DI APGAR

Sintomo	Punteggio		
	0	1	2
Frequenza cardiaca	assente	< 100	> 100
Pianto	assente	debole	vigoroso
Tono muscolare	flaccido	lieve flessione delle estremità	flessione valida spontanea delle estremità
Irritabilità riflessa	assente	debole	pianto
Colorito	blu-pallido	cianosi limitata delle mani e dei piedi	roseo

Digitized by Google

al seno, fin dalle prime ore di vita, il n. normale, per stimolare la secrezione lattea e favorire un buon rapporto psicoaffettivo tra madre e bambino: comunque, il primo pasto deve essere somministrato entro le 24 h. Se il bambino nasce a domicilio, o se è in atto il *rooming in*, si può rispettare l'alimentazione libera, su richiesta del n.; ma generalmente, in ambiente ospedaliero, vengono stabiliti degli orari, che andrebbero comunque applicati con una certa flessibilità. L'allattamento materno va incoraggiato e la madre deve essere consigliata e assistita dal personale medico e infermieristico sulla preparazione del seno, sull'igiene personale e sullo svuotamento manuale delle mammelle in caso di necessità. Se il n. non può essere attaccato al seno, il latte materno spremuto manualmente o con tiralatte può essergli somministrato dopo pasteurizzazione al poppatoio. Lo svuotamento di entrambe le mammelle deve essere effettuato ogni 3-4 h o più spesso in caso di ingorgo mammario. Il tiralatte, i poppatoi e tutto il materiale usato per l'alimentazione vanno sterilizzati: i capezzoli della nutrice vanno lavati accuratamente con acqua bollita, evitando l'uso di detergenti e disinfettanti. Il latte va conservato in frigorifero a 4 °C per non più di 24 h.

In caso di allattamento artificiale, il tipo e la quantità di latte vanno stabiliti dal pediatra. La somministrazione del poppatoio a n. sani va fatta dalla madre sotto il controllo del personale infermieristico, direttamente nel nido o nella stanza di degenza della madre stessa, se il n. viene trasportato a orario oppure se è in atto il *rooming in*. Il latte vaccino è da proscrivere; si impiegano latti adattati o parzialmente adattati, preparati in ambiente idoneo: il *lactarium* (v.), in caso di servizio centralizzato, oppure una cucina annessa al nido e attrezzata adeguatamente. Il personale addetto alla preparazione del latte deve seguire scrupolose norme igieniche: il latte preparato va sottoposto a periodici controlli batteriologici. Utili sono i latti liquidi presterilizzati e i poppatoi già pronti per l'uso, che limitano al massimo gli inquinamenti durante le manipolazioni.

Nei casi in cui il n. non abbia una suzione valida, il latte viene somministrato con particolari tecniche di alimentazione: *gavage*, gastroclisi, alimentazione orodigiunale; in caso di controindicazioni all'alimentazione enterale si può usare quella parenterale. Tali tecniche richiedono un personale esperto e una sorveglianza accurata, per cui si possono applicare solo in centri di patologia neonatale.

V. anche: ALLATTAMENTO (I, 1263).

Dimissione

Generalmente il n. sano viene dimesso tra la 3ª e la 5ª giornata di vita o anche oltre nei nati da taglio cesareo, in base alle condizioni materne. Prima di uscire, il n. viene nuovamente sottoposto a visita pediatrica, possibilmente in presenza della madre, a cui devono essere date istruzioni semplici e chiare sull'alimentazione, il bagno, la pulizia, il vestiario, etc. Si raccomanda di eseguire, in tutti i n., alla dimissione, uno *screening* per le principali malattie congenite. Tale pratica di massa, molto semplice (consiste nel fissare su carta assorbente alcune gocce di sangue prelevato dal tallone) è importante per la diagnosi precoce dell'ipotiroidismo e dei più comuni errori congeniti del metabolismo, come la fenilchetonuria e la galattosemia (V. PERINATALE PATOLOGIA). Ai genitori deve essere consegnato un foglio di dimissione con l'annotazione delle misure del n. alla nascita e alla dimissione, di eventuali indagini e terapie praticate e delle prescrizioni dietetiche. Un controllo pediatrico dopo la dimissione va consigliato, a seconda delle circostanze, a distanza di 1-4 settimane.

Bibliografia

Avery G. B., *Neonatology*, 1976, Lippincott, Philadelphia.
Bompiani A., Bucci G. *et al.*, *Requisiti e raccomandazioni per l'assistenza ospedaliera perinatale*, 1976, Mattioli, Fidenza.
Brazelton T. B., *Scala per la valutazione del comportamento del neonato*, 1977, Ambrosiana, Milano.
Hogan G. R., Ryan N. J., *Neurological Evaluation in the Newborn*, in *Clinics in Perinatology*, 1977, Saunders, Philadelphia.
Keay A. J., Morgan D. M., *Fisiopatologia fetale e clinica neonatale*, 1976, Verduci, Roma.
Vaughan V. C., McKay R. J., Behrman R. E. eds., *Nelson Textbook of Pediatrics*, 1979, 11 ed., Saunders, Philadelphia.

PATRIZIA COLARIZI E GIOVANNI BUCCI

SINDROMI RESPIRATORIE

SOMMARIO

Caratteristiche della sindrome respiratoria del neonato

Il n. in numerose situazioni patologiche (tab. VI) può presentare una sindrome respiratoria costituita fondamentalmente da:

a) *tachipnea*: frequenza respiratoria superiore a 40-50/min nel n. a termine, a 50-60/min in quello di basso peso;

b) *rientramenti toracici inspiratori*: si evidenziano soprattutto negli spazi intercostali, al giugulo e all'epigastrio e sono più frequenti nel n. di basso peso: sono legati, oltre che alla cedevolezza della gabbia toracica, anche alla necessità di pressioni transpolmonari elevate per espandere polmoni con tendenza all'atelettasia;

c) *segni di dispnea*: alitamento delle pinne nasali, respirazione a bocca aperta e gemito espiratorio;

d) *cianosi*: può essere diffusa o localizzata al viso e alle estremità; talora è mascherata dal *pallore*, presente in caso di shock;

e) *crisi di apnea*: pause della respirazione spontanea che si protraggono per almeno 20 sec e sono in genere seguite, a brevissima distanza, da bradicardia.

Sindromi respiratorie da affezioni del S.N.C.

Etiopatogenesi. — È legata alla depressione dei centri respiratori bulbari e pontini; questa può essere secondaria a ipertensione endocranica (edema, emorragia, meningite), a ipossia (asfissia perinatale), ad analgesici o anestetici somministrati alla madre durante il travaglio, o a immaturità grave. Per le crisi di apnea idiopatiche del prematuro, anch'esse almeno in parte dovute ad altera-

Digitized by Google

TAB. VI. AFFEZIONI RESPONSABILI DI SINDROMI RESPIRATORIE NEONATALI

Affezioni del S.N.C.
- asfissia perinatale
- depressione da farmaci
- emorragia endocranica
- meningite

Affezioni del diaframma
- ernia diaframmatica
- paralisi diaframmatica
- eventrazione diaframmatica

Affezioni dell'apparato respiratorio
- ostruzioni delle vie aeree superiori
  - nasali
    - atresia delle coane
    - congestione nasale
  - sopralaringee
    - macroglossia
    - micrognatia
    - sindrome di Pierre-Robin
  - laringee
    - malformazioni
    - stridore laringeo congenito
    - paralisi delle corde vocali
  - sottolaringee
    - malformazioni
    - tracheomalacia
  - a tutti i livelli
    - angiomi
    - cisti
    - tumori
- affezioni broncopolmonari
  - malattia delle membrane ialine polmonari
  - sindrome da aspirazione meconiale
  - polmonite
  - sindrome respiratoria di tipo 2
  - insufficienza polmonare cronica e crisi di apnea idiopatiche del prematuro
  - raccolte aeree extralveolari (enfisema interstiziale, pneumomediastino e pneumotorace)
  - fibrosi polmonari interstiziali (broncodisplasia, sindrome di Wilson-Mikity)
  - malformazioni (agenesia e ipoplasia polmonari, linfangettasia polmonare congenita, enfisema lobare ostruttivo, etc.)
  - cisti e tumori

Affezioni dell'apparato cardiovascolare
- malformazioni cardiache
- disturbi funzionali (persistenza del dotto arterioso e della circolazione fetale)
- malformazioni vascolari
- poliglobulia

Affezioni metaboliche
- ipoglicemia
- ipocalcemia

zioni del S.N.C., v. sotto: *insufficienza polmonare cronica e crisi di apnea idiopatiche del prematuro.*

Sintomatologia. – Possono essere presenti tutti i segni della sindrome respiratoria, e soprattutto un respiro superficiale e irregolare, fino a vere crisi di apnea. L'asfissia *prae* o *intra partum* può impedire alla nascita l'inizio della respirazione autonoma, valida e regolare; per la valutazione dell'asfissia alla nascita tuttora molto utile è il punteggio di Apgar.

Diagnosi. – È caratteristica la presenza di sintomi respiratori senza lesioni polmonari documentabili radiograficamente; sono invece presenti i segni d'interessamento del S.N.C.: alterazioni del tono muscolare, irritabilità, assenza di riflessi, convulsioni, etc. Utili la puntura lombare (soprattutto per escludere la meningite) e la puntura subdurale (nel sospetto di un ematoma in tale sede).

Terapia. – In genere l'O_2 va somministrato a basse concentrazioni, dal momento che l'ipossiemia è dovuta all'ipoventilazione protratta.

Per la terapia dell'asfissia alla nascita, cioè per la rianimazione in sala parto, ricordiamo che quando il punteggio di Apgar a 1 min è 4-6 (asfissia di media gravità) in genere basta l'accurata aspirazione delle prime vie aeree ed eventualmente la stimolazione della pianta dei piedi, perché il n. cominci a respirare validamente; se ciò non avviene, è opportuno ricorrere alla ventilazione con palloncino e maschera facciale, badando a non superare pressioni d'insufflazione di 30-35 cm H_2O. Quando invece il punteggio di Apgar a 1 min è 0-3 (asfissia grave), dopo un breve tentativo di rianimazione con maschera, se il n. non si riprende rapidamente, è necessario intubarlo. In caso di asistolia è opportuno associare il massaggio cardiaco esterno; nell'eventualità di arresto cardiaco persistente vanno infusi 0,01 mg di adrenalina (0,01 ml di una soluzione 1:1000), tramite puntura intracardiaca. Solo dopo aver assicurato un'adeguata ventilazione, e non prima, è consigliabile correggere l'acidosi metabolica mediante perfusione endovenosa di bicarbonato di sodio (1-2 mEq/kg) diluito con acqua distillata. Nel caso di depressione respiratoria dovuta a somministrazione alla madre di derivati della morfina, utile l'impiego del nalossone (0,005 mg/kg e.v.).

Sindromi respiratorie da affezioni del diaframma

Ernia diaframmatica

Etiopatogenesi. – Per la mancata chiusura di un emidiaframma, in genere il sinistro, si erniano nell'emitorace corrispondente alcuni visceri addominali: spesso l'intestino, più raramente il fegato, la milza e lo stomaco; di solito l'ernia si verifica a livello del forame di Bochdalek (in questo caso lo stomaco non è mai interessato) e provoca l'ipoplasia del polmone del lato affetto.

Sintomatologia. – La sindrome respiratoria è tanto più precoce e imponente quanto maggiori sono le dimensioni dell'ernia; questa va sempre sospettata in presenza di addome avvallato o di spostamento verso destra dei focolai di ascoltazione dei toni cardiaci.

Diagnosi. – L'esame radiografico del torace evidenzia l'assenza di un emidiaframma, lo spostamento del mediastino e la presenza in un emitorace di opacità di varia forma e grandezza (visceri pieni) assieme a immagini radiotrasparenti (stomaco e anse intestinali). Ancora più indicativo il quadro radiografico che si osserva dopo introduzione nel canale digerente di un mezzo di contrasto (fig. 8).

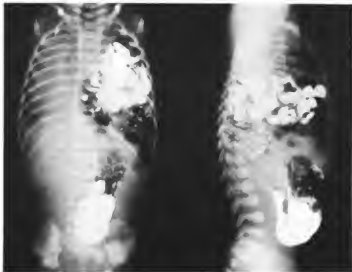
Terapia. – È chirurgica e va attuata il più precocemente possibile. Nel sospetto di ernia diaframmatica la ventilazione con maschera è controindicata e s'impone l'intubazione endotracheale per evitare l'eventuale sovradistensione dei visceri erniati.

Paralisi ed eventrazione diaframmatiche

Etiopatogenesi. – La paralisi di un emidiaframma è legata alla lesione ostetrica del nervo frenico; l'*eventratio* consiste in un'alterazione strutturale congenita della porzione muscolare di un emidiaframma. In entrambi i casi l'emidiaframma non partecipa alla meccanica respiratoria, con conseguente riduzione della superficie polmonare di scambio dal lato affetto e spostamento del mediastino dal lato opposto.

Sintomatologia. – Oltre ai segni della sindrome respiratoria neonatale, caratteristico è il respiro paradosso, cioè con avvallamento della parete addominale nell'inspirazione.

Digitized by Google

Fig. 8. Sindrome respiratoria del n. dovuta a ernia diaframmatica. Quadro radiografico del torace e dell'addome dopo pasto radiopaco, in proiezione frontale (*a sinistra*) e laterale (*a destra*).

Diagnosi. – All'esame radioscopico si osserva che durante l'inspirazione l'emidiaframma colpito rimane immobile o addirittura s'innalza.

Terapia. – Nella maggior parte dei casi l'intervento chirurgico (duplicazione dell'emidiaframma) non è necessario, poiché, in genere, con il tempo, la situazione migliora spontaneamente; nel periodo neonatale può essere utile l'applicazione della pressione transpolmonare continua (v. sotto) allo scopo di impedire il collasso del polmone.

Sindromi respiratorie da affezioni dell'apparato respiratorio

Ostruzioni delle vie aeree superiori

Possono verificarsi a tutti i livelli e sono legate a cause intrinseche ed estrinseche (tab. VI).

Ostruzioni nasali. – Sono importanti in quanto il n., a causa dei peculiari rapporti anatomofunzionali tra il dorso della lingua, il velopendulo e l'epiglottide, non è in grado di respirare attraverso la bocca: pertanto è sufficiente un ostacolo, anche parziale, a livello delle cavità nasali, come una banale congestione della mucosa, per determinare disturbi respiratori anche gravi. Una situazione del genere si può verificare, ad es., quando alla madre sono stati somministrati prodotti a base di reserpina nell'ultimo periodo di gravidanza.

L'*atresia delle coane* si presenta con una frequenza di 1 ogni 60.000 nati. La sintomatologia, nelle forme bilaterali, è imponente fin dalla nascita: vi sono tutti i segni della sindrome respiratoria, soprattutto le crisi di cianosi e i rientramenti inspiratori, che si accentuano durante la poppata e si attenuano nel pianto. Nelle forme unilaterali la sintomatologia è meno vistosa e può consistere solo in una secrezione nasale persistente.

L'osservazione che, mantenendo aperta la bocca, i sintomi regrediscono rapidamente, può orientare verso la diagnosi, che sarà confermata dal sondaggio bilaterale delle fosse nasali o, meglio, dalla radiografia delle stesse, previa instillazione di qualche goccia di mezzo di contrasto.

In attesa dell'intervento chirurgico (asportazione del diaframma occludente per via transpalatina) è indispensabile impedire la chiusura della bocca mediante una cannula orofaringea (tipo Guedell o Majo), applicata a permanenza.

Ostruzioni sopralaringee. – Sono legate soprattutto a un aumento di volume della lingua o a una sua caduta all'indietro. Nella *micrognatia* l'azione dei muscoli genioglossi, che s'inseriscono sulla mandibola, non riesce a bilanciare, come di norma, l'azione degli stiloglossi e degli ioglossi, che tendono a trascinare la lingua all'indietro. Nella *sindrome di Pierre-Robin*, alla micrognatia si associa la palatoschisi, per cui la lingua tende anche a incunearsi nella breccia palatina, con ulteriore ostacolo alla respirazione. Oltre ai sintomi comuni a tutte le forme di sindrome respiratoria del n. si possono avere stridore inspiratorio e spesso drammatiche crisi di soffocamento.

Nella terapia è fondamentale impedire la caduta all'indietro della lingua. Questa si può evitare ponendo il paziente in posizione prona o, se ciò non è sufficiente, bloccando la punta della lingua all'esterno, mediante un filo di seta passato nel suo spessore e fissato al mento; nei casi più gravi si deve ricorrere all'intubazione orotracheale. Nei mesi successivi si osserva un miglioramento spontaneo, per cui non sono indicate terapie più complesse (trazione della mandibola, etc.).

Ostruzioni laringee e sottolaringee. – La sintomatologia è dominata dallo stridore: rumore aspro, a tonalità variabile, bassa o alta, prevalentemente inspiratorio nelle ostruzioni laringee (e sopralaringee), soprattutto espiratorio in quelle sottolaringee. Si associano, generalmente, afonia, disfonia, cianosi, dispnea, e crisi di soffocamento.

Quando lo stridore è l'unico sintomo, è ben tollerato e non si associa a ostacolo alla respirazione o all'alimentazione, si ha il

Digitized by Google

cosiddetto *stridore laringeo idiopatico*. L'etiopatogenesi di questo disturbo non è tuttora chiarita, anche se molto probabilmente sono in gioco o una laringomalacia o una tracheomalacia o entrambe. Lo stridore laringeo idiopatico non richiede alcun trattamento giacché regredisce spontaneamente entro il primo anno di vita.

Per la diagnosi è necessaria la laringoscopia, che permette di evidenziare la natura e la sede dell'ostruzione. La terapia può richiedere l'intubazione tracheale, che spesso è in grado di risolvere brillantemente una situazione d'emergenza, ripristinando la pervietà delle vie aeree; successivamente il trattamento varierà a seconda della causa dell'ostruzione.

Malattia delle membrane ialine polmonari

La malattia delle membrane ialine polmonari (o sindrome da *distress* respiratorio idiopatico del n., o sindrome respiratoria di tipo 1) colpisce soprattutto i prematuri, raramente i n. a termine; predilige inoltre i figli di madre diabetica, i nati da taglio cesareo e quelli che hanno sofferto di grave asfissia perinatale.

Anatomia patologica. – I polmoni appaiono congesti, di colorito rosso-scuro, di consistenza aumentata. All'esame istologico spiccano soprattutto tre reperti: atelettasia alveolare diffusa, dilatazione dei dotti alveolari e dei bronchioli e presenza, in quest'ultimi, di materiale ialino acidofilo, costituito prevalentemente da fibrina e detriti cellulari. Al microscopio elettronico si evidenzia una necrosi delle cellule epiteliali, soprattutto alveolari, con formazione di materiale ialino, che viene successivamente distrutto da una reazione cellulare, in prevalenza dovuta a istiociti e macrofagi; segue, nei casi ad andamento favorevole, la rigenerazione dell'epitelio.

Etiopatogenesi. – Non è ancora perfettamente chiarita; comunque il momento essenziale sembra essere la carenza del complesso tensioattivo (*surfactant*), costituito da una miscela di fosfolipidi, soprattutto fosfatidilcolina e fosfatidilglicerolo. Il *surfactant* viene prodotto ed immagazzinato dalle cellule alveolari di tipo II e viene liberato all'interno degli alveoli non prima della XXX-XXXII settimana di gestazione. La sua funzione è di abbassare le forze di tensione superficiale che si creano, dopo i primi atti respiratori, a livello dell'*interfacies* tra aria e rivestimento liquido degli alveoli e che tendono a determinare, soprattutto alla fine dell'espirazione, il collasso alveolare. Numerose sostanze sembrano influenzare la sua produzione: in senso positivo, ad es. i corticosteroidi, gli ormoni tiroidei e l'eroina; in senso negativo l'insulina. Si spiega così la predilezione della malattia per i nati pretermine, per i figli di madre diabetica (nei quali vi è iperincrezione d'insulina) e per i nati da taglio cesareo (in cui manca l'iperincrezione corticosteroidea presente nei nati per via vaginale). L'asfissia perinatale ha un ruolo molto importante, in quanto contribuisce a distruggere il *surfactant* presente e ne impedisce la formazione di nuovo, attraverso una serie di circoli viziosi fisiopatologici caratteristici della malattia delle membrane ialine (fig. 9).

Sintomatologia. – Le manifestazioni cliniche iniziano in genere a qualche ora dalla nascita e raggiungono il massimo di gravità in 2ª-3ª giornata, per poi attenuarsi nei giorni successivi. Sono presenti tutti i segni della sindrome respiratoria del n.: particolarmente evidenti sono i rientramenti toracici inspiratori; il gemito espiratorio spesso è il sintomo più precoce e rappresenta un tentativo di compenso che il n. pone in atto, espirando a glottide parzialmente serrata, per impedire il collasso polmonare (analogamente a quanto si cerca di ottenere con l'applicazione della pressione transpolmonare continua); nelle forme più gravi, in cui la funzione respiratoria è depressa, invece che tachipnea è presente bradipnea.

Fra le alterazioni funzionali spicca l'ipossiemia che è in genere grave e si riduce poco con la somministrazione di O_2, in quanto è in gran parte legata a un vero e proprio *shunt* destro-sinistro che si realizza sia a livello polmonare, per passaggio di sangue attraverso aree atelettasiche, sia a livello cardiocircolatorio, per la persistenza di alcune peculiarità della circolazione fetale (pervietà del foro ovale e del dotto di Botallo) (fig. 9). In genere anche il pH ematico è molto ridotto: l'acidemia è secondaria, sia all'acidosi metabolica (a causa dell'ipossia prevale la fase anaerobia del ciclo di Krebs con accumulo di ac. lattico, ac. piruvico, etc.), sia all'acidosi respiratoria (l'ipercapnia è dovuta soprattutto all'alterazione del rapporto ventilazione/perfusione).

Diagnosi. – Il riconoscimento della malattia si basa, oltre che sui segni clinici, soprattutto sull'esame radiografico del torace, che mostra ipoespansione e ipotrasparenza degli ambiti polmonari, broncogramma aereo e

Fig. 9. Eventi fisiopatologici che si verificano nella malattia delle membrane ialine polmonari.

Digitized by Google

soprattutto il tipico quadro reticologranulare, caratterizzato dalla presenza di granuli molto fini e diffusi a entrambi gli ambiti polmonari, fin nelle zone più periferiche, alternati a piccolissime areole trasparenti (fig. 10). L'esame radiografico del torace, valutato nei dettagli, può anche permettere di identificare diversi quadri caratteristici, ai quali corrispondono situazioni cliniche di crescente gravità. Nelle forme più lievi il reperto consiste essenzialmente nelle tipiche opacità miliariformi diffuse (*grado I*), alle quali eventualmente si associa (*grado II*) l'immagine, ipertrasparente, dell'albero bronchiale. Nelle forme di *grado III* le ombre relative al diaframma e al cuore si rendono meno distinte e tendono a fondersi; infine, nelle forme più gravi (*grado IV*), si osserva la confluenza delle opacità radiologiche, che appaiono interessare per intero entrambi i campi polmonari.

Prognosi. – In questi ultimi anni la prognosi della malattia delle membrane ialine è notevolmente migliorata, soprattutto per i n. di peso superiore a 1500 g: la mortalità totale si aggira sul 20% e si può contare su una buona qualità della sopravvivenza, per quanto riguarda sia le sequele polmonari che quelle neurologiche.

Profilassi. – Oltre che la prevenzione della prematurità e dell'asfissia perinatale, è importante la determinazione della maturità biochimica del polmone fetale: un buon indice di quest'ultima è rappresentato dal rapporto lecitine/sfingomieline (L/S) nel liquido amniotico, prelevato per amniocentesi. Quando il rapporto L/S è basso (< 2) è bene trattare la partoriente, al fine d'indurre la maturazione del *surfactant*, con corticosteroidi (ad es.: 12 mg di betametasone i.m.), da somministrare almeno 24 h prima del parto e da ripetere 1 o 2 volte, a distanza di 12-24 h, se il parto non è avvenuto. Tale profilassi va inoltre attuata, quando non si conosce il rapporto L/S, in ogni donna che stia per partorire prima della XXXV settimana di gestazione, a meno che non sia affetta da gestosi o da diabete.

Terapia. – Oltre alla somministrazione di *ossigeno*, il mezzo terapeutico più efficace è senza dubbio la *pressione transpolmonare continua* (PTC, v. sotto), che è opportuno applicare precocemente, appena fatta la diagnosi, per prevenire il collasso alveolare. In genere, all'inizio sono necessarie pressioni di 7-10 cmH_2O per avere valori soddisfacenti di PaO_2. L'obiettivo è di mantenere la PaO_2 tra 60 e 80 mmHg mediante aggiustamenti della PTC e della concentrazione frazionata di O_2 nella miscela inspirata (FIO_2), effettuati sulla scorta di controlli ravvicinati dell'emogasanalisi. L'applicazione della PTC è seguita rapidamente, sia da un miglioramento clinico del paziente, sia da un aumento della PaO_2, con conseguente possibilità di utilizzare l'O_2 a concentrazioni più basse, riducendo così i rischi dell'ossigenoterapia. La PTC può essere utilizzata solo quando il n. respira spontaneamente e validamente; altrimenti è necessario ricorrere all'intubazione e alla *ventilazione meccanica* con respiratori di tipo pediatrico, in cui la PTC viene applicata sotto forma di *pressione positiva di fine espirazione*.

Per ulteriori dettagli si rimanda al capitolo sulla terapia delle sindromi respiratorie neonatali, ove vengono anche brevemente illustrate alcune misure terapeutiche non specifiche per l'insufficienza respiratoria, ma ugualmente di grande importanza nella malattia delle membrane ialine.

Complicanze. – La polmonite e l'emorragia endocranica sono tuttora molto frequenti, come pure le raccolte aeree extralveolari (v. sotto), favorite dall'uso della PTC, e la fibrodisplasia broncopolmonare (v. sotto), che si osserva soprattutto nei soggetti sottoposti, per un periodo prolungato, a ventilazione meccanica con cannula endotracheale e alte concentrazioni di O_2.

Fig. 10. Malattia delle membrane ialine polmonari. Esame radiografico standard del torace: quadro reticologranulare caratteristico.

Sindrome da aspirazione di meconio

Questa sindrome respiratoria colpisce prevalentemente i nati a termine e i postmaturi e si estrinseca con una grande variabilità di quadri clinici: da forme molto lievi, praticamente asintomatiche, a forme molto gravi, più rare, rapidamente mortali. La gravità della malattia dipende soprattutto dalla quantità di meconio inalato.

Etiopatogenesi. – L'asfissia intrauterina, per il meccanismo della centralizzazione del circolo, provoca una vasocostrizione a carico del tubo digerente e determina quindi un aumento della peristalsi intestinale e un rilasciamento dello sfintere anale, con conseguente eliminazione di meconio nel liquido amniotico. D'altronde l'asfissia è sempre responsabile di un aumento di frequenza e di ampiezza dei movimenti inspiratori del feto *in utero* e quindi dell'inalazione di liquido amniotico commisto a meconio. Quest'ultimo ha un'azione irritante sulla mucosa respiratoria e determina una broncopolmonite chimica cui spesso segue una batterica, per il facilitato attecchimento dei germi. L'inalazione di meconio, però, provoca principalmente, con meccanismo ostruttivo, atelettasie segmentarie di estensione variabile a seconda del calibro del bronco ostruito; dove l'ostruzione non è completa, si stabilisce un meccanismo a valvola, con formazione di zone di enfisema. Per passaggio di sangue attraverso le aree polmonari atelettasiche (*shunt* destro-sinistro intrapolmonare) e per l'alterato rapporto ventilazione/perfusione, si ha ipossiemia e quindi acidosi metabolica. Queste, all'inizio, possono essere anche gravi e provocare, mediante vasocostrizione delle arteriole polmonari, la persistenza di alcuni *shunts* propri della circolazione fetale, come si verifica anche nella malattia delle membrane ialine (v. sopra).

Sintomatologia. – Sono soprattutto evidenti la tachipnea e l'iperespansione della gabbia toracica; spesso coesistono i segni neurologici secondari all'asfissia perinatale: convulsioni, alterazioni del tono muscolare, assenza di riflessi, ecc.

Digitized by Google

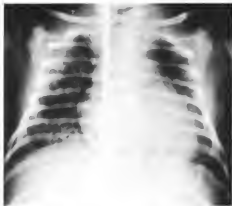



Fig. 11. Sindrome da aspirazione di meconio. Esame radiografico standard del torace.

Diagnosi. – Il quadro radiografico ricorda molto quello di una broncopolmonite; si osservano zone di addensamento, talora confluenti, che tendono a seguire l'orientamento dell'albero bronchiale, alternate a zone di enfisema. Spesso è presente una cardiomegalia postasfittica (fig. 11).

Profilassi. – Oltre che sulla prevenzione della postmaturità e della sofferenza perinatale, la profilassi di questa sindrome respiratoria del n. si basa su un'accurata aspirazione delle vie aeree superiori e dello stomaco, che va eseguita al momento del parto, quando il n. non ha ancora avuto il tempo di effettuare i primi atti respiratori: se è vero, infatti, che il liquido amniotico misto a meconio è stato inalato *in utero*, è solo alla nascita, con i primi vigorosi sforzi inspiratori, che esso viene sospinto nelle vie aeree più profonde.

Terapia. – In genere non sono necessarie alte concentrazioni di O_2, se non nelle forme molto gravi e in quelle in cui si abbia la persistenza della circolazione fetale. Di grande utilità sono la fisioterapia e il drenaggio posturale per rimuovere il più possibile le particelle di meconio che ostruiscono le vie aeree. Controverso è invece l'uso della PTC in funzione antiatelettasica: si può tentare, volta per volta, con pressioni basse (4-5 cmH_2O) e proseguire soltanto di fronte a una chiara risposta positiva. Non potendosi escludere una componente infettiva, è prudente somministrare anche antibiotici. Per la terapia aspecifica v. sotto.

Complicanze e prognosi. – Possibili complicazioni sono rappresentate soprattutto dalle raccolte aeree extralveolari, piuttosto frequenti a causa della maldistribuzione dell'aria nei polmoni, che provoca sovradistensione di una parte degli alveoli. La prognosi in genere è buona; nella maggioranza dei casi è condizionata dal danno cerebrale associato.

Polmonite neonatale

Rappresenta una delle principali cause di morte nel periodo neonatale.

Etiopatogenesi. – Distinguiamo una forma congenita da una acquisita. Nella prima l'infezione può arrivare nell'utero per via ascendente, attraverso lacerazioni del sacco, e colpire dapprima le membrane e il liquido amniotico (corioamnionite) prima di raggiungere il feto; molto più raramente è in causa la via ematica transplacentare. Nella forma acquisita il n. si può contagiare, per inalazione, durante il passaggio nel canale del parto oppure successivamente, nel corso dei primi giorni di vita. Nella forma congenita contratta per via ascendente, i germi più frequentemente in causa sono gli ospiti abituali degli apparati genitale e digerente della madre: *E. coli*, klebsielle, enterococchi, streptococchi di gruppo B; *Listeria monocytogenes*, toxoplasma e citomegalovirus si trasmettono invece per via ematica. Nelle forme contratte dopo il parto tutti i germi possono essere in causa, soprattutto quelli che si selezionano più facilmente nei reparti di maternità: *Pseudomonas aeruginosa*, klebsielle, protei, etc.

Fattori predisponenti sono la rottura prematura delle membrane, il travaglio di parto prolungato, le eccessive manipolazioni ostetriche e le manovre di rianimazione alla nascita. Va ricordato, poi, che il n., specie se prematuro, s'infetta facilmente, a causa d'importanti carenze immunitarie: deficit d'opsonizzazione per i germi gram-negativi, riduzione della chemiotassi, facile esauribilità dei polimorfonucleati e immaturità del sistema macrofagico.

Sintomatologia. – L'inizio delle manifestazioni cliniche è più o meno precoce, variando da alcune ore a diversi giorni dalla nascita, a seconda del momento dell'infezione. Non vi sono sintomi patognomonici: è presente una sindrome respiratoria, più o meno completa; talora c'è un reperto ascoltatorio di rantoli fini. Anche se la polmonite si può presentare isolata, spesso si manifesta, o nell'ambito di una sepsi (i cui sintomi allora si associano a quelli respiratori) o come una complicanza di una malattia delle membrane ialine o di una sindrome da aspirazione di meconio.

Nell'infezione da streptococco di gruppo B la sintomatologia è dominata dalle precoci e gravi crisi di apnea e talora da un'ipotensione arteriosa marcata e ingravescente.

Diagnosi. – Nella radiografia del torace in genere sono presenti chiazze di addensamento, di grandezza variabile, uni- o bilaterali, e talora zone di atelettasia anche estese.

Nelle forme da streptococco di gruppo B il quadro radiografico può essere molto simile a quello della malattia delle membrane ialine: di aiuto diagnostico possono essere gli altri segni clinici dell'infezione (scleredema, splenomegalia, distensione addominale, ittero a bilirubina mista, etc.), le alterazioni ematologiche (neutropenia, aumento delle *band cells*, granulazioni tossiche nei polimorfonucleati, etc.) e infine l'emocoltura.

Terapia. – Se non si è identificato il germe responsabile della polmonite, il trattamento si baserà sull'impiego di un'associazione di una penicillina e di un aminoglicoside (ad es., ampicillina 100 mg/kg/*die*, in 2 volte, e.v., e gentamicina 5 mg/kg/*die* in 2 volte, e.v.). L'associazione suddetta va bene anche per le forme da streptococco di gruppo B, purché l'ampicillina venga somministrata a dosi più alte (200-300 mg/kg/*die*, in 3 volte). Al fine di potenziare i meccanismi immunitari si possono utilizzare le trasfusioni di plasma fresco o congelato a —70 °C entro 2 h dalla raccolta o la trasfusione di concentrati granulocitari. Per ottenere valori accettabili di PaO_2 può essere necessario, nei primi giorni, somministrare ossigeno in elevate concentrazioni. Se, nonostante ciò, il paziente è ipossiemico, si può tentare l'applicazione della PTC, soprattutto qualora si tratti di un prematuro, in cui

Digitized by Google

potrebbe coesistere una carenza di *surfactant*: la PTC va applicata con grande cautela (al massimo 4-5 cmH_2O) e proseguita solo se si ottiene una risposta positiva; raramente si rende necessaria la respirazione meccanica. Di grande utilità le manovre di fisioterapia e le variazioni della postura (v. sotto).

Sindrome respiratoria di tipo 2

Questa sindrome respiratoria (*Respiratory Distress Syndrome Type 2*), denominata anche *tachipnea transitoria del* n., colpisce in prevalenza il n. a termine, specie quando la madre è stata sottoposta a taglio cesareo o a terapia sedativa durante il travaglio.

Etiopatogenesi. – Probabilmente ha importanza il ritardato riassorbimento del liquido endoalveolare dopo la nascita.

Sintomatologia. – Il quadro clinico compare precocemente ed è molto simile a quello della malattia delle membrane ialine: rientramenti inspiratori, tachipnea, gemito, alitamento delle pinne nasali e cianosi, che in genere è moderata, ma in taluni casi può richiedere anche, per regredire, la somministrazione di ossigeno in elevata concentrazione (FIO_2 di 0,7-0,8). A differenza però che nella malattia delle membrane ialine il torace è ben espanso. La PaO_2 può anche essere all'inizio molto bassa, ma in genere risale già in 2ª giornata, quando, invece, nella malattia delle membrane ialine tende a calare; può esserci moderata acidosi metabolica e di solito la $PaCO_2$ è bassa a causa dell'iperventilazione.

Quasi sempre la malattia regredisce in 2-3 giorni con una mortalità praticamente nulla.

Diagnosi. – L'esame radiografico del torace mostra enfisema, aumento della trama broncovasale, opacità a chiazze soprattutto basali e talora ispessimento delle scissure interlobari.

Terapia. – In genere è sufficiente un'ossigenoterapia a basse concentrazioni e quasi mai è necessario applicare la PTC o la ventilazione meccanica.

Insufficienza polmonare cronica e crisi di apnea idiopatiche del prematuro

L'insufficienza polmonare cronica del prematuro (*Chronic Pulmonary Insufficiency of the Premature:* CPIP) colpisce i n. pretermine molto piccoli (peso alla nascita < 1200-1300 g; età gestazionale < 29 settimane). Sono n. che non hanno di solito presentato asfissia perinatale e che, nei primi giorni di vita, non mostrano alterazioni cliniche ed emogasanalitiche; successivamente compaiono: tachipnea, lievi rientramenti e crisi di apnea con bradicardia.

Nel prematuro di peso molto basso queste ultime manifestazioni possono, seppure raramente, presentarsi anche in assenza di CPIP o di altre affezioni ben definite, e rappresentano, in questo caso, le cosiddette «crisi di apnea idiopatiche del prematuro».

Le alterazioni funzionali prevalenti, nell'insufficienza polmonare cronica del prematuro, sono: riduzione della capacità funzionale residua (legata alle atelettasie polmonari), ipossiemia (secondaria allo *shunt* destro-sinistro intrapolmonare) e ipercapnia (dovuta alla presenza di zone polmonari in cui è alterato il rapporto ventilazione/perfusione). L'esame radiografico del torace può mostrare una lieve ipotrasparenza diffusa dei campi polmonari o una fine granularità localizzata alle basi o piccole zone d'ipotrasparenza.

La prognosi immediata, in questi ultimi anni, grazie ai nuovi mezzi terapeutici e alla migliore qualificazione del personale d'assistenza, è notevolmente migliorata; e così pure la prognosi a distanza. Le complicanze più temibili, responsabili della quasi totalità dei decessi, sono rappresentate dalla sepsi e dall'emorragia endocranica.

Etiopatogenesi. – Per spiegare l'origine della CPIP si è invocata una carenza parziale di *surfactant*; sono state inoltre avanzate anche interpretazioni etiopatogenetiche analoghe a quelle proposte per la sindrome di Wilson-Mikity (dismaturità polmonare o bronchiale; v. sotto).

Per quanto riguarda le crisi di apnea idiopatiche potrebbe avere importanza l'immaturità dei centri respiratori; su questi agirebbe, con effetto depressivo, l'ipossiemia moderata, secondaria alla riduzione della capacità residua funzionale sempre presente nei prematuri di peso molto basso.

Profilassi e terapia. – Per le crisi di apnea che compaiono nei pazienti di età gestazionale > 30 settimane, in genere è sufficiente la somministrazione di xantine (v. sotto); in caso di crisi persistenti si può utilizzare la PPC (*pressione positiva continua*; v. sotto) a basse pressioni applicata mediante nasocannula. Nei n. di età gestazionale $\leqslant 30$ settimane, al fine di prevenire la CPIP e/o le crisi di apnea è consigliabile impiegare subito, fin dall'ingresso, la PPC (sempre mediante nasocannula e a pressioni basse, non superiori a 3-4 cmH_2O) e, se necessario, l'ossigenoterapia a basse concentrazioni. Se compaiono crisi di apnea si può iniziare la somministrazione di xantine; se, nonostante ciò, le crisi continuano, si può intraprendere la ventilazione meccanica con cannula nasale o endotracheale.

Di solito questo trattamento può essere sospeso dopo una settimana, ma nei n. più prematuri va talvolta protratto molto più a lungo, fino a quando il paziente non tende più a presentare crisi di apnea.

Raccolte aeree extralveolari

Sono rappresentate dall'enfisema interstiziale, dallo pneumomediastino e dallo pneumotorace.

Enfisema interstiziale. – In questa affezione piccole raccolte aeree si formano nell'interstizio polmonare, cioè nel connettivo peribroncovasale, per rottura della parete alveolare.

Nell'etiopatogenesi è sicuramente di grande importanza l'uso della PPC e della ventilazione meccanica, soprattutto nella malattia delle membrane ialine: in questa affezione il barotrauma, agendo su una parete alveolare piuttosto rigida, facilmente ne provoca la rottura.

La sintomatologia clinica non presenta aspetti particolari, oltre quelli della malattia di base. Nei radiogrammi del torace si osservano piccole areole luminose, di forma e dimensioni varie, di solito ovalari, disseminate in entrambi gli ambiti polmonari senza rapporto con le diramazioni dell'albero bronchiale.

La diagnosi precoce è di grande importanza, in quanto spesso all'enfisema interstiziale segue lo pneumotorace. Ai fini della terapia, nel caso che se ne stia facendo uso, è necessario ridurre il più possibile la PPC e, se il bambino è ventilato artificialmente, abbassare i valori «picco» della PPI (*pressione positiva intermittente*; v. sotto).

Pneumomediastino. – Nel mediastino del n. può penetrare aria proveniente dall'interstizio polmonare; ciò si può verificare, o in seguito a manovre rianimative troppo violente, o nel corso di affezioni polmonari in cui la malattia o i mezzi terapeutici applicati provocano facilmente rotture alveolari.

Digitized by Google

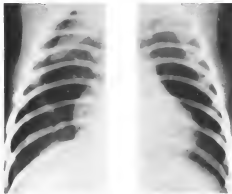
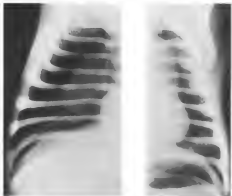



Fig. 12. Sindrome respiratoria del n. dovuta a pneumomediastino. Esame radiografico standard del torace: si noti lo sbandieramento in alto del timo.

Se la raccolta aerea è notevole, lo sterno appare prominente ed i toni cardiaci si ascoltano fiochi. Il quadro radiografico varia molto a seconda dell'entità della raccolta aerea: si va da un'immagine caratterizzata da due sottili bande trasparenti ai lati dell'ombra mediastinica ad altre in cui il mediastino è circondato da due voluminose sacche trasparenti e l'ombra timica è sbandierata in alto ad «ali di gabbiano» (fig. 12); nei casi dubbi, la proiezione laterale evidenzia la raccolta d'aria dietro lo sterno.

Attualmente non è consigliata alcuna terapia, anche nelle forme più gravi; di grande importanza è la stretta sorveglianza del paziente per la grande frequenza con cui lo pneumomediastino è seguito dallo pneumotorace.

Pneumotorace. – Questa condizione morbosa è presente nell'1% di tutti i nati vivi.

Secondo alcuni sarebbe sempre preceduta da uno pneumomediastino e l'aria arriverebbe nel cavo pleurico per rottura della pleura mediastinica; secondo altri, invece, lo pneumotorace si formerebbe direttamente per la rottura di bolle sottopleuriche. Può essere spontaneo, ma nella maggioranza dei casi è legato, o a manovre rianimative violente, o a malattie polmonari, come la sindrome da aspirazione massiva, in cui vi è una maldistribuzione d'aria nel polmone, con sovradistensione di gruppi di alveoli; infine può rappresentare una complicanza iatrogena dell'uso della PPC o della PPI.

A seconda della quantità d'aria presente nel cavo pleurico e delle modalità con cui lo pneumotorace si è formato, si va da forme completamente asintomatiche a forme gravissime (pneumotorace ipertensivo), in cui s'impone il drenaggio d'urgenza. Generalmente i segni della sindrome respiratoria compaiono improvvisamente e, all'ascoltazione del torace, si rilevano la riduzione o l'assenza del murmure vescicolare dal lato affetto nonché toni cardiaci fiochi ed ectopici. Se il bambino è in PPC o in respirazione meccanica per un'altra affezione lo pneumotorace si manifesta con un peggioramento dei sintomi preesistenti e con agitazione del paziente, che tende a opporsi alla PPC o al respiratore. Nelle forme gravi si ha il collasso del polmone del lato affetto e l'ipoespansione di quello controlaterale, per cui si osserva ipossiemia di vario grado, nonché acidemia per acidosi mista. La compressione del mediastino determina ostacolato ritorno venoso e quindi riduzione della gittata cardiaca; ne conseguono aumento della pressione venosa e calo della pressione sistemica.

L'esame radiografico del torace mostra una falda d'aria, più o meno estesa, che circonda perifericamente il polmone, in parte collassato; nelle forme ipertensive il mediastino è spostato dal lato opposto (fig. 13).

Non conviene trattare le forme lievi, che vanno però seguite attentamente, con radiogrammi ravvicinati. È invece necessario intervenire rapidamente quando il bambino è in ventilazione meccanica, quando lo pneumotorace è ipertensivo (raccolta aerea cospicua con spostamento del mediastino) oppure quando la sintomatologia respiratoria o quella cardiaca sono ingravescenti. Il trattamento consiste in un drenaggio che si attua introducendo nel cavo pleurico, previa incisione della cute e dei muscoli a livello del II-III spazio intercostale sull'ascellare media, una sonda di Petzer, che va collegata a una valvola ad acqua.

Fig. 13. Sindrome respiratoria del n. dovuta a pneumotorace destro. Esame radiografico standard del torace.

Displasia broncopolmonare

Si può considerare una sequela della malattia delle membrane ialine (v. sopra) e del suo trattamento (ventilazione meccanica attuata per necessità con parametri «a rischio»).

Etiopatogenesi. – Le cause di questa affezione sono presumibilmente multiple. Sul polmone immaturo e in presenza delle alterazioni prodotte dalla malattia delle membrane ialine o da un'altra malattia polmonare grave, l'O_2 a elevate concentrazioni, la cannula endotracheale e il picco pressorio del respiratore determinano, dapprima, aumento e ristagno delle secrezioni, quindi alterazioni delle mucose alveolare e bronchiale, con edema sia negli alveoli che nell'interstizio; segue l'organizzazione tanto dell'essudato intralveolare (che conduce alla formazione, con meccanismo occlusivo, di zone atelettasiche e zone enfisematose) che di quello interstiziale (con conseguente fibrosi interstiziale).

Sintomatologia. – Il n., intubato e sottoposto a ventilazione meccanica con O_2 ad alte concentrazioni, non tende a migliorare significativamente; è possibile magari abbassare la concentrazione di O_2, ma non si riesce a divez-

Digitized by Google

zare il bambino dal respiratore, se non con difficoltà e con ritardo rispetto alla media; inoltre, persistono rientramenti inspiratori, segni di dispnea, tachipnea e ossigenodipendenza, che possono protrarsi anche per diversi mesi. Sono frequenti le complicanze infettive e quelle cardiocircolatorie (cuore polmonare cronico).

La mortalità, nelle forme gravi, arriva sino al 40%.

Diagnosi. – Il riconoscimento della displasia broncopolmonare è abbastanza agevole data la sua stretta connessione con la malattia delle membrane ialine. La radiografia del torace mostra reperti che variano in rapporto alla fase dell'affezione: al quadro reticologranulare tipico della malattia delle membrane ialine seguono, dapprima ipotrasparenza diffusa o a grandi chiazze, quindi un aspetto a favo molto simile a quello che si osserva nella sindrome di Wilson-Mikity (aree rotondeggianti ipertrasparenti alternate ad aree di opacità), successivamente prevale l'enfisema, soprattutto alla periferia, mentre agli ili si evidenziano zone allungate di ipotrasparenza.

Terapia e profilassi. – Non esiste un trattamento specifico. Si usano: l'O_2 finché è necessario, gli antibiotici nel sospetto di una complicanza infettiva, i digitalici e i diuretici se le condizioni cardiocircolatorie lo richiedono. Per la profilassi è utile l'applicazione precoce della PTC appena posta la diagnosi di malattia delle membrane ialine: si riducono così la necessità di alte concentrazioni di O_2 ed il numero di pazienti da intubare e sottoporre a ventilazione meccanica. Se si è resa inevitabile l'intubazione, di grande importanza sono la fluidificazione e il drenaggio delle secrezioni. Recentemente si è raccomandata la somministrazione di Vit. E nei prematuri in ventilazione meccanica (20 mg/kg/*die* i.m., finché la FIO_2 è maggiore di 0,4): la sua azione non è ancora chiarita, ma probabilmente, come agente antiossidante, proteggerebbe la mucosa respiratoria dall'azione lesiva dell'ossigenoterapia ad alte concentrazioni.

Sindrome di Wilson-Mikity

È un'affezione a decorso cronico, da alcuni identificata con la displasia broncopolmonare (v. sopra), che colpisce quasi esclusivamente i n. di peso molto basso (< 1500 g) e di età gestazionale minore di 32 settimane; la sua frequenza è diminuita in questi ultimi anni senza motivi apparenti.

Etiopatogenesi. – Le cause della malattia sono tuttora piuttosto oscure. Da alcuni è stata invocata l'*immaturità polmonare* (ridotta distensibilità della parete alveolare in alcune zone e quindi enfisema compensatorio in altre con distensibilità normale); altri hanno parlato invece di *immaturità bronchiale* (facilità al collasso dei bronchioli in fase espiratoria e quindi formazione di zone di enfisema con meccanismo ostruttivo).

Sintomatologia. – Le manifestazioni cliniche di questa sindrome respiratoria compaiono, in genere, nelle prime settimane di vita sotto forma di lievi rientramenti, tachipnea e cianosi, che regredisce con la somministrazione di O_2 a bassa concentrazione. Tale sintomatologia si può protrarre pressoché inalterata fino alla fine del primo anno di vita, quando di solito avviene la guarigione nei casi ad esito favorevole (70-80%). Sono inoltre presenti ipossiemia moderata, marcata ipercapnia e spesso alcalosi metabolica, che serve a compensare l'acidosi respiratoria cronica, probabilmente responsabile della grave osteoporosi così frequente in questi pazienti.

Particolare gravità rivestono, in questi casi, le infezioni respiratorie intercorrenti, che, insieme alle complicanze cardiocircolatorie (cuore polmonare cronico) rappresentano la principale causa di morte.

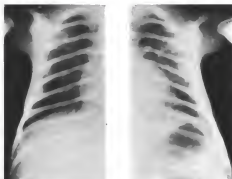



Fig. 14. Sindrome di Wilson-Mikity. Esame radiografico standard del torace: si noti l'aspetto «a favo» dei campi polmonari.

Diagnosi. – L'esame radiografico del torace evidenzia all'inizio enfisema marcato e diffuso, con presenza di piccole areole iperdiafane che conferiscono al polmone un aspetto microcistico, a favo (fig. 14); successivamente, all'enfisema si aggiungono strie grossolane che s'irradiano dall'ilo alla periferia.

Terapia. – Non esiste un trattamento specifico della sindrome di Wilson-Mikity. L'O_2 va somministrato con cautela a evitare danni da iperossia: spesso è sufficiente una FIO_2 di 0,25-0,30. Utili possono essere, nelle forme di osteoporosi grave, i derivati del testosterone e la Vit. D.

Malformazioni polmonari

Agenesia e ipoplasia polmonari. – L'agenesia bilaterale è estremamente rara ed è ovviamente incompatibile con la vita; nella forma unilaterale, meno rara, il polmone presente è enfisematoso ed il mediastino è spostato dal lato opposto. L'ipoplasia polmonare può essere primitiva, ma in genere è secondaria a situazioni che, riducendo il

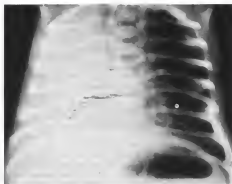



Fig. 15. Sindrome respiratoria del n. da agenesia polmonare destra. Esame radiografico standard del torace.

Digitized by Google

volume di un emitorace, impediscono il normale sviluppo del polmone corrispondente (ernia diaframmatica, cisti, tumori, etc.). La sintomatologia è aspecifica e, nell'ipoplasia, dipende dalla sede e dalla estensione della malformazione. La diagnosi è radiografica: si osserva un'opacità più o meno estesa (l'intero polmone nell'agenesia; fig. 15), con spostamento più o meno vistoso del mediastino.

Linfangettasia polmonare congenita. – È una rara malformazione caratterizzata dalla dilatazione cistica diffusa della rete linfatica polmonare. Per cause sconosciute non avviene l'involuzione di quest'ultima, che normalmente si verifica nella seconda metà della gravidanza, e quindi il parenchima polmonare rimane «strozzato», con conseguente grave ipoventilazione. La sintomatologia insorge alla nascita e nella maggioranza dei casi la malattia ha esito letale nei primi giorni di vita. Gli aspetti radiografici non sono tipici: si va da un'ipotrasparenza diffusa a un quadro reticologranulare, simile a quello della malattia delle membrane ialine.

Enfisema lobare. – Questa malformazione consiste nella sovradistensione di un lobo polmonare, alla cui base è l'ostruzione di un bronco lobare, che, con meccanismo a valvola, consente il passaggio dell'aria nell'inspirazione, ma non nell'espirazione. L'ostacolo può essere intrinseco o estrinseco al lume bronchiale ed è chiaramente identificabile in ca. la metà dei casi; negli altri casi, si è avanzata l'ipotesi di una displasia localizzata a un tratto della cartilagine bronchiale, che si collasserebbe nell'espirazione.

La sintomatologia, che è caratterizzata soprattutto dalla tachipnea e dai segni di dispnea, compare di solito nei primi giorni di vita e tende a peggiorare lentamente anche se, talora, la situazione può precipitare bruscamente. L'esame radiografico del torace evidenzia un lobo polmonare iperdisteso e ipertrasparente, all'interno del quale, però, è ancora visibile, anche se ridotta, la trama polmonare (che manca invece nello pneumotorace e nella cisti polmonare); può anche osservarsi un'atelettasia del lobo contiguo con spostamento del mediastino dal lato opposto.

Si può tentare di sbloccare il bronco interessato mediante la broncoscopia e la broncoaspirazione; altrimenti la terapia consiste nella lobectomia, che va attuata con sollecitudine, anche nei casi che non presentano sintomi gravi.

Sindromi respiratorie da affezioni dell'apparato cardiovascolare

Cardiopatie congenite

Praticamente tutte le cardiopatie congenite possono dare, in epoca neonatale, segni respiratori, in genere nel corso di un prescompenso o di uno scompenso franco. Le forme che più frequentemente determinano una vera e propria sindrome respiratoria del n. sono la trasposizione dei grossi vasi, l'atresia aortica, la coartazione aortica, l'atresia polmonare, l'ipoplasia del cuore sinistro e il ritorno venoso polmonare anomalo (v. CUORE, *malformazioni congenite del cuore e dei grossi vasi*, IV, 1712; CARDIOCHIRURGIA, III, 807).

Pervietà del dotto di Botallo

Nel n. può essere causa di una sindrome respiratoria la *pervietà del dotto di Botallo*: non parliamo della forma malformativa, ma di quella funzionale, che si osserva non di rado nei n. di peso molto basso, in genere nel corso di un'affezione polmonare grave, come la malattia delle membrane ialine. Nei primi giorni di vita il dotto si chiude solo funzionalmente, per cui l'ipossiemia (associata al fatto che la parete del vaso è povera di fibre muscolari) ne determina facilmente la riapertura; il conseguente *shunt* sinistro-destro aumenta poi bruscamente quando, con il miglioramento della malattia delle membrane ialine, crollano le resistenze polmonari: a questo punto compaiono i sintomi dello scompenso.

Oltre ai segni respiratori, soprattutto crisi di apnea, è presente un soffio, sistolico o continuo (nelle forme con *shunt* più ampio), sul focolaio polmonare; può coesistere epatomegalia.

La diagnosi è confermata dalla radiografia del torace (cardiomegalia, accentuazione della trama e/o sintomi di edema polmonare), dall'ECG (segni di sovraccarico ventricolare sinistro) e soprattutto dall'ecocardiografia (lo *shunt* sinistro-destro provoca una riduzione del rapporto diametro del bulbo aortico/diametro dell'atrio sinistro).

La terapia, oltre che sui digitalici e sui diuretici, si basa sull'uso della PPC a bassi livelli (con azione anti-edema polmonare) e soprattutto sulla somministrazione di sostanze inibitrici della prostaglandinsintetasi, come l'indometacina (0,2 mg/kg *per os*, da ripetersi 1-2 volte a distanza di 12-24 h, in caso d'insuccesso); in tal modo solo raramente si rende necessaria la chiusura chirurgica del dotto.

Persistenza della circolazione fetale

Un'altra situazione cardiocircolatoria funzionale che si manifesta prevalentemente con sintomi respiratori è la persistenza della circolazione fetale. In questa condizione si ha uno *shunt* destro-sinistro a livello del forame ovale e del dotto di Botallo a seguito della mancata caduta delle resistenze nel piccolo circolo dopo la nascita, con conseguente ipertensione polmonare. Oltre alla forma secondaria, presente in varie affezioni (malattia delle membrane ialine, broncopolmonite, sindrome da aspirazione di meconio, etc.), in cui la vasocostrizione polmonare è legata soprattutto all'ipossiemia e all'acidosi, esiste una forma idiopatica, in cui la causa della mancata o insufficiente dilatazione delle arteriole polmonari è tuttora oscura: è però certo che, nei soggetti deceduti, un reperto frequente è l'esagerato sviluppo della tunica muscolare dei suddetti vasi. La forma idiopatica colpisce in genere i n. a termine; la sintomatologia compare precocemente ed è caratterizzata soprattutto da tachicardia e cianosi grave, che si riduce poco o nulla con la somministrazione di O_2. La PaO_2 è bassa, mentre normali sono in genere pH e $PaCO_2$; spesso coesiste acidosi metabolica persistente. L'esame radiografico del torace mostra di solito solo una modesta cardiomegalia, mentre l'ECG evidenzia un sovraccarico ventricolare destro.

Alcuni casi di persistenza della circolazione fetale si risolvono spontaneamente, altri vanno incontro, se non trattati, allo scompenso congestizio.

La terapia si basa sulla correzione dell'ipossiemia, dell'acidosi e degli altri squilibri metabolici associati. Nei casi resistenti si può tentare la somministrazione di isoproterenolo, farmaco β-stimolante, che provoca un aumento della pressione sistemica (tramite incremento della gittata cardiaca) e una riduzione della pressione polmonare (mediante vasodilatazione del piccolo circolo). La dose è 0,1 γ/kg/min e.v.

Malformazioni vascolari

Alcune malformazioni dei grossi vasi arteriosi (arteria succlavia destra anomala, doppio arco aortico, arteria anonima anomala, etc.) realizzano un anello vascolare

che comprime la trachea, i bronchi e l'esofago. Oltre ai sintomi respiratori provocati dalla compressione della trachea (stridore e crisi di cianosi) si hanno segni di compressione dell'esofago (disfagia e vomito).

La diagnosi, radiografica, è basata sulla dimostrazione dell'impronta del vaso anomalo sulla trachea e sull'esofago. La terapia è chirurgica.

Pletora

Anche la pletora (ematocrito venoso $\geqslant 70\%$) può essere causa di una sindrome respiratoria del n. Tale condizione è legata a esagerato passaggio di sangue placentare nel feto (trasfusione gemello-gemello o madre-feto) o a situazioni caratterizzate da insufficienza placentare cronica (dismaturità, infezioni intrauterine, gestosi, etc.). Oltre ai segni neurologici i più frequenti sono quelli respiratori; spesso coesistono ipoglicemia, ipocalcemia, iperbilirubinemia e piastrinopenia.

La terapia consiste, oltre che nella correzione degli squilibri metabolici eventualmente presenti, nella salassotrasfusione parziale con plasma.

Terapia della sindrome respiratoria del neonato

Terapia dell'insufficienza respiratoria

L'obiettivo di questo tipo di trattamento è mantenere la PaO_2 tra 60 e 80 mmHg.

Ossigeno. – Va somministrato umidificato e riscaldato; se sono necessarie concentrazioni superiori al 40% ($FIO_2 > 0,4$) è necessario applicare una tendina o un sacchetto intorno al capo del paziente.

Pressione transpolmonare continua. – Consiste nel creare artificialmente un gradiente pressorio tra l'interno e l'esterno delle vie aeree, anche alla fine dell'espirazione. Ciò si può realizzare, o aumentando la pressione nelle vie aeree (*pressione positiva continua*; fig. 16), o diminuendo la pressione all'esterno della gabbia toracica (*pressione negativa continua*); la sua principale funzione è quella di ostacolare il collasso alveolare e quindi di aumentare la capacità funzionale residua. Oltre che nella malattia delle membrane ialine, questa terapia trova pertanto indicazione in tutte quelle affezioni in cui c'è tendenza alla riduzione della capacità funzionale residua (CPIP, crisi di apnea del prematuro, divezzamento dal respiratore, paralisi diaframmatica, decorso postoperatorio in interventi sul torace o sul cuore, etc.). Per poterla utilizzare è indispensabile che il paziente respiri spontaneamente e validamente. Può essere applicata tramite tubo endotracheale, maschera facciale oppure nasocannula; quest'ultimo è probabilmente il sistema più semplice e meno rischioso.

Ventilazione meccanica. – Si può attuare mediante respiratori a *pressione positiva intermittente* o a *pressione negativa intermittente*, sia sotto forma di *ventilazione assistita*, in cui il respiratore entra in funzione a ogni inspirazione del paziente, che come *ventilazione controllata*, in cui il respiratore funziona automaticamente a una frequenza prefissata. A evitare il collasso alveolare si può associare la PTC, sotto forma di *pressione positiva di fine espirazione.* Si ricorre alla ventilazione meccanica in caso di apnea protratta o recidivante, quando la PaO_2 scende sotto 40 mmHg (nonostante l'applicazione di una PTC di 7-10 cmH_2O con $FIO_2 = 1$) oppure quando la $PaCO_2$ è maggiore di 80-90 mmHg (con pH $< 7,20$).

Intermittent mandatory ventilation. – Consiste nell'intercalare alla respirazione spontanea del paziente l'intervento del respiratore meccanico, a una frequenza molto bassa (5-10/min): ciò si può realizzare mediante uno speciale circuito cui può essere applicata anche la PPC. Tale modalità di assistenza respiratoria è impiegata con successo al momento di divezzare il bambino dal respiratore meccanico e per trattare forme lievi d'ipoventilazione, come quelle che si verificano nelle crisi di apnea idiopatiche del prematuro.

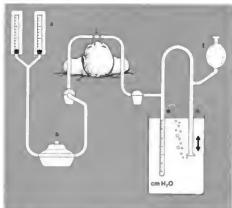



Fig. 16. Schema di un apparecchio per applicare la pressione positiva continua. La miscela di aria e O_2 proveniente dai flussometri (a), umidificata e riscaldata dall'umidificatore (b), arriva al n. tramite una doppia cannula nasale (c), viene parzialmente inspirata e quindi, insieme all'aria espirata, gorgoglia all'esterno attraverso un tubo di plastica (d), immerso in acqua a una profondità che si può variare a piacimento e da cui dipende la pressione che vige nel circuito. Il tubo (e) funge da manometro e il pallone (f) serve a ridurre al minimo le oscillazioni di pressione.

Monitoraggio della PaO_2. – Indispensabile al fine di evitare i danni da iperossia o da ipossia, è il controllo sistematico della PaO_2, che, unitamente a quello di pH, $PaCO_2$ ed eccesso di basi, va effettuato almeno 2 volte al giorno, se la FIO_2 è maggiore di 0,4; inoltre dopo ogni variazione della FIO_2 e degli altri parametri della PTC e della ventilazione meccanica. I controlli emogasanalitici vanno fatti su sangue arterioso, prelevato dall'arteria ombelicale o dall'arteria radiale. Per la determinazione dell'equilibrio acido-base, ma non della PaO_2, si può utilizzare anche il sangue capillare arterializzato. Il controllo della PaO_2 e della $PaCO_2$ può anche essere effettuato mediante speciali elettrodi applicati alla cute, che consentono il monitoraggio continuo dei suddetti parametri.

Monitoraggio cardiaco e respiratorio. – Il continuo controllo dell'attività cardiaca e di quella respiratoria è indispensabile per poter individuare tempestivamente eventuali peggioramenti e complicanze.

Metilxantine. – Nel trattamento delle crisi di apnea idiopatiche del prematuro vengono usate soprattutto la teofillina (2 mg/kg ogni 6 h *per os*) e la caffeina (dose di attacco: 10 mg/kg/*die*, e.v.; dose di mantenimento: 5 mg/kg/*die*, *per os*). Esse agirebbero aumentando la sensibilità dei centri respiratori alla $PaCO_2$.

Fisioterapia. – Anche il trattamento fisioterapico è molto utile, soprattutto nelle forme in cui vi sono secrezioni abbondanti, con conseguente tendenza all'ostruzione bronchiale (sindrome da aspirazione massiva, polmonite, pazienti intubati e sottoposti a ventilazione mec-

Digitized by Google

canica, etc.). Si attua mediante energici massaggi, effettuati manualmente o con vibratori meccanici sulla parete toracica e seguiti da periodiche variazioni della postura e da accurate aspirazioni delle vie aeree.

Altre misure profilattiche e terapeutiche

Correzione dell'acidosi metabolica. – Si usa il bicarbonato di sodio (mEq da somministrare = eccesso di basi [mEq/l] × peso corporeo [kg] × 0,25). Il preparato va infuso in una vena o in un'arteria lentamente (2 mEq/min) eseguendo dopo 2 h un controllo dell'eccesso di basi.

Prevenzione dell'ipotermia. – Al fine di ridurre al minimo il consumo di O_2 il n. va mantenuto in ambiente termicamente neutro. È pertanto indispensabile l'uso di lampade a raggi infrarossi o di sussidi analoghi durante l'espletamento delle varie manovre diagnostiche e terapeutiche; nei prematuri di peso molto basso, molto utili si sono rivelate le incubatrici fornite di servocontrollo della temperatura.

Terapia dell'ipotensione arteriosa. – Utili sono, a questo riguardo, le emotrasfusioni, quando l'Ht è minore del 45%; se l'Ht è alto o l'ipotensione non si risolve con la trasfusione si può ricorrere all'isoproterenolo (0,10 γ/kg/min e.v.).

Alimentazione. – Nella fase acuta di una sindrome respiratoria è sconsigliabile l'alimentazione orale, che può essere sostituita da una fleboclisi di soluzione glicosata al 10% (60-100 ml/kg/*die*) eventualmente arricchita di Na e K (2 mEq/kg/*die*). In 4ª-5ª giornata, nell'impossibilità di iniziare l'alimentazione orale per le condizioni critiche del n., il latte potrà essere somministrato attraverso un sondino orodigiunale, oppure si intraprenderà una vera alimentazione parenterale, aggiungendo alla fleboclisi di soluzione glicosata miscele di aminoacidi ed eventualmente di lipidi.

Correzione di eventuali squilibri metabolici. – È bene ricordare che nel n. affetto da sindrome respiratoria spesso coesistono ipoglicemia e/o ipocalcemia, come pure alterazioni dello ionogramma.

Profilassi delle infezioni. – Le infezioni, in questi soggetti, sono molto frequenti, a causa sia delle carenze immunitarie che delle manipolazioni cui vengono sottoposti i n. di questo tipo; si deve pertanto tentare di prevenirle attuando rigorose misure di asepsi ed effettuando periodici esami batteriologici su campioni provenienti dal paziente (emocoltura, tamponi faringei, rettali, etc.) e dal materiale d'uso.

Terapia dell'iperbilirubinemia. – Va attuata molto scrupolosamente, giacché in questi n. sono frequentemente presenti condizioni (acidosi, asfissia, basso peso, etc.) che, a parità di livello bilirubinemico, aumentano il rischio di ittero nucleare.

Bibliografia

Avery G. B., *Neonatology*, 1975, Lippincott, Philadelphia.
Avery M. E., Fletcher B. D., *The Lung and Its Disorders in the Newborn Infant*, 1974, 3 ed., Saunders, Philadelphia.
Behrman R. E., *Neonatal Perinatal Medicine*, 1977, 2 ed., Mosby, St. Louis.
Bucci G., *Disturbi respiratori neonatali da affezioni dell'apparato respiratorio*, in *Atti XXXI Congr. S.I.P. Genova, 1-3 ott. 1966*, Mattioli, Fidenza.
Colarizi A., *I disturbi respiratori del neonato*, in *Atti XXXI Congr. S.I.P. Genova, 1-3 ott. 1966*, Mattioli, Fidenza.
Iannaccone G., *L'indagine radiologica nei disturbi respiratori del neonato*, in *Atti XXXI Congr. S.I.P. Genova, 1-3 ott. 1966*, Mattioli, Fidenza.
Klaus M. H., Fanaroff A. A., *Care of the High-Risk Neonate*, 1973, Saunders, Philadelphia.
Scarpelli E. M., Auld P. A. M., Goldman H. S., *Pulmonary Disease of the Fetus Newborn and Child*, 1978, Lea & Febiger, Philadelphia.
Strang L. B., *Neonatal Respiration*, 1977, Blackwell, Oxford.
Swyer P. R., *The Intensive Care of the Newly Born*, 1975, Karger, Basel.
Symposium on the Newborn, in *Pediatr. Clin. North Am.*, vol. 24, August 1977, Saunders, Philadelphia.
Symposium on the Respiratory System, in *Clin. Perinatol.*, vol. 5, Sept. 1978, Saunders, Philadelphia.
Symposium on the Tiny Baby, in *Clin. Perinatol.*, vol. 4, Sept. 1977, Saunders, Philadelphia.

MODESTO MENDICINI

INFEZIONI E SEPSI

SOMMARIO

Generalità

Le infezioni costituiscono un importante e vasto capitolo della patologia neonatale per la loro elevata incidenza, per la proteiforme etiologia, per i molteplici aspetti clinici con cui si manifestano e perché rappresentano una significativa causa di mortalità perinatale.

Sarebbe arduo tentare una trattazione sistematica delle infezioni neonatali, dal momento che in questo breve lasso di vita si realizza una concentrazione massima di condizioni infettive, più alta che in tutte le età successive. Nella presente esposizione saranno quindi trattate in modo particolare le infezioni più frequenti e peculiari dell'età neonatale.

A seconda dell'epoca d'insorgenza le infezioni neonatali possono essere distinte in *prenatali* e *postnatali*; a seconda dell'estensione in *sistemiche* e *localizzate*; a seconda dell'etiologia in *batteriche, virali, micotiche* e *protozoarie*. Le infezioni prenatali sono più facilmente a carattere sistemico e a etiologia varia (virale, batterica, protozoaria); le infezioni postnatali possono essere diffuse o localizzate e l'etiologia batterica è di gran lunga prevalente.

Infezioni batteriche

Le infezioni batteriche presentano, nel n., un'incidenza elevata e proporzionale al grado di immaturità: si calcola una frequenza complessiva di 0,5 casi su 1000 nati vivi, ma questa cifra può salire fino a 150 casi su 1000 per i soggetti di peso inferiore a 1500 g.

Etiopatogenesi

Fino al 1943 l'agente etiologico più frequente era lo streptococco β-emolitico di gruppo A, responsabile anche della sepsi puerperale. Con l'avvento degli antibiotici questo germe è in pratica scomparso e si è verificato un viraggio verso lo *Staphylococcus aureus* e verso alcuni batteri gramnegativi, quali *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Serratia.* Recentemente l'ecologia batterica si è di nuovo trasformata e, accanto ai batteri gramnegativi sopra citati, si sono allineati lo streptococco β-emolitico di gruppo B e germi che in precedenza erano considerati solo opportunisti (*Staphylococcus epidermidis*, streptococchi dei gruppi D e G). Le ragioni di queste

Digitized by Google

TAB. VII. AGENTI ETIOLOGICI IDENTIFICATI NEGLI ANNI 1968-78 NELLE SEPSI NEONATALI OSSERVATE PRESSO LA CLINICA PEDIATRICA DELL'UNIVERSITÀ DI ROMA

	%		%
klebsielle	23	streptococchi	6
E. coli	14	stafilococchi	3
P. aeruginosa	11	emofili	1,5
D. pneumoniae	11	*N. meningitidis*	1,5
protei	9	germi non identificati	15

modificazioni sono molteplici: l'uso, spesso incongruo, degli antibiotici e il crescente moltiplicarsi delle resistenze batteriche; il mutare dell'ambiente vaginale, intestinale e cutaneo in rapporto all'impiego di nuovi prodotti disinfettanti; la sopravvivenza di soggetti compromessi nelle difese immunitarie dopo prolungata ospedalizzazione, specie nei Centri di terapia intensiva e rianimazione neonatale. La recente descrizione di epidemie da anaerobi (generi *Bacteroides* e *Clostridium*) e di infezioni da *Chlamydia* precedentemente mai osservate, suggerisce l'ipotesi di una ricircolazione indefinita di agenti etiologici, in rapporto agli specifici equilibri ambientali che, volta per volta, si stabiliscono (tab. VII).

La *patogenesi* delle infezioni neonatali è in rapporto alla presenza di due serie di elementi: molteplici fattori di rischio perinatale e parziale immaturità dei meccanismi di difesa dell'ospite. Tra i primi rivestono un ruolo preminente nello sviluppo di infezioni prenatali (v. sotto: *infezioni prenatali*) i pericoli di infezione attraverso l'organismo materno durante la gravidanza (infezioni diffuse o colonizzazioni batteriche dell'apparato urogenitale della gestante) e durante il travaglio e il parto (rottura prematura o prolungata delle membrane, travaglio protratto, eccessive manipolazioni uterovaginali e manovre di rianimazione neonatale). Inoltre il n. può infettarsi nei primi giorni dopo la nascita per trasporto passivo del germe dagli ambienti, dagli strumenti e dal personale. Tra i secondi è opportuno sottolineare che nel n. sono difettosi proprio quei meccanismi immunologici specificamente devoluti alla difesa dalle infezioni batteriche. La carenza di IgM e i deficit quantitativi e funzionali del complemento comportano un'imperfetta opsonizzazione, specie dei germi gramnegativi. Inoltre la recente identificazione di disfunzioni a carico del sistema granulocitico (in particolare della chemiotassi e dell'attività microbicida) spiega la peculiare recettività dell'organismo neonatale all'invasione da parte delle cariche batteriche.

Le *vie di infezione* possono essere varie:

a) la diffusione ematogena, che prevale nelle forme infettive prenatali (v. sotto: *infezioni prenatali*): i germi raggiungono gli spazi intervillosi placentari attraverso la circolazione materna e penetrano nel letto vascolare fetale;

b) la diffusione ascendente per contiguità (dalla vagina alla decidua, alla placenta, al feto) è insolita, ma può realizzarsi in presenza di infezioni delle vie genitali femminili; questa via può essere ipotizzata quando dalle colture allestite con materiali biologici neonatali si isola lo stesso germe presente nelle secrezioni vaginali materne;

c) la diffusione attraverso il liquido amniotico, contaminato a causa di una rottura prematura delle membrane e poi inalato nei polmoni fetali, rappresenta la via più comune di infezione neonatale;

d) la contaminazione postnatale nella sala parto e soprattutto nei centri di terapia intensiva ha assunto recentemente un'importanza crescente, a causa delle ripetute manipolazioni cui il n. «patologico» viene sottoposto (prelievi, cateterizzazioni, aspirazioni, ventilazione meccanica, etc.).

Classificazione

La distinzione tra infezioni localizzate e sistemiche è utile ai fini pratici, ma è in realtà un'astrazione concettuale. Una «sepsi pura» può essere solo raramente osservata perché la disseminazione ematogena determina, prima o poi, una localizzazione a livello di vari organi e tessuti. La polmonite, ad es., si trova associata al 90% delle sepsi gravi e la meningite è quasi sempre la prima rivelazione di una sepsi silente. D'altro canto, le infezioni batteriche primariamente localizzate (ascessi cutanei, onfaliti, otiti) possono facilmente evolvere verso una diffusione setticemica.

Schematicamente, e ai fini pratici, si può accettare una classificazione che consideri i quadri clinici più significativi di sepsi, tenendo presente che certe modalità di espressione e di decorso sono legate all'agente etiologico, o alla reattività specifica dell'ospite o alla sede di localizzazione (tab. VIII).

Sepsi

Le sepsi del n. sono infezioni sistemiche determinate dall'invasione ematica di batteri e accompagnate dalla presenza di sintomi generali e/o distrettuali.

I *sintomi generali* sono indotti dagli effetti delle interazioni tra ospite e agenti patogeni a vari livelli (ipotalamico, endocrino, immunologico, tessutale) con conseguente liberazione di mediatori chimici (sostanze ad azione adrenergica, steroidi, kinine, anafilotossine, β-endorfine, etc.). I *sintomi distrettuali* sono legati alla maggiore o minore concentrazione della carica batterica a livello dei vari organi o tessuti e sono proporzionati all'entità dell'azione lesiva *in loco* e della risposta infiammatoria.

La sintomatologia delle sepsi neonatali può essere polimorfa: è utile differenziare le forme più frequenti e peculiari, tenendo però presente che l'una forma può trasformarsi nell'altra e che possono svilupparsi quadri combinati.

1. *Sepsi iniziale o torpida*. – I sintomi sono vaghi,

TAB. VIII. FORME CLINICHE DELLE INFEZIONI NEONATALI

Sepsi		iniziale o torpida
		conclamata
		fulminante
		associata a coagulazione intravascolare disseminata
		associata a enterocolite necrotizzante
		associata a distress respiratorio
Infezioni localizzate	**primarie**	infezioni delle vie urinarie (malformazioni?)
		dermatiti
		onfalite
		oftalmite
	secondarie	meningite
		polmonite
		osteoartrite
		diarrea

Digitized by Google

Fig. 17. N. prematuro con shock settico ed enterocolite necrotizzante. (*Osservazione Colarizi*).

aspecifici, incostanti e variamente associati: depressione, astenia della suzione, rigurgiti e vomiti, feci dispeptiche, distensione addominale, sclerema localizzato e crisi di apnea. Questo quadro clinico è transitorio quando rappresenta la fase iniziale di una sepsi; si stabilizza e non assume carattere progressivo nelle sepsi torpide, frequenti nei soggetti a lungo trattati, nei quali si instaura una sorta di equilibrio tra difese dell'ospite, patogenicità del germe ed effetto del trattamento.

2. *Sepsi conclamata.* – È caratterizzata da ipertermia o ipotermia, ittero, epatosplenomegalia, lesioni cutanee (petecchie, microascessi, ectima). Lo stato generale è compromesso e si hanno: aspetto sofferente, rifiuto dell'alimento, colorito cutaneo grigiastro. Questa forma di sepsi, un tempo di comune osservazione, si osserva ora sempre più raramente a causa della progressiva riduzione dei n. vigorosi a essa esposti, della trasformazione degli agenti etiologici e delle modificazioni indotte dalla terapia antibiotica.

Fig. 18. Sepsi neonatale complicata da coagulazione intravascolare disseminata: imponente ematoma del braccio e della spalla. (*Osservazione Colarizi*).

3. *Sepsi fulminante o shock settico.* – Questa forma di sepsi (fig. 17) è più frequente nei prematuri di peso molto basso o quando l'agente patogeno è un efficace produttore di endotossine (*P. aeruginosa*, klebsielle, *E. coli*). La fisionomia clinica è quella tipica dello shock: colorito grigio, marezzature cutanee, depressione profonda con ipomotilità e iporeattività agli stimoli, sclerema diffuso, ipotensione arteriosa grave, crisi di apnea e/o bradicardia. Nello striscio di sangue periferico è frequente il riscontro di neutropenia e di piastrinopenia dovute a lisi, aggregazione e sequestrazione tessutale.

4. *Sepsi associata a coagulazione intravascolare disseminata.* – Il quadro può esplodere direttamente con la drammatica sequenza delle manifestazioni emorragiche (fig. 18), oppure essere preceduto da un periodo, di durata variabile, durante il quale sono presenti sintomi specifici o aspecifici di sepsi. Altre volte la coagulazione intravascolare si instaura gradualmente, iniziando con una piastrinopenia e con un sanguinamento protratto nella sede dei prelievi. Quando i sintomi settici sono assenti o mascherati dall'imponente impronta emorragica, l'etiologia infettiva può essere accertata solo con l'emocoltura. Gli elevati livelli di endotossinemia, particolarmente frequenti nelle sepsi da gramnegativi, riescono a innescare le sequenze coagulative attraverso due vie: o interreagendo con i neutrofili, dai quali si liberano sostanze tromboplastinosimili, o attivando il fattore di Hageman (v. sotto: *malattie emorragiche*).

5. *Sepsi associata a enterocolite necrotizzante.* – Questa sindrome a etiopatogenesi multifattoriale — clinicamente caratterizzata da distensione addominale (fig. 17), enterorragie, pneumatosi intestinale e talvolta evolvente verso la perforazione e la peritonite — spesso riconosce come agente scatenante un'infezione batterica con produzione di tossine. La componente infettiva si associa quasi sempre a un danno della mucosa intestinale di tipo estrinseco (stasi, dilatazione, formule alimentari ipertoniche, etc.) o intrinseco (asfissia, ischemia, ipotermia, etc.). Spesso è necessaria la coesistenza di un «substrato» alimentare favorente, quale il latte artificiale, con conseguente deprivazione di quei fattori immunitari locali che solo l'alimento materno è in grado di fornire (v. sotto: *enterocolite necrotizzante*).

6. *Sepsi associata a distress respiratorio.* – La sepsi si presenta con aspetti clinici e radiologici simili a quelli della malattia delle membrane ialine, associati al quadro iperacuto di uno shock settico. L'agente etiologico più frequente è lo streptococco β-emolitico di gruppo B, ma sono stati chiamati in causa anche altri germi (streptococchi dei gruppi D e G, enterococchi, emofili). L'insorgenza è precoce (nelle prime 24 h di vita) ed esplosiva; la mortalità è elevata ($> 50\%$) perché la malattia risponde scarsamente sia alla terapia antibiotica, sia alla pressione positiva continua o di fine espirazione, sia alla ventilazione meccanica (v. sopra: *sindromi respiratorie*). La fisiopatologia della sindrome è legata alla produzione di una tossina capace di indurre un'elettiva sequestrazione dei neutrofili nel letto capillare polmonare.

Diagnosi. – La diagnosi di sepsi è agevole quando la malattia è conclamata, ma è estremamente difficile quando è in fase iniziale o quando si presenta solo con sintomi vaghi e aspecifici.

Digitized by Google

Le indagini di laboratorio più utili ai fini della diagnosi sono: l'*esame microscopico dell'aspirato gastrico*, che può rivelare la presenza di batteri o polimorfonucleati, espressione di una pregressa amnionite materna; l'*esame istologico della placenta e del cordone ombelicale*, nei quali la presenza di infiltrati cellulari indica una flogosi a insorgenza intrauterina; l'*esame ematologico periferico*, che può dimostrare neutropenia, aumento dei granulociti non segmentati, presenza di granulazioni tossiche e di vacuolizzazioni nei neutrofili, alterazioni queste che sono frequentemente indici di infezione; gli *esami colturali* di sangue, liquor, urine, feci e materiali organici provenienti da faringe, cordone ombelicale, organi genitali materni.

Lo sviluppo di uno stesso germe in diversi esami colturali può illuminare sulla via di infezione. La negatività dell'emocoltura non sempre consente di escludere una sepsi, specie se il paziente è in trattamento antibiotico o quando i germi meno facilmente riconoscibili non vengono ricercati sugli adatti terreni di coltura.

Infezioni localizzate

Meningite purulenta. – È riportata, nei vari centri, una frequenza che oscilla tra 0,20 e 0,46 casi per 1000 nati vivi, con una maggiore incidenza nei prematuri e nei nati da gravidanze o parti complicati. Come per le sepsi, attualmente prevalgono nell'etiologia i germi gramnegativi, come klebsielle, *E. coli*, protei; tra i grampositivi prevale lo streptococco di gruppo B.

I primi *sintomi* sono spesso aspecifici: letargia, problemi di nutrizione, turbe della temperatura e crisi di apnea. In seguito compaiono sintomi più tipici, che orientano verso la giusta diagnosi: convulsioni, ipertono, ipercinesie e, tardivamente, tensione e pulsatilità della fontanella.

Per la *diagnosi* è importante effettuare la puntura lombare in ogni caso di sospetta sepsi. L'esame del liquor, nel n., può suscitare alcuni dubbi in quanto è possibile osservare anche nei n. normali 20-30 cellule/mm³, e un aumento delle proteine (oltre 100 mg/100 ml). La glicorrachia si considera patologica quando è inferiore al 50% del valore della glicemia determinato contemporaneamente. Inoltre è molto importante l'esecuzione di uno striscio del sedimento del liquor che, colorato con il metodo di Gram o con blu di metilene, permette di individuare il germe in causa prima ancora di conoscere la risposta delle colture.

La *prognosi* della meningite del n. è riservata. La mortalità è in media molto alta (20-50%), e varia in rapporto al germe in causa e alla tempestività del trattamento. Tra le complicanze vanno ricordate la *ventricolite* (oltre 50 leucociti/mm³ nel liquido ventricolare con positività degli esami colturali), l'*idrocefalo* e, specialmente nel caso di meningite da protei, la presenza di *ascessi cerebrali*. Inoltre nel 50% dei sopravvissuti si producono, a distanza, *esiti neurologici* di vario tipo e gravità.

Polmonite. – Per la trattazione di questo argomento si rimanda al capitolo dedicato alle malattie respiratorie del n. (v. sopra: *sindromi respiratorie*).

Osteomielite e artriti settiche. – Per ragioni anatomiche e, in particolare, vascolari queste due forme sono spesso associate. Più frequentemente sono interessate le ossa lunghe, ma talvolta possono essere colpite anche le ossa brevi, come le facciali. È anche possibile la coesistenza di focolai osteoartritici multipli.

La localizzazione dei germi nell'apparato osteoarticolare può avvenire per via ematogena o per diffusione locale da un'infezione attigua. Nell'anamnesi di questi

Fig. 19. N. con osteoartrite del ginocchio da germi del genere *Klebsiella*. (*Osservazione Colarizi*).

soggetti è, di solito, presente una sepsi, un intervento traumatico come un'exsanguinotrasfusione, o un prelievo di sangue dai vasi femorali, o l'applicazione di elettrodi sul cuoio capelluto. È anche possibile un'acquisizione dell'infezione per via transplacentare. I germi sono quelli più frequentemente responsabili di sepsi nel periodo neonatale, con prevalenza di *S. aureus* e dei gramnegativi, come le klebsielle, *E. coli* e i protei.

Accanto a *sintomi* generali simili a quelli delle sepsi, sono presenti sintomi locali inizialmente vaghi e sfumati, come ridotta motilità spontanea e dolorabilità alla mobilizzazione attiva del segmento interessato. In seguito compaiono, localmente, edema, tumefazione ed arrossamento della cute sovrastante (fig. 19).

L'esame radiologico è di scarso aiuto per la diagnosi, in fase iniziale, perché le distruzioni ossee non si osservano, di solito, prima della 2ª settimana dall'esordio. Indispensabile è l'individuazione del germe con l'emocoltura ed eventualmente mediante puntura dello spazio articolare o subperiosteo.

Infezioni urinarie. – La batteriuria è presente nell'1% dei n. e nel 2-3% dei prematuri, con una maggiore frequenza nel sesso maschile. Nel 5-10% delle batteriurie sono presenti anomalie congenite del tratto genitourinario. Nelle prime settimane di vita spesso l'infezione urinaria si associa a sepsi. I germi più frequentemente in causa sono *E. coli*, le klebsielle e *P. aeruginosa*; rare le forme da batteri grampositivi, a eccezione di quelle da enterococchi.

Spesso la batteriuria è asintomatica. Nei primi dieci giorni di vita la sintomatologia è molto aspecifica e simile a quella della sepsi subdola. Frequente l'ittero da aumento della bilirubinemia coniugata e le puntate febbrili. In tutti i n. con sepsi è necessario un esame delle urine con ricerca a fresco dei batteri: se questi sono presenti va eseguita l'urinocoltura, possibilmente con prelievo per puntura sovrapubica. È importante eseguire in tutti i n. con infezioni urinarie, a guarigione ottenuta, un controllo urografico.

Digitized by Google

Fig. 20. *A sinistra*, stafilococcia cutanea del n. *Al centro*, n. con ascesso del cuoio capelluto secondario a fleboclisi epicranica. *A destra*, n. con lesioni necrotiche in regione perianale da *Pseudomonas aeruginosa*. (*Osservazione Colarizi*).

Diarrea. – Rara nelle prime settimane di vita, può presentarsi in epidemie causate da ceppi enteropatogeni di *E. coli* o, più raramente, da salmonelle, klebsielle, protei e shigelle. L'entità della diarrea e il tipo di sintomatologia generale possono essere diversi a seconda dell'agente responsabile. Il rischio di disidratazione grave e di squilibri metabolici è molto elevato nelle diarree del n. In corso di epidemie è frequente la presenza di portatori asintomatici, che possono essere responsabili della diffusione dell'agente causale. La diagnosi etiologica viene accertata mediante isolamento del germe, oltre che dalle feci, anche da altre sedi (emocoltura!). In caso di epidemie la coprocoltura va eseguita su tutti i n. ricoverati e sul personale di assistenza.

Infezioni cutanee. – Gli agenti patogeni più frequentemente in causa sono i comuni piogeni (fig. 20, *a sinistra* e *al centro*), *E. coli* e *P. aeruginosa* (fig. 20, *a destra*). Spesso le infezioni cutanee sono il punto di partenza di infezioni profonde (polmonite, sepsi) e, nel caso di infezioni cutanee stafilococciche, sono il campanello d'allarme che segnala l'inizio di un'epidemia di reparto.

Le *pustole* e il *pioderma* sono di solito causate da *S. aureus*.

La *sindrome della cute ustionata* (impetigine bollosa, malattia di Ritter, scarlattina non streptococcica) può dar luogo a forme di gravità variabile, ma tutte accomunate dalla presenza di eritema, bolle e desquamazione cutanea. Sono dovute allo stafilococco di gruppo II, produttore di una esotossina ad azione esfoliativa.

Cellulite e *fascite* sono processi infiammatori gravi, che finiscono per interessare gli strati profondi ed evolvono con un decorso spesso fatale. Gli agenti più frequentemente in causa sono lo streptococco di gruppo A, *S. aureus* ed *E. coli*.

L'*ectima gangrenosa*, consiste in zone di necrosi cutanea causate da *P. aeruginosa*; spesso è associata una sepsi. La prognosi è molto grave.

Nell'*onfalite* (fig. 21), il cordone ombelicale devitalizzato diviene facilmente sede di infezioni batteriche. L'infezione locale può diffondersi attraverso il connettivo causando flebite e arterite, o può essere il punto di partenza di emboli settici.

Oftalmia neonatale. – La *congiuntivite da gonococco*, di solito acquisita nel momento del parto, è molto grave, compromette precocemente la cornea ed evolve rapidamente verso l'endoftalmite. La profilassi eseguita alla nascita con nitrato d'argento ne impedisce l'insorgenza, ma può determinare una congiuntivite chimica di lieve entità ed autolimitantesi. Ancor oggi viene osservato qualche caso di congiuntivite da gonococco dovuto a una profilassi non ben eseguita o ad acquisizione *in utero*.

Le congiuntiviti che esordiscono dopo la prima settimana di vita possono essere *batteriche*, *virali* o da *Chlamydia*. Quest'ultima forma, detta anche *congiuntivite a corpi inclusi*, viene anch'essa acquisita al momento del parto e si manifesta con una flogosi che tende a cronicizzarsi, ma che raramente interessa la cornea. È indicata

Fig. 21. N. con infezione batterica del cordone ombelicale. (*Osservazione N. O'Doherty*).

una terapia locale con colliri a base di sulfamidici o tetracicline, da proseguire per 2 settimane.

Infezioni particolari del periodo neonatale

Malattia da streptococco di gruppo B. – Questa infezione viene contratta dal n. durante il passaggio nel canale del parto o per rottura prematura delle membrane e corioamnionite. È un'infezione identificata negli ultimi anni, la cui frequenza appare in aumento progressivo. Negli U.S.A. rappresenta l'infezione più frequente dell'epoca neonatale, mentre in Italia è osservata più raramente.

La malattia può dar luogo a due quadri clinici principali. Il *primo* è quello di una sepsi che si manifesta nelle prime 24 h di vita con *distress* respiratorio e stato di shock ed è frequentemente fatale. La radiografia del torace, in questa forma, mostra spesso un aspetto indistinguibile da quello della malattia delle membrane ialine. Questa forma è di solito dovuta allo streptococco di tipo Ia. L'*altra forma* insorge più tardivamente, dopo la 1ª settimana di vita, con il quadro di una meningite, ed è di solito dovuta allo streptococco di tipo III. La prognosi della forma tardiva è migliore.

Infezioni da Listeria monocytogenes. – L'infezione precoce della gestante può determinare l'*aborto*, quella tardiva una colonizzazione neonatale che può decorrere con il quadro di una *sepsi* o con quello di una *meningite*. Nella sepsi possono coesistere microgranulomi infiammatori cutanei, faringei e polmonari. La *diagnosi* viene accertata previo riconoscimento del piccolo microrganismo grampositivo, morfologicamente simile ai difteroidi. All'esame del liquor prevalgono le cellule mononucleate.

Sepsi da anaerobi. – Possono colonizzare le vie genitali materne ed essere responsabili sia di sepsi puerperali che di infezioni del n. Attualmente si ritiene che germi anaerobi si riscontrino nel 25% delle batteriemie neonatali, ma il loro preciso significato patogenetico non è ancora ben conosciuto. Le infezioni gravi sono comunque rare e molto spesso gli anaerobi si trovano associati agli aerobi. Il quadro clinico è quello di una sepsi. Molto difficile è l'isolamento del germe perché prelievo e coltura vanno fatti in completa anaerobiosi e per la crescita del germe sono necessari molti giorni. Recentemente è stato proposto di dosare nel sangue, nel pus e nelle urine, con tecnica gascromatografica, gli acidi grassi volatili prodotti da questi germi.

Infezioni virali

Le infezioni virali del n. si osservano per lo più sporadicamente, talvolta sotto forma di piccole epidemie e sono causate da varie specie di virus.

Le meningoencefaliti e le miocarditi neonatali sono di solito provocate dal virus coxsackie B o da virus ECHO. Sono state descritte epidemie nosocomiali di bronchiolite da virus respiratorio sinciziale. Più frequenti sono le epidemie di diarrea nelle quali sono stati riconosciuti come agenti causali gli enterovirus, gli adenovirus e, più recentemente, i rotavirus. La presenza nel reparto di personale infetto rappresenta la predominante fonte di contagio.

Candidiasi

Nel n. è frequente l'osservazione di infezioni localizzate da *Candida albicans*, quali il *mughetto* (fig. 22) e la *candidiasi mucocutanea perianale*. Per quanto esista una correlazione positiva tra candidiasi vaginale materna e comparsa di infezione nel n., tuttavia è ancora oscuro il

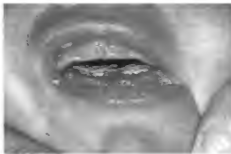



Fig. 22. N. con infezione della cavità orale da *Candida albicans* (mughetto). (*Osservazione N. O'Doherty*).

motivo per cui queste forme localizzate sono così frequenti nell'età neonatale. Le infezioni localizzate sono autolimitanti e non evolvono mai verso forme profonde e gravi. Tuttavia, nei soggetti denutriti, lungamente ospedalizzati e compromessi nelle difese immunologiche, possono verificarsi sepsi, meningiti o poliosteoartriti da *C. albicans*.

Terapia delle infezioni neonatali

Terapia antibiotica

I cardini di un trattamento antibiotico adeguato delle infezioni batteriche del n. sono due: *a*) inizio precoce della terapia, da effettuarsi sin dal principio con preparati attivi sul germe in causa; *b*) schema di somministrazione che permetta di ottenere livelli terapeutici del farmaco nel sangue e nei tessuti senza però raggiungere effetti tossici. Inoltre è preferibile usare antibiotici ad azione battericida e capaci di superare la barriera ematoencefalica.

Lo schema iniziale attualmente più usato, quando non sia (o non sia ancora stato) possibile identificare l'agente etiologico o saggiare la sua sensibilità ai vari antibiotici, è rappresentato dall'associazione tra l'ampicillina e un aminoglicoside (gentamicina, tobramicina, amikacina), che consente di colpire un largo spettro di germi sia grampositivi che gramnegativi. Quando si sia individuato l'agente responsabile, invece, è opportuno scegliere l'antibiotico più attivo su di esso, eventualmente verificandone l'effetto con le prove di sensibilità *in vitro*. Ad es., in caso di infezione da *S. aureus* si può usare l'oxacillina o la meticillina; in caso di infezioni da *Pseudomonas*, la carbenicillina; in caso di infezione da *Listeria*, l'ampicillina associata ad aminoglicosidi e in caso di infezioni da germi del genere *Haemophilus*, il cloramfenicolo combinato con l'ampicillina. Nelle infezioni da *anaerobi*, infine, è utile la penicillina ad alte dosi (cloramfenicolo per i batteroidi).

Per quanto riguarda la posologia degli antibiotici, esistono alcuni schemi di trattamento, ricavati da studi di farmacocinetica, che permettono di stabilirla con esattezza in base all'età gestazionale, al peso e all'età postnatale del soggetto (tab. IX). La durata del trattamento varia in rapporto alla sede dell'infezione e alla specie batterica. È sempre necessaria, comunque, una periodica ripetizione degli esami batteriologici per verificare l'efficacia della terapia e decidere la sua eventuale sospensione.

Digitized by Google

TAB. IX. POSOLOGIA DEI PRINCIPALI ANTIBIOTICI IN ETÀ NEONATALE

Farmaco	Vie di somministrazione	Singola dose (per kg)	Intervallo tra le singole dosi (ore)			
			peso corporeo < 2000 g		peso corporeo > 2000 g	
			età < 7 gg.	età > 7 gg.	età < 7 gg.	età > 7 gg.
Penicillina G	e. v.*; i. m.	25.000 U.I.	12	8	12	8
		(50.000-75.000 in caso di meningite o di infezione da streptococco B)	12	6	12	6
Ampicillina	e. v.*; i. m.	25 mg	12	8	12	8
		(50 mg e. v. per meningite)	12	6	12	6
Carbenicillina	e. v.*; i. m.	100 mg	12	8	12	6
Meticillina	e. v.*; i. m.	25 mg	12	12	8	8
		(50 mg in caso di meningite)				
Oxacillina	e. v.*; i. m.	25 mg	12	12	8	8
Cefalotina	e. v.*; (i. m.)	20 mg	12	8	12	8
Cefazolina	e. v.*; i. m.	20 mg	12	12	12	12
Cefuroxima	e. v.*; i. m.	25 mg	12	8	12	8
Kanamicina	e. v.; i. m.*	10 mg	—	12	12	8
		7,5 mg	12	—	—	—
Gentamicina	e. v.; i. m.*	2,5 mg	12	8	12	8
Sisomicina	e. v.; i. m.*	2,5 mg	12	8	12	8
Tobramicina	e. v.; i. m.*	2 mg	12	8	12	8
Amikacina	e. v.; i. m.*	7,5 mg	12	12	12	8
Cloramfenicolo	e. v.*; *per os*	25 mg	24	24	24	24
Polimixina E (colistina)	e. v.; i. m.	50.000 U.I.	12	12	12	12

* Via di somministrazione da preferire.

Terapia immunologica

Questo tipo di terapia è giustificato dal variabile grado di compromissione immunologica presente nel n. settico. La rigenerazione di fattori carenti o esauriti mediante terapia sostitutiva o stimolante sembra trovare applicazione sempre più frequente.

L'impiego del *plasma fresco congelato* (portato a − 70 °C entro 2-3 h dalla raccolta), somministrato mediante infusione venosa alla dose giornaliera di 20 ml/kg, è in grado di correggere nel n. i principali difetti dell'immunità umorale (IgM, IgA, complemento). Il *plasma iperimmune*, ricco di Ig specifiche, è stato usato con successo nelle malattie da streptococco di gruppo B e merita in futuro una più ampia sperimentazione. L'*exsanguinotrasfusione* è stata proposta per il trattamento delle sepsi nel n. per la sua duplice azione di rimuovere tossine e germi, e di fornire i fattori immunologici carenti. Le *trasfusioni di concentrati granulocitari*, recentemente sperimentate, hanno fornito ottimi risultati, determinando una diminuzione sensibile della mortalità, specialmente nei n. di basso peso e in quelli immunologicamente più compromessi, che meno rispondono al trattamento antibiotico.

Terapia antishock

È utile nelle sepsi iperacute e nello shock endotossinico l'infusione di *emoderivati*, l'impiego di *steroidi* ad alte dosi, la somministrazione di *antinfiammatori non steroidei* e di *inibitori delle proteasi tessutali* (aprotinina).

Infezioni prenatali

Generalità

Sotto la sigla TORCH vengono raggruppate le infezioni più frequenti infezioni trasmesse dalla madre al feto durante la gravidanza (Toxoplasmosi, Rosolia, infezioni da Citomegalovirus e da Herpesvirus, sifilide, varicella ed epatite). Queste infezioni si manifestano nel n. con quadri clinici molto simili e di difficile differenziazione.

Sintomatologia. – Le manifestazioni cliniche delle suddette forme morbose differiscono in rapporto all'epoca di contagio del feto e alla gravità dell'infezione, piuttosto che al tipo di agente causale. Le infezioni più precoci determinano aborti e malformazioni; quelle più tardive manifestazioni cliniche sistemiche. I sintomi alla nascita sono, pertanto, variabili e comprendono epatosplenomegalia, ittero con elevata quota di bilirubina diretta, anemia, trombocitopenia, lesioni ossee, lesioni cutanee, miocardite, polmonite, segni di interessamento dell'encefalo (calcificazioni, idrocefalo, encefalite), danni sensoriali a carico dell'occhio e dell'orecchio e sintomi legati alle differenti localizzazioni. Alcune infezioni, inoltre, possono decorrere in modo inapparente alla nascita e rivelarsi in seguito con deficit neurologici e neurosensoriali.

Data la vastità e l'importanza del problema, e la possibilità che alcune forme sfuggano a una diagnosi precoce, intrauterina o neonatale, viene preferito un atteggiamento diagnostico che permetta prima di individuare la *presenza* dell'infezione e poi la sua *natura specifica.*

Digitized by Google

Diagnosi nella madre. – Viene eseguita con indagini sierologiche: alcune sono ormai considerate di routine durante la gravidanza, come le ricerche degli anticorpi per la rosolia e la toxoplasmosi; altre vanno eseguite quando esistono situazioni sospette come precedenti aborti, sintomi infettivi durante la gravidanza, storia di contatti con ammalati.

Diagnosi nel neonato. – La sierologia aspecifica, che può far porre una generica diagnosi di infezione congenita del n., è basata sul *dosaggio delle IgM* nel sangue del cordone ombelicale: valori maggiori di 20 mg/100 ml si considerano sospetti e consigliano ulteriori indagini. Il dosaggio delle IgM può essere utile come *screening* di massa.

La ricerca degli anticorpi specifici per i vari agenti causali può permettere di formulare una diagnosi precisa. Per avere la sicurezza che l'infezione sia realmente fetale, l'indagine va eseguita sulle IgM neonatali, perché le IgG possono essere state trasmesse dalla madre. La conferma della diagnosi, soprattutto in assenza di IgM specifiche, è data dall'aumento dei titoli anticorpali a 2-3 mesi e a 6 mesi di vita.

Altre indagini di laboratorio comprendono l'*esame della placenta*, l'*esame citologico delle urine* per la ricerca del citomegalovirus, l'*isolamento dal sangue e dalle urine* per il citomegalovirus e l'*isolamento dal sangue e dalla cute* per l'herpesvirus.

Toxoplasmosi

Il contagio fetale avviene solo in corso di prima infezione materna, con una frequenza che è tanto più elevata quanto più la gravidanza è inoltrata. Le forme acquisite precocemente sono però le più gravi e spesso sono causa d'aborto. Nel 70% ca. dei n. infetti sono presenti disturbi neurologici, mentre nel rimanente 30% sono presenti sintomi viscerali. Sono possibili anche forme inapparenti alla nascita, che danno, però, esiti neurologici a distanza. Tra i sintomi più caratteristici prevalgono: microcefalia, idrocefalia, convulsioni, corioretinite e calcificazioni periventricolari.

La toxoplasmosi materna va trattata durante la gravidanza con spiramicina (2 g/*die* per 3-4 settimane). Nel n. vengono associate pirimetamina (1 mg/kg/*die*), sulfodiazina (100-150 mg/kg/*die*) e ac. folinico (1 mg/kg/*die*). Un ciclo di trattamento dura 30 giorni e si può ripetere per 3 volte nel primo anno di vita, se le indagini sierologiche documentano una prosecuzione della malattia.

V. GRAVIDANZA; TOXOPLASMOSI.

Rosolia

La viremia della rosolia contratta durante i primi mesi di gravidanza è responsabile di un'infezione fetale nel 100% dei casi. Il feto può: morire; nascere malformato o malato in modo apparente o inapparente; guarire *in utero* e nascere perciò sano. Si calcola che danni permanenti gravi si hanno nel 50% dei casi di rosolia del I mese di gravidanza, nel 22% dei casi del II mese, nel 10% di quelli del III e nel 6% di quelli del IV-V mese. Sempre più di frequente vengono però segnalate manifestazioni tardive, della seconda infanzia, imputabili a una rosolia congenita asintomatica alla nascita. I *sintomi* più caratteristici sono le malformazioni a carico del cuore e soprattutto dell'arteria polmonare, le lesioni dell'occhio (retinopatia «a sale e pepe», glaucoma, cataratta progressiva), i danni uditivi, la trombocitopenia e le lesioni ossee, sotto forma di strie radiotrasparenti metafisarie. Gli *esiti permanenti*, che comprendono ritardo psicomotorio e deficit visivi e uditivi, possono aggravarsi negli anni. La *profilassi* della gestante esposta al contagio, previo controllo sierologico, viene effettuata con immunoglobuline specifiche, la cui efficacia va poi rivalutata sierologicamente dopo un mese. Per il n. infetto non esiste, al momento, alcuna terapia specifica. V. GRAVIDANZA; ROSOLIA.

Infezione da citomegalovirus

Il problema della reale frequenza di questa infezione non è stato ancora chiarito del tutto. Sembra che l'1% di tutti i n. degli U.S.A. presenti alla nascita citomegalovirus nelle urine, pur essendo quasi tutti asintomatici, e che poi il 5-15% di questi mostrino, a distanza di tempo, ritardo mentale e sordità. La più frequente *via di contagio fetale* è quella transplacentare, durante una viremia materna; più raramente il n. può infettarsi al momento del parto se la cervice è infetta, o dopo la nascita per contagio ambientale, o infine per trasfusione di emoderivati. Tra i *sintomi* vanno ricordati quelli sistemici e quelli a carico del S.N.C., quali encefalite, microcefalia, calcificazioni e corioretinite. È possibile la presenza di malformazioni associate, come ernia inguinale e anomalie genitourinarie. La *prognosi* è molto grave: ca. l'80% dei sopravvissuti manifesta sequele neurologiche gravi. Le forme postnatali si manifestano col quadro clinico delle sepsi e di solito non lasciano sequele. La *terapia* comporta l'impiego, recentemente sperimentato, dell'adenina arabinoside al dosaggio di 20 mg/kg/*die* per 10-15 giorni, limitatamente ai n. sintomatici. V. anche: CITOMEGALICA MALATTIA.

Infezione da virus dell'Herpes simplex

L'infezione intrauterina precoce, di solito conseguente a un'infezione primaria materna, può essere responsabile di aborto oppure, molto raramente, di malformazioni cerebrali (microcefalia), microftalmia e calcificazioni endocraniche. Più frequentemente il n. si infetta al momento del parto, quando la madre presenta lesioni erpetiche genitali, in una percentuale del 40-60%. È anche possibile un'acquisizione postnatale da madre o personale infetto. Nelle forme acquisite al momento del parto la *sintomatologia* inizia dopo qualche giorno dalla nascita ed esordisce: nel 70% dei casi, con un quadro generalizzato; nel 15% dei casi, con sintomi localizzati al S.N.C.; nel rimanente 15%, con le caratteristiche vescicole localizzate a livello di cute, mucose ed occhio. Frequente, inoltre, è la presenza di un quadro emorragico da coagulazione intravascolare disseminata. La *prognosi* è frequentemente infausta e nel 50% dei sopravvissuti si hanno esiti neurologici. La *profilassi* comporta il taglio cesareo nelle donne con lesioni erpetiche genitali. Il *trattamento precoce* del n. con adenina arabinoside può essere utile. V. HERPES SIMPLEX.

Varicella

Se la malattia si manifesta nella madre tra i 4 giorni prima e i 2 giorni dopo il parto, il n. può sviluppare una grave infezione sistemica con infezioni vescicolari e necrotiche a evoluzione letale nel 30% dei casi. Il n. affetto va isolato e trattato con immunoglobuline zoster-specifiche al dosaggio di 0,05 ml/kg, entro 72 h dalla nascita.

V. VARICELLA.

Epatite

L'epatite da virus B e quella da virus non-A, non-B possono essere trasmesse al feto, soprattutto se l'infezione materna si sviluppa nel III trimestre della gravidanza o entro 2 mesi dal parto. Una donna che resti portatrice dell'HB_sAg può trasmettere il virus anche in

Digitized by Google

successive gravidanze. Molto importante è, comunque, l'assetto anticorpale della madre, studiato per l'epatite B: se la madre possiede l'antigene *e*, è molto contagiosa; se, invece, ha anche il relativo anticorpo *anti-e*, non trasmette al figlio la malattia.

Molto spesso il n. è asintomatico e mostra solo la presenza dell'antigene nel sangue e un aumento delle transaminasi; nel fegato è presente il quadro istologico di un'epatite cronica. In ca. il 10% dei portatori insorge ittero. Alcuni casi possono evolvere in cirrosi epatica entro i primi anni di vita.

Il n. va trattato entro il 1° giorno di vita con immunoglobuline iperimmuni specifiche, al dosaggio di 0,16 ml/kg ripetute mensilmente per 6 mesi, ma solo se la madre non ha anticorpi *anti-e* (v. EPATITE DA VIRUS; NON-A, NON-B EPATITE).

Per la sifilide del n., v. SIFILIDE.

Bibliografia

Avery G. B., *Neonatology. Pathophysiology and Management of the Newborn*, 1975, Lippincott, Philadelphia.
Hanshaw J. B., Dudgeon J. A., *Viral Diseases of the Fetus and Newborn*, 1978, Saunders, Philadelphia.
Laurenti F., Ferro R., Isacchi G. *et al.*, *J. Pediatr.*, 1981, **98**, 118.
McCracken G. H., Nelson J. D., *Antimicrobial Therapy for Newborns - Practical Application of Pharmacology to Clinical Usage*, 1977, Grune & Stratton, New York.
Sever J. L., Larsen J. W., Grosshan J. H., *Handbook of Perinatal Infection*, 1979, Little, Brown, Boston.

FRANCESCO LAURENTI E ALESSANDRA PANERO

MALATTIE EMORRAGICHE

SOMMARIO

Fisiopatologia dell'emostasi nel neonato

Prima di iniziare la trattazione delle sindromi emorragiche dell'età neonatale, è opportuno premettere alcuni cenni sulla fisiologia dell'emostasi in tale età. In analogia con quanto avviene per altri organi e sistemi, esistono anche nel sistema emostatico alcune peculiarità caratteristiche di questa prima fase della vita, la cui conoscenza è fondamentale per l'inquadramento diagnostico e patogenetico di molte situazioni morbose. Tali peculiarità riguardano tutte le fasi in cui viene suddivisa, sia pure artificiosamente, l'emostasi. Nel corso della trattazione ci soffermeremo a illustrare, in maniera più particolareggiata e secondo le più moderne teorie scientifiche, quegli aspetti che possono meglio rendere conto dei più comuni quadri clinici.

Fattori dipendenti dalla Vit. K

I fattori Vit. K-dipendenti sono scarsi sia nel feto che nel n., e, in 2ª e 3ª giornata, diminuiscono ulteriormente sino alla metà dei valori iniziali. Secondo Hathaway (1970), tale diminuzione viene impedita dalla somministrazione preventiva di Vit. K, anche se il tasso ematico dei fattori II, VII, IX, X rimane per settimane o mesi più basso dei valori medi dell'adulto nonostante la somministrazione di Vit. K (Schettini *et al.*, 1976). Il difetto sembra essere dovuto, almeno in parte, a immaturità funzionale del fegato, più pronunciata nei n. prematuri. Altri possibili fattori causali sarebbero costituiti dalla carenza, nella madre, di Vit. K libera e dall'assenza, nel n., della flora batterica intestinale capace di sintetizzare la vitamina stessa. I tassi di protrombina variano dal 28-30% dei valori normali dell'adulto nei prematuri, al 52% nei n. a termine. La protrombina dosabile con metodi immunologici, risale, secondo Schettini *et al.* (1976), al 90% a 1 anno di vita, mentre già più precocemente si ha la normalizzazione dell'attività coagulante.

Fattori sensibili alla trombina

Il fibrinogeno è, nel periodo neonatale, entro valori di concentrazione simili a quelli dell'adulto. Non si può invece escludere la possibilità che il fibrinogeno sia qualitativamente e funzionalmente diverso da quello dell'adulto, poiché il tempo di trombina eseguito su plasma o su fibrinogeno neonatali è prolungato (Larrieu *et al.*, 1952). Kunzer (1963) ha invece suggerito che l'allungamento del tempo di trombina dipenda dalla presenza di inibitori. In effetti, Aballi *et al.* (1962) hanno dimostrato che il tempo di trombina si corregge in presenza di solfato di protamina o blu di toluidina. Tale correzione del tempo di trombina è stata spiegata con la presenza di prodotti di degradazione del fibrinogeno, dovuti a esaltata fibrinolisi e precipitati dalla protamina solfato.

Alcune recenti osservazioni sembrano comunque confermare l'esistenza di un «fibrinogeno fetale» diverso da quello dell'adulto: il tempo di trombina è allungato a pH 9 anche in assenza di prodotti di degradazione del fibrinogeno e di inibitori; vi sono poi delle differenze che riguardano il comportamento cromatografico e il *finger printing* dopo digestione triptica. La polimerizzazione della fibrina è alterata, particolarmente in condizioni di alta forza ionica. Non sono state invece riportate alterazioni di composizione del fibrinogeno fetale, salvo un più alto contenuto in fosforo, che non sembra tuttavia essere in relazione all'alterazione funzionale.

Il fattore VIII coagulante è normale sia nei n. a termine, con valori intorno al 95-97%, che nei pretermine, in cui non è mai inferiore al 60-70%. Il fattore VIII antigene è intorno a valori pari al 100% di quelli degli adulti. Aumentato risulta invece il fattore VIII von Willebrand, il cui tasso è intorno al 120% (Ts'Ao *et al.*, 1976).

Tutti i n. hanno normali livelli di fattore V, quando venga dosato, sia nel cordone ombelicale (Hathaway e Bauer, 1978), sia in campioni di sangue venoso o capillare prelevati nel 1° giorno di vita.

Il fattore XIII, secondo una recente osservazione di Yamada *et al.* (1976), ha una concentrazione pari ca. alla metà di quella dei soggetti adulti. Simili risultati sono stati riportati da Hathaway (1978) per i prematuri.

Fattori di contatto

I fattori inclusi in questo gruppo, che sono il XII, l'XI, la kallikreina (fattore Fletcher) e l'HMWK (fattore Fitzgerald), partecipano alla prima fase del processo coagulativo durante la quale sono solo parzialmente consumati. Essi sono coinvolti anche nella formazione delle kinine e nella fibrinolisi. Tutti questi fattori sono presenti nel n. in scarsa quantità: ad es., secondo Hathaway (1978), le concentrazioni del fattore XI, del fattore Fletcher e del fattore Fitzgerald sono in media pari, rispettivamente, al 36, al 33 e al 56% di quelle dell'adulto.

Fattori della fibrinolisi

Secondo alcuni AA., nei n. a termine la fibrinolisi è accelerata (Ekelund *et al.*, 1970). L'attività fibrinolitica, inizialmente intensa, torna a valori normali entro 4-6 h. Nei prematuri in buone condizioni l'attività fibrinolitica è normale, diversamente da quelli con *distress* respiratorio, in cui è stata dimostrata, invece, una depressione della fibrinolisi (Karitzky e Pringsheim, 1970). Il plasminogeno è intorno al 50% ca. dei valori degli adulti; nei prematuri questi valori scendono ulteriormente (25%); nei bambini con grave *distress* respiratorio sono ancora più bassi. La diminuzione può essere dovuta sia a un accelerato consumo che a una diminuita sintesi. Livelli aumentati di attivatore del plasminogeno sono stati misurati nel sangue del cordone ombelicale; i

Digitized by Google

valori degli adulti vengono raggiunti dopo le 48 h di vita. Al contrario, l'attivazione estrinseca del plasminogeno è normale. Normali o aumentati sono i livelli degli inibitori della fibrinolisi sia nei n. a termine che nei prematuri. I prodotti di degradazione della fibrina sono, in genere, solo lievemente aumentati: livelli elevati di tali prodotti si trovano facilmente in soggetti con asfissia o coagulazione intravascolare disseminata. Simile comportamento avrebbero i monomeri della fibrina.

Piastrine

Nei n. a termine il numero delle piastrine è simile a quello degli adulti (Hathaway e Bauer, 1978); nei prematuri è appena inferiore. Dal momento che i n. con numero di piastrine inferiore a 100.000/mm³ non superano il 3%, il valore limite comunemente accettato per definire la trombocitopenia neonatale è appunto quello di 100.000 piastrine/mm³. Per quanto riguarda gli aspetti funzionali delle piastrine del n., sono state evidenziate numerose alterazioni. Il difetto di base è rappresentato da un'alterata aggregazione dopo aggiunta di ADP, collageno, epinefrina e trombina, mentre è normale la risposta alla ristocetina. Delle altre proprietà piastriniche, l'adesività al vetro è normale (Mull e Hathaway, 1970) anche se può essere alterata in bambini con disturbi anossici (Del Principe *et al.*, 1968). La disponibilità del fattore III piastrinico è scarsa, forse per un'alterata composizione lipidica delle piastrine neonatali. Sono stati infatti documentati una diminuzione dei fosfolipidi e un aumento del colesterolo e dei trigliceridi (Del Principe *et al.*, 1973). Whaun (1973) ha dimostrato che le piastrine neonatali liberano minori quantità di serotonina. D'altra parte, la normale quantità di nucleotidi totali (Whaun, 1973) e la normale morfologia dei corpi densi, suggeriscono che la trombopatia neonatale sia simile alle alterazioni delle funzioni piastriniche indotte dall'Aspirina®. Ciò contrasta con quanto riportato da Corby e Zuck, (1976), secondo i quali l'attività della ciclossigenasi è normale. Recentemente Corby *et al.* (1977) hanno suggerito che la causa del difetto neonatale possa essere un deficit di recettori piastrinici.

In realtà, c'è ancora molta confusione sul tipo e sulla natura del difetto funzionale piastrinico; né gli studi biochimici hanno contribuito a chiarire la fisiopatologia delle piastrine neonatali. Sono stati dimostrati: un alterato contenuto di ATP metabolico (Berni-Canani, 1966), una diminuzione della fosfofruttochinasi, un diminuito contenuto di ac. sialico, un'alterata attività dell'ossidasi cianuro-insensibile (Del Principe, 1976). A nessuna di queste alterazioni è stato tuttavia possibile attribuire un ruolo sicuro nella patogenesi della trombopatia neonatale. È interessante notare che il difetto qualitativo delle piastrine del n. può essere accentuato per l'ingestione da parte della madre di farmaci come l'Aspirina® e la prometazina, da deficit di ac. grassi e dalla fototerapia. In ogni caso, il deficit sembra modesto e forse addirittura senza alcun significato pratico. Infatti, il tempo di emorragia, che è considerato il test più significativo per lo studio *in vivo* della funzione piastrinica, è normale in epoca neonatale. Ciò può essere spiegato con il fatto che le piastrine rispondono in modo adeguato agli stimoli forti: esse, infatti, presentano normale consumo di ossigeno prima e dopo stimolo con trombina (Del Principe *et al.*, 1979) e normale formazione di malonildialdeide. Ciò dimostra che dopo uno stimolo adeguato la via della sintesi delle prostaglandine è attivata normalmente anche nelle piastrine neonatali; ciò potrebbe compensare eventuali lievi difetti in altri sistemi metabolici.

Classificazione delle emorragie neonatali

Malattia emorragica del neonato propriamente detta

È una malattia emorragica che compare tra il 1° e il 5° giorno di vita, dovuta — sembra — alla deficienza dei fattori Vit. K-dipendenti (II, VII, IX e X).

Le emorragie possono presentarsi quando si abbiano tassi inferiori al 5% di un singolo fattore o al 20% di due o tre fattori. La malattia, abbastanza frequente in passato, è ora piuttosto rara; la prevalenza infatti varia dallo 0,1 all'1% dei a. nelle differenti popolazioni. Le cause di questa ampia variabilità sono probabilmente dovute ai differenti tipi di alimentazione. Diversi AA. hanno osservato che la malattia si verifica solo negli allattati al seno che non siano stati sottoposti a profilassi con Vit. K (Hathaway e Bauer, 1978). Ciò sembra dovuto al fatto che il latte di donna contiene solo un quarto della Vit. K contenuta nel latte di mucca (60 μg/l); inoltre la flora intestinale che si stabilisce durante l'allattamento al seno differisce da quella che si ha durante l'allattamento artificiale, e ciò può condurre a una differente capacità di produrre Vit. K.

Numerosi AA. hanno riscontrato che la somministrazione di Vit. K può prevenire e curare la ipoprotrombinaemia della malattia emorragica del n. (Dam, 1952; Hathaway e Bauer, 1978). Malgrado questi dati, che depongono per un deficit di Vit. K alla base della malattia emorragica del n., la patogenesi di questa sindrome è stata rimessa recentemente in discussione: non sono state infatti messe in evidenza, nel sangue del cordone ombelicale, né in quello prelevato nelle prime 72 h di vita, le proteine anomale correlate con la protrombina (PIVKA) che di solito si rinvengono in corso di terapia con antagonisti della Vit. K (Malia *et al.*, 1980). Il mancato reperto di queste proteine non è tuttavia sufficiente a negare l'importanza della Vit. K nella genesi della malattia emorragica del n.

Nessun effetto è stato riscontrato nei prematuri, dopo somministrazione di Vit. K, sui livelli di protrombina e di fattore VII da Mori *et al.* (1977). Studi precedenti avevano sottolineato che la scarsezza di tutti i fattori Vit. K-dipendenti viene corretta prontamente dalla somministrazione di Vit. K, mentre tale risposta non si ha nei prematuri, poiché, verosimilmente, in questi ultimi prevale il difetto di sintesi. Non sembra sostenibile che la malattia emorragica del n. possa dipendere da un inibitore di tipo eparinico; l'aumento del tempo di trombina è stato infatti messo in relazione alla presenza di «fibrinogeno fetale». D'altra parte inibitori non sono mai stati messi in evidenza usando come test il tempo di trombina, né per mezzo di prove crociate (Digilio *et al.*, 1972). Come sottolinea Hathaway (1970) e malgrado gli studi recenti, che tentano di riaprire una vecchia controversia, la deficienza di Vit. K può essere ancora considerata come la causa della malattia emorragica del n. o almeno come la causa principale. Alcune condizioni (diarrea cronica, fibrosi cistica, atresia delle vie biliari, trattamento della madre con antiepilettici o con anticoagulanti, somministrazioni al a. di terapie antibiotiche o di un'alimentazione parenterale) possono aggravare il deficit di Vit. K.

Deficit congeniti dei fattori della coagulazione

I a. possono presentare manifestazioni emorragiche per un difetto congenito dei fattori della coagulazione. La frequenza di queste manifestazioni nel periodo neonatale varia secondo il tipo di malattia (tab. X). Le manifestazioni emorragiche possono essere confuse con quelle della malattia emorragica del a., e per tale motivo spesso non viene riconosciuto il difetto ereditario che è alla base delle manifestazioni cliniche. Invece, in un n. in buone condizioni di salute che presenti un eccessivo sanguinamento, in particolare dal moncone ombelicale o dopo circoncisione, si deve sempre sospettare un deficit congenito di qualche fattore coagulativo.

Deficit acquisiti dei fattori della coagulazione

Tra questi va considerata al primo posto la coagulazione intravascolare disseminata (CID), che compare frequentemente in epoca neonatale.

Il termine descrive un processo patologico in cui vi è

Digitized by Google

TAB. X. FREQUENZA DI MANIFESTAZIONI EMORRAGICHE NEONATALI IN SOGGETTI CON DEFICIT CONGENITI DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE

Afibrinogenemia	67%
Deficit fattore II	10%
Deficit fattore V	5%
Deficit fattore VII	18%
Deficit fattore VIII	9%
Deficit fattore X	39%
Deficit fattore XI	2%
Deficit fattore XIII	100%

consumo di piastrine e di fattori della coagulazione entro il sistema circolatorio. L'attivazione del processo coagulativo, che porta alla formazione di microtrombi, può essere dovuta ad un meccanismo diretto, quale la liberazione di sostanze ad attività tromboplastinica o di enzimi proteolitici; altre volte la stimolazione avviene, invece, ad opera di endotossine e di altre sostanze tossiche, complessi antigene-anticorpo, stimoli anossici, etc., che inducono attivazione del fattore XII, delle piastrine, dei leucociti e dei globuli rossi ovvero causano un'alterazione dei vasi.

I n. sono particolarmente suscettibili a questa affezione, per una scarsa capacità di clearance del sistema reticoloendoteliale e per l'immaturità epatica, che impedisce la sintesi compensatoria dei fattori consumati in eccesso. La CID può essere una complicazione di gravi infezioni batteriche e virali (salmonellosi, infezioni da streptococco, da citomegalovirus, *herpes simplex*, etc.). L'anossia e la sindrome da *distress* respiratorio si accompagnano ad alterazioni dei fattori II, VII, VIII, IX, X, del fibrinogeno e delle piastrine, che sono compatibili con una condizione di coagulazione intravascolare. Una coagulazione intravascolare è stata dimostrata anche in corso di eritroblastosi fetale e di enterocolite necrotizzante del n.

Un esempio di coagulazione intravascolare localizzata è costituito dalla sindrome di Kasabach-Merrit, che consiste nell'associazione di un angioma gigante e di una diatesi emorragica. In questa sindrome le manifestazioni emorragiche, dovute, in particolare, alla diminuzione del fibrinogeno e delle piastrine, possono essere presenti in età neonatale.

Il riconoscimento di una CID, in età neonatale, non è sempre facile. Si può affermare che tutt'oggi non esistono dati univoci che permettano di porre tale diagnosi con

TAB. XI. DATI DI LABORATORIO UTILI PER LA DIAGNOSI DI CID NEL NEONATO

	Compensata	Scompensata
Piastrine	normali	diminuite
Tempo di trombina	lievemente allungato	allungato
Tempo di reptilase	lievemente allungato	allungato
Fibrinogeno	normale	diminuito
Tempo di protrombina	normale	allungato
Tempo di tromboplastina	normale	allungato
Fattore VIII	normale	diminuito
FDP	aumentati	aumentati
Test all'etanolo	±	+

assoluta certezza; è superfluo sottolineare quanto sia importante, invece, identificare questa malattia il più precocemente possibile e instaurare tempestivamente la terapia più idonea. Possiamo suggerire che si deve sospettare, e quindi confermare o escludere, una CID ogni volta che ci si trovi al cospetto di un n. emorragico gravemente ammalato, in stato anossico, in acidosi o con *distress* respiratorio, che presenti alterazioni di uno o più dei parametri riportati nella tab. XI.

Anche le malattie epatiche possono causare manifestazioni emorragiche neonatali da deficit acquisiti dalla coagulazione. Il fegato è infatti l'organo di sintesi di molti fattori della coagulazione. Un'alterazione epatica può determinare disordini nella fase biochimica della coagulazione, con diminuzione dei fattori Vit. K-dipendenti, del fibrinogeno, del fattore V e degli inibitori della fibrinolisi. Le malattie epatiche possono essere associate a trombocitopenia, dovuta a sequestro splenico o epatico di piastrine.

È stato osservato che l'85% dei pazienti con malattie epatiche presentano alterazioni dell'emostasi, e che, se da una parte è vero che non esiste una stretta correlazione tra il tipo di malattia epatica e l'alterazione coagulativa, dall'altra si può affermare che esiste una buona corrispondenza tra il grado di danno epatocellulare e l'alterazione coagulativa.

Sindromi emorragiche da inibitori della coagulazione e da cause iatrogene

Il n. può presentare alterazioni dell'emostasi per passaggio transplacentare di inibitori della coagulazione o di farmaci. Nel nato da madre affetta da lupus eritematoso, ad es., possono essere presenti anticorpi anti-piastrine; anticorpi ad attività inibente i fattori della coagulazione (ad es., il fattore VIII) possono ugualmente passare dalla madre al feto. Altra causa di deficit emostatici neonatali può essere la somministrazione di farmaci alla madre: gli anticoagulanti cumarinici possono passare al feto, peggiorando la sintomatologia da deficit di Vit. K. La somministrazione alla madre di tolbutamide si associa a trombocitopenia neonatale, e farmaci quali l'Aspirina® e la prometazina possono ulteriormente diminuire la funzione piastrinica. Sembra quindi valida la raccomandazione di non somministrare Aspirina® alla madre nelle ultime due settimane di gestazione e al n. nelle prime settimane di vita.

Trombocitopenie neonatali

Molte cause possono indurre una trombocitopenia neonatale. Le infezioni virali possono causare trombocitopenia per un'azione distruttiva e di sequestro a livello periferico, oppure agendo direttamente sul midollo e inibendo la produzione di piastrine. La trombocitopenia dovuta a cause batteriche può essere secondaria a una CID o a un danno piastrinico indotti da endotossine o da lesioni endoteliali. Trombocitopenia da diluizione si ha in caso di exsanguinotrasfusioni eseguite con sangue relativamente fresco. Frequente la trombocitopenia su base immunologica, che può essere di due tipi: isoimmune, quando la madre è stata sensibilizzata da antigeni delle piastrine fetali e il risultante anticorpo distrugge le piastrine del n.; autoimmune, quando un anticorpo materno prodotto su base autoimmunitaria passa la placenta e reagisce anche con le piastrine fetali. È bene ricordare che una trombocitopenia può aversi anche nei n. di donne splenectomizzate anni prima (anche 20 anni). Gli antigeni possono essere specifici costituenti piastrinici

Digitized by Google

(PL^{A1}, ZW^{G}, KO^{b}, PL^{E1} e Duzo) o possono appartenere al sistema HLA.

In rari casi la trombocitopenia del n. è ereditaria. Queste rare forme possono essere raggruppate in due tipi: forme pure amegacariocitiche, autosomiche o legate al sesso; forme associate ad altre anomalie congenite, come la piastrinopenia associata ad assenza del radio e l'anemia di Fanconi (in quest'ultima forma la trombocitopenia è l'espressione di un più globale difetto midollare).

Trombocitopenie secondarie possono essere dovute a malattie che portano al sovvertimento e alla sostituzione del normale parenchima midollare con tessuti neoplastici (leucemie).

Numerosi farmaci possono infine causare trombocitopenia, o tramite un meccanismo immunologico, o per azione tossica diretta sui megacariociti o sulle piastrine stesse (cloramfenicolo, ac. acetilsalicilico, composti tiazidici).

Trombocitopatia neonatale

Le piastrine presentano in epoca neonatale una diminuita attività funzionale, che, peraltro, in condizioni normali, non è causa di manifestazioni emorragiche. Tuttavia, condizioni morbose varie (uremia, presenza di prodotti di degradazione della fibrina, acidosi, assunzione di particolari farmaci) possono aggravare il difetto funzionale fino a causare emorragie.

Manifestazioni cliniche delle emorragie neonatali

Nel n. una sindrome emorragica può presentarsi subito dopo la nascita o nei primi giorni di vita. Le emorragie si possono suddividere in cutanee, mucose e interne, diagnosticabili per via indiretta. Manifestazioni che devono far sospettare una sindrome emorragica sono il sanguinamento dal sito di iniezione o di prelievo, dal moncone del cordone ombelicale o da un'eventuale ferita chirurgica. La presenza di ecchimosi e di ematomi cutanei isolati o associati a petecchie può essere indice di deficit emostatico, ma può anche costituire l'esito di traumi da parto (distocie per sproporzione cefalopelvica, applicazione di ventosa ostetrica, forcipe, presentazioni podaliche). Ricordiamo, ad es., il cefaloematoma, che compare dopo 24-48 h dal parto, per scollamento del periostio delle ossa craniche e si riassorbe molto lentamente, nello spazio di qualche giorno. La stessa patogenesi si può attribuire alla presenza di petecchie localizzate in alcuni distretti, che sono per solito espressione di un'alterazione vasale; ad es., le petecchie da stasi sulla cute del viso, rilevabili frequentemente in n. con giri di funicolo intorno al collo. Diverso sarà invece l'approccio diagnostico al n. che presenta petecchie generalizzate, in quanto questo reperto suggerisce l'esistenza di alterazioni della fase vasopiastrinica. Ematemesi e melena sono manifestazioni emorragiche frequenti. Spesso possono dipendere da ingestione di sangue materno (*swallowed blood syndrome*); la reazione dell'emoglobina in presenza di alcali aiuta a chiarire l'origine del sanguinamento: l'emoglobina fetale è infatti alcaliresistente, e rimane rosa in soluzione alcalina, mentre quella materna diventa giallo-bruna (*test di Apt*). Soprattutto nella malattia emorragica da carenza di Vit. K possono aversi perdite ematiche vaginali.

Il n. può presentare emorragie interne che danno luogo a sindromi caratteristiche. L'emorragia surrenale massiva compare dopo parti distocici, e si manifesta con collasso, anemia e rilevamento, alla palpazione, di una massa in corrispondenza del surrene colpito. Emorragie perirenali possono comparire sia spontaneamente che dopo trauma, con sintomi clinici analoghi ai precedenti. La presenza di ematuria può far sospettare un'emorragia renale o perirenale; la diagnosi potrà essere confermata dall'urografia e da altre tecniche, quali l'arteriografia, l'ecografia e la tomografia. Emoperitoneo come conseguenza di una rottura della milza o del fegato è stato descritto, con un'incidenza del 2,5%, in ca. 800 autopsie.

Meno frequentemente osservate sono le emorragie retiniche, l'emotorace e le emorragie timiche. L'emorragia polmonare massiva è un'espressione terminale caratterizzata da respirazione spasmodica, apnea e shock, con emissione di sangue e muco ematico dalle prime vie aeree.

Alcuni quadri clinici possono essere espressione di emorragia endocranica. Talvolta prevale l'apnea, con cianosi o pallore estremo della cute e delle mucose, areflessia, ineccitabilità, azione cardiaca debolissima; altre volte prevalgono disturbi motori, con ipertonia muscolare, opistotono, crisi cloniche. La tensione della fontanella anteriore può essere un sintomo importante, ma di solito è assente nei primi giorni di vita. Iperpiressia, disturbi oculari, rifiuto del cibo, possono essere segni non specifici di emorragia endocranica (Stetzer *et al.*, 1982; Volpe, 1981).

Diagnosi differenziale delle emorragie neonatali

La diagnosi poggia sull'anamnesi, sull'esame obbiettivo e sugli esami di laboratorio.

Una storia familiare di tendenza al sanguinamento orienta verso una diatesi emorragica congenita, l'ingestione di farmaci da parte della madre (ac. acetilsalicilico, prometazina, cumarinici) o l'esistenza di una trombocitopenia materna possono invece far sospettare forme emorragiche secondarie. Inoltre è importante sapere se il bambino è stato sottoposto a profilassi con Vit. K. Altrettanto importante è sapere se esiste una malattia di base, poiché sepsi, ipossia e disturbi respiratori espongono al rischio di manifestazioni emorragiche.

L'esame obbiettivo fornirà utili informazioni per la diagnosi. Glader e Buchanan (1976) hanno sottolineato che la cosa più importante è distinguere se il n. emorragico «sta bene» o «sta male». Questa semplice distinzione può facilitare l'orientamento diagnostico; infatti una sindrome emorragica in un bambino in buone condizioni generali può dipendere da carenza di Vit. K, da un deficit congenito dei fattori della coagulazione, da trombocitopenia o da alterazioni vascolari. Invece, in un bambino emorragico sofferente bisogna, per prima cosa, pensare a malattie epatiche o ad una coagulazione intravascolare. Uno schema di approccio diagnostico al n. emorragico è illustrato nella fig. 23.

In ogni caso è consigliabile eseguire le prove di laboratorio che esplorano la funzione emostatica. I test consigliati sono: tempo di tromboplastina parziale, tempo di protrombina, tempo di trombina, conta delle piastrine, test all'etanolo.

Terapia delle emorragie neonatali

Il trattamento delle sindromi emorragiche neonatali dipende dalla causa che le ha determinate.

Nelle emorragie da *deficienza di Vit. K*, il trattamento consiste nella somministrazione di 1-2 mg di Vit. K_1 in soluzione acquosa per via intramuscolare o endovenosa. Nel caso di emorragie che mettano a rischio la vita, può essere utile l'immediata somministrazione di concentrati del complesso protrombinico. A nostro avviso ogni n. dovrebbe essere sottoposto alla somministrazione profi-

Digitized by Google

neonato in buone condizioni generali

petecchie
localizzata
generalizzata
- traumi
- alterazioni vascolari
- porpora trombocitopenica idiopatica
- difetti piastrinici qualitativi

ecchimosi
localizzata (cranio, cordone ombelicale)
generalizzata
- deficit congeniti dei fattori della coagulazione
- deficienza di Vit. K (1ª o 2ª giornata)
traumi

melena e/o ematemesi
- ingestione di sangue materno
- disfibrinogenemia

neonato in gravi condizioni generali
(sepsi, ipossia, distress respiratorio)
petecchie
soffusioni emorragiche
CID
malattie epatiche

Fig. 23. Schema di approccio diagnostico al n. con sindrome emorragica.

lattica di Vit. K. In passato è stato consigliato di somministrare la Vit. K alla madre, poco prima del parto; poiché, tuttavia, non sempre si può prevedere con esattezza il momento di questo, in tempi più recenti è stata preferita la somministrazione al n., da effettuarsi subito dopo la nascita. Secondo alcuni AA., la profilassi con Vit. K non sarebbe giustificata in tutti i bambini, ma dovrebbe essere limitata a quelli allattati al seno o che debbono essere sottoposti a terapia antibiotica o a interventi chirurgici.

Questo orientamento, secondo noi è criticabile, in quanto le ultime due condizioni non sono prevedibili, e per ogni n. l'alimentazione al seno materno dovrebbe essere la regola e non l'eccezione. Nei n. non sottoposti alla profilassi con Vit. K è stato inoltre segnalato il rischio di sindromi emorragiche tardive molto gravi. È importante ricordare, d'altra parte, che alla somministrazione di alte dosi di analoghi liposolubili della Vit. K possono talora conseguire manifestazioni tossiche (iperbilirubinemia, complicanze neurologiche).

Nelle *deficienze congenite* dei fattori della coagulazione la terapia è esclusivamente sostitutiva. Essa si basa sulla conoscenza del livello emostatico per ogni fattore, della loro emivita, del livello raggiungibile dopo la trasfusione (tab. XII). I fattori possono essere somministrati come plasma fresco (10-15 ml/kg), oppure come concentrati di singoli fattori. Con questi ultimi il rischio di epatite è maggiore, ma diminuisce il rischio di sovraccaricare il circolo.

La *trombocitopenia* può essere trattata vantaggiosamente con concentrati piastrinici. I concentrati ricavati da 500 ml di sangue elevano il numero delle piastrine del n. di ca. 100.000/mm³. La maggiore o minore sopravvivenza delle piastrine trasfuse dipende dall'eventuale

TAB. XII. TERAPIA DELLE MANIFESTAZIONI EMORRAGICHE DEL NEONATO DOVUTE A DEFICIT CONGENITI DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE

Fattore	Preparazione	Emivita (h)	Aumento dopo trasfusione (% del valore iniziale)	Livello emostatico (% del valore normale)
VIII	plasma fresco crioprecipitato	8-12	2	30
Von Willebrand	plasma fresco crioprecipitato	24	3	10
IX	plasma, preparati commerciali	24	1	10
XI	plasma	40	2	10
VII	plasma, concentrati di complesso protrombinico	5	1	5
V	plasma fresco	36	1	5
X	plasma, concentrati di complesso protrombinico	60	1	5
II	plasma, concentrati di complesso protrombinico	72	1	5
I	preparati commerciali o crioprecipitati	72	1	100

Digitized by Google

presenza in circolo di anticorpi anti-piastrine e dal tipo di preparazione delle piastrine usate. È stato dimostrato che le piastrine conservate a 4 °C presentano una vita media di soli 1-2 giorni, ma sono funzionalmente più attive; quelle tenute a 22 °C, per contro, sono meno funzionanti, ma la loro emivita in circolo è di ca. 4 giorni. Si può consigliare, come profilassi, l'infusione di piastrine conservate a 22 °C; in caso di trattamento urgente è meglio trasfondere piastrine conservate a 4 °C. Nelle forme di origine immunologica può essere indicata l'exsanguinotrasfusione, per raggiungere il duplice scopo di rimuovere gli anticorpi e di somministrare nuove piastrine. In alcuni casi è indicata la terapia cortisonica (2 mg/kg di prednisone al giorno), che deve essere continuata per diversi giorni. Nelle forme isoimmuni spesso non è necessario alcun trattamento. Nei casi gravi, con numero di piastrine inferiore a 25.000/mm^3 ed emorragie, devono essere prese in considerazione la somministrazione di cortisone e l'exsanguinotrasfusione. Anche se è stata eseguita con successo in alcuni casi, la splenectomia è generalmente sconsigliata, per i gravi rischi di infezioni, anche mortali, che comporta al disotto dei 5 anni di vita. La terapia delle trombocitopenie secondarie è, naturalmente, quella della malattia di base.

I n. affetti da *epatopatie*, come l'epatite virale o le alterazioni epatiche dovute a deficit di α_1-antitripsina, a infezioni intrauterine, a disturbi metabolici, possono presentare improvvise emorragie. La loro origine epatica può desumersi dalla presenza di ittero, epatomegalia, alterazioni dei dati ematochimici (transaminasemia, etc.). I bambini che ne sono affetti vanno trattati con Vit. K e trasfusione di plasma fresco congelato o di concentrati del complesso protrombinico. A proposito di questi ultimi, va segnalato il rischio di trombosi localizzate o di altri fenomeni di coagulazione intravascolare, dovuti alla presenza di fattori attivati sia durante la ricostituzione del preparato liofilizzato, sia durante la sua infusione.

Sul trattamento della CID non si è giunti a conclusioni definitive. Di volta in volta, a seconda degli eventi che l'hanno determinata, l'ematologo specializzato in problemi della coagulazione darà le indicazioni terapeutiche più idonee. Eventi comunemente scatenanti la coagulazione intravascolare sono l'anossia, lo shock, le sepsi. Se questi eventi non saranno controllati, la coagulazione intravascolare non si potrà risolvere. In alcuni casi, viceversa, la sola terapia della malattia di base sarà sufficiente ad arrestare la CID: nei casi, ad es., in cui le uniche manifestazioni siano costituite da alterazioni dei test di laboratorio. Nei casi di CID scompensata, con sindrome emorragica, il fulcro della terapia è di tipo sostitutivo. Questo è un principio terapeutico recente, in quanto, fino a poco tempo fa, si riteneva che l'infusione di piastrine e i fattori della coagulazione «aggiungessero combustibile al fuoco». Se ciò è teoricamente possibile, in realtà non si è mai osservata, nella pratica clinica, un'accelerata attività trombotica. Attualmente viene quindi consigliato l'uso di concentrati di piastrine e di plasma, che possono fornire tutti i fattori per il processo coagulativo.

Hathaway nei n. con CID consiglia l'exsanguinotrasfusione. Ovviamente il sangue deve essere fresco, affinché possano essere somministrati i fattori della coagulazione e le piastrine. L'exsanguinotrasfusione offre anche la possibilità di rimuovere eventuali fattori (endotossine) che possono aver scatenato la CID, ma presenta il rischio di trasmettere malattie infettive e di indurre trombocitopenia e ipocalcemia. La possibilità che insorgano emorragie gravi a seguito di trasfusioni di sangue eparinizzato, ha portato all'uso di sangue reso incoagulabile mediante l'aggiunta di ACD (soluzione di ac. citrico, citrato e destroso).

L'uso dell'eparina nel trattamento della CID è controverso. Esso trova la sua giustificazione nel fatto che l'eparina inibisce la trombina accelerando il legame tra questa e l'antitrombina e inibendo l'attivazione del processo coagulativo; ma l'uso dell'eparina nel trattamento della CID non è stato pari alle aspettative. Poche sono state, infatti, le segnalazioni di una sicura efficacia di questa terapia (Hathaway, 1970; Markarian, 1971), mentre recentemente alcuni AA. hanno richiamato l'attenzione sulla possibile insorgenza di una trombocitopenia (Ansell *et al.*, 1980).

Probabilmente i dati contrastanti sull'effetto dell'eparina nella CID dipendono da molti fattori, fra cui la fase della malattia in cui il trattamento viene attuato: la terapia eparinica può essere infatti efficace nella fase di compenso, quando ancora non si ha consumo dei fattori della coagulazione. La somministrazione di eparina (alla dose di 50-100 U./kg ogni 4-6 h, per infusione continua), può interrompere il processo di attivazione della coagulazione. In una fase successiva, quando la sintomatologia emorragica è dovuta principalmente alla carenza dei fattori consumati, la sola eparina non è più efficace. Nel n. può essere carente l'antitrombina, quindi l'effetto dell'eparina può essere nullo se non si trasfonde anche plasma fresco per aumentare i livelli di antitrombina III. La valutazione dell'eparinemia può essere effettuata, o con prove crociate, o direttamente misurando l'eparina nel plasma. Nel caso che la somministrazione di una eccessiva quantità di eparina abbia causato emorragie, sarà indicata la somministrazione di solfato di protamina (1 mg inibisce 100 U. di eparina).

Bibliografia

Aballi A. J., de Lamereus S., *Pediatr. Clin. North Am.*, 1976, **9**, 785.
Ansell J. *et al.*, *Thromb. Haemostas.*, 1980, **43**, 61.
Bell W. R. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1976, **85**, 155.
Berni-Canani M., *Pediatria (Napoli)*, 1966, **74**, 353.
Corby D. G., Zuck T. F., *Thromb. Haemostas.*, 1976, 36, 200.
Corby D. G. *et al.*, *Thromb. Haemostas.*, 1977, **38**, 35.
Dam H., Dyggve H., Larsen H., *Adv. Pediatr.*, 1952, **5**, 129.
Del Principe D., Mancuso G. *et al.*, *Thromb. Haemostas.*, 1976, **35**, 712.
Del Principe D., Gabriotti M. *et al.*, *Biol. Neonat.*, 1979, **36**, 49.
Del Principe D. *et al.*, *Clin. Ostet. Ginecol.*, 1969, **71**, 410.
Del Principe D., Giulini G., Castro M., *Haematologica*, 1973, **58**, 507.
Digilio G. *et al.*, *Pediatr. Res.*, 1972, **6**, 58.
Ekelund H., Hedner U., Astedt B., *Acta Pediatr. Scand.*, 1970, **59**, 33.
Glader B. E., Buchanan G. R., *Pediatrics*, 1976, **58**, 548.
Hathaway W. E., Bauer J., *Perinatal Coagulation*, 1978, *Monographs in Neonatology*, Grune & Stratton, New York.
Hathaway W. E., *Pediatr. Clin. North Am.*, 1970, **17**, 929.
Karitzky D., Pringsheim W., *Acta Pediatr. Scand.*, 1970, **59**, 281.
Kunzer W., *Klin. Wochenschr.*, 1963, **41**, 230.
Larrieu M. J., Soulier J. P., Minkowsky A., *Etud. Néonatales*, 1952, **1**, 39.
Malia R. G., Preston F. E., Mitchell V. E., *Thromb. Haemostas.*, 1980, **44**, 111.
Markarian V. M. *et al.*, *Biol. Neonat.*, 1971, **17**, 98.
Mori P. G., Bisogni C., Odino S., *Lancet*, 1977, **2**, 188.
Mull M. M., Hathaway W. E., *Pediatr. Res.*, 1970, **4**, 229.
Schettini F., De Mattia D. *et al.*, *Biol. Neonat.*, 1976, **29**, 82.
Setzer E. S. *et al.*, *J. Pediatr.*, 1982, **100**, 599.
Stanflo J., *J. Biol. Chem.*, 1973, **248**, 6325.
Ts'Ao C., Green D., Schultz K., *Br. J. Haematol.*, 1976, **32**, 225.
Volpe J. J., *N. Engl. J. Med.*, 1981, **304**, 886.
Whaun J. M., *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, 1973, **30**, 327.
Yamada K., Shirahata A., Meguro T., *Acta Haematol. Jpn.*, 1976, **39**, 79.

DOMENICO DEL PRINCIPE

Digitized by Google

ITTERI E ANEMIE

Generalità sugli itteri del neonato

Nel periodo neonatale l'ittero costituisce uno dei sintomi più frequenti e può presentarsi in rapporto a ritardi di maturazione enzimatica, a malattie emolitiche immunologiche, tossiche o enzimopatiche, a infezioni batteriche o virali, a turbe genetiche, ormonali o malformative. La sua comparsa può conseguire, pertanto, sia a eccesso di produzione della bilirubina, sia a turbe della sua metabolizzazione, sia a deficit nel processo di escrezione, con possibilità di sovrapposizione dei tre fenomeni in maniera varia nello stesso n.

L'impossibilità di conoscere *a priori* l'esito di un ittero deve indurre il medico a eseguire un attento esame clinico e di laboratorio sul n. che ne è affetto. L'ittero può infatti evolvere sia in forma lieve e benigna che attraverso le più ampie gradazioni, in forma tanto grave da poter determinare un danno cerebrale: la cosiddetta *cerebropatia bilirubinica*, termine di significato più ampio di quello di *ittero nucleare*, in precedenza usato.

Il solo dosaggio della bilirubina totale ha, nel n., un'importanza solo relativa; è assolutamente necessario conoscere anche il valore della bilirubina non coniugata. Poiché, però, della bilirubina a reazione indiretta, solo la quota non legata all'albumina è in grado di penetrare nella cellula nervosa e di danneggiarla, sarebbe utile conoscere anche il valore di quest'ultima, utilizzando, ad es., fra le varie metodiche proposte, la filtrazione in gel di sephadex (Priolisi, 1976; Seligman, 1978; Pagliano *et al.*, 1979). Nel caso che risulti un valore uguale o superiore a 0,15 mg/100 ml il n. sarebbe a rischio.

Questi dati non sempre corrispondono però con la situazione *in vivo*, in quanto numerosi fattori possono influire sul rischio di cerebropatia bilirubinica e fra questi, in particolare, una bilirubina coniugata maggiore di 3 mg/100 ml. Anche la proteinemia, e in particolare l'albuminemia, può aiutare nel formulare la prognosi; risulta oggi chiaro come di due n. immaturi con la stessa bilirubinemia totale di 15 mg/100 ml, solo quello che presenti anche un'ipoalbuminemia marcata possa andare incontro alla cerebropatia.

Prima di esporre la classificazione degli itteri è necessario rendersi conto dei motivi che determinano la particolare vulnerabilità del n. in quella delicata funzione rappresentata dal metabolismo della bilirubina, che in questa età ha caratteristiche peculiari rispetto all'adulto (Valaes, 1971; Maisels, 1976; Mathis *et al.*, 1977; Odell, 1980).

Peculiarità del metabolismo della bilirubina nel neonato

Produzione della bilirubina

Nel n. esiste fisiologicamente una maggiore produzione di bilirubina rispetto all'adulto, per un incremento sia della quota emoglobinica che di quella extraemoglobinica. Mentre nell'adulto la quantità giornaliera di bilirubina non derivante dall'emoglobina delle emazie mature può raggiungere il 15%, tale quota può toccare nel n. normale il 25%, e il 30% nell'immaturo. È stata dimostrata, inoltre, una ridotta vita dell'emazia del n., soprattutto nell'immaturo (80-90 giorni ca. rispetto ai normali 120 nelle età successive). Nel n. sono anche fisiologicamente aumentate la concentrazione emoglobinica corpuscolare e la massa eritrocitaria/kg di peso corporeo, con conseguente maggiore produzione di bilirubina. Di questa, la frazione libera, liposolubile, non legata all'albumina, può penetrare nelle cellule e rappresenta, come si è detto, la vera quota pericolosa, perché può determinare, allorchè superi una determinata concentrazione (mediamente 0,15 mg/100 ml), una cerebropatia bilirubinica. Il n., anche se già affetto *in utero* da una grave forma di malattia emolitica, di regola non nasce itterico (ma il cordone ombelicale può esserlo fortemente), perché la bilirubina indiretta, a differenza di quella coniugata, passa liberamente la placenta e può essere pertanto metabolizzata dall'epatocita materno.

Captazione della bilirubina e trasporto negli epatociti

La captazione della bilirubina e il suo trasporto selettivo nell'epatocita sono in rapporto alla presenza nel citoplasma epatocitario di due peculiari proteine denominate Y e Z (la prima è anche detta *ligandina*), in grado di legare sia la bilirubina che altri anioni organici, spostandoli dall'albumina, grazie a una maggiore affinità. Nel periodo neonatale la ligandina svolge il compito più importante. Nell'animale e nell'uomo tali proteine sono state riscontrate esclusivamente nel fegato, ma nel feto di cavia, come nel ratto neonato, la quota di proteina Y è bassa e aumenta lentamente dopo la nascita. Una conferma di ciò si è avuta anche nella scimmia neonata rispetto alla proteina Y, mentre la Z, che gioca un ruolo secondario nell'assunzione della bilirubina, ha valori simili a quelli degli adulti. Anche in alcuni casi umani sarebbe stata riscontrata una carenza di proteine Y e ciò potrebbe far ammettere che si possa avere anche nel n. umano un tale meccanismo di deficit di captazione e di trasporto.

Coniugazione della bilirubina

Una transitoria deficienza del processo enzimatico della glicuronoconiugazione è stata dimostrata nel n., e si è ritenuto che questa situazione di cosiddetta «immaturità epatica» sia causa determinante o esclusiva dell'elevata frequenza e della lunga durata dell'ittero in tale età. L'ipotesi trova un'indiretta conferma nel deficit di coniugazione epatica ben documentato, nel n., per molte altre sostanze. Oltre a questo deficit funzionale esistono anche dei fattori inibitori che talvolta sono presenti, come vedremo, nel siero sia del n. che della madre o nel latte di alcune donne, ma il loro ruolo patogenetico nelle iperbilirubinemie deve essere ancora ben valutato. Nel processo di coniugazione ha inoltre importanza la disponibilità di sufficienti quantità di glicoso (precursore dell'ac. glicuronico) nonché l'adeguata attività enzimatica della UDP-deidrogenasi, riscontrata talvolta deficitaria nel n. (cfr. Odell, 1980).

Escrezione della bilirubina coniugata

È la fase meno conosciuta del passaggio della bilirubina dal sangue alla bile.

È stata avanzata l'ipotesi che l'escrezione della bilirubina nelle vie biliari sia in rapporto con un'enzima, e che tale sistema enzimatico sia più lento a maturare, nel n., di quelli che intervengono nella glicuronoconiugazione, cosicché si avrebbe una discrepanza di attività fra i processi di coniugazione e di escrezione, a svantaggio di quest'ultima, e una parte della bilirubina coniugata rifluirebbe nel sangue. Secondo Valaes (1971) questo sarebbe il meccanismo fondamentale della cosiddetta «sindrome da bile spessa» riscontrabile sia nella malattia emolitica del n. da incompatibilità maternofetale sia nell'anemia emolitica del n. da deficit di G-6-PD.

Su tutti i processi ricordati sembra influire positivamente l'azione della tiroxina.

Circolazione enteroepatica della bilirubina

Alla nascita l'intestino può contenere fino a 200 g di meconio con ca. 170 mg di bilirubina, per metà coniugata. Una ritardata

Digitized by Google

Fig. 24. Due casi di ittero neonatale a bilirubina non coniugata. *A sinistra*: ittero fisiologico di modesta entità che, in presenza di normali livelli di emoglobina, è di color arancio; *a destra*: ittero neonatale associato ad anemia, che appare invece di color limone. (*Osservazione N. O'Doherty*).

emissione del meconio può consentire un riassorbimento della bilirubina con conseguente aumento del carico epatico della bilirubina stessa, come si verifica nella malattia di Hirschsprung nella atresia intestinale, nella mucoviscidosi e nella sindrome del tappo di meconio.

Che il riassorbimento di bilirubina dall'intestino provochi un incremento del tasso della bilirubina nel sangue è indirettamente dimostrato dall'abbassamento della bilirubinemia che nei n. normali segue al trattamento con sostanze assorbenti la bilirubina nell'intestino: l'agar, ad es., sarebbe in grado di eliminare il rialzo bilirubinemico che si osserva nel n. dopo il 1° giorno di vita, determinando contemporaneamente un aumento della quota di bilirubina nelle feci. Questi risultati lasciano prevedere che accanto ai tradizionali trattamenti terapeutici dell'ittero del n. (exsanguinotrasfusione, fototerapia, somministrazione di barbiturici) si possa in futuro ricorrere alla somministrazione di adsorbenti intestinali, pur con qualche dubbio nel n. pretermine.

Evoluzione dei processi di eliminazione della bilirubina

Alla nascita e fino alla 3ª-4ª settimana di vita, il processo di trasporto della bilirubina dal plasma alla bile è, come si è detto, deficitario, e si ammette una generica «insufficienza funzionale epatica», legata soprattutto a un ritardo maturativo della glicuroniltransferasi. Secondo Valaes (1971) nulla prova che l'enzima sia immaturo, mentre apparirebbe più probabile l'ipotesi che vi sia un minor numero di molecole enzimatiche, cioè che si tratti di un fenomeno quantitativo piuttosto che qualitativo. Abbiamo visto che la ridotta capacità di captazione del feto, legata al deficiente sviluppo della proteina Y, consente che il metabolismo della bilirubina avvenga nell'epatocita materno dopo passaggio transplacentare della bilirubina indiretta: tale iperbilirubinemia (si possono riscontrare anche valori di 7 mg/100 ml nel sangue del cordone) si rinviene solo nei casi gravissimi di malattia emolitica neonatale da isoimmunizzazione Rh.

La presenza in questi ultimi n. anche di quote elevate di bilirubina coniugata nel sangue del cordone, oltre che nel liquido amniotico, ha fatto avanzare l'ipotesi che possa essere lo stimolo della stessa iperbilirubinemia a determinare la maturazione precoce dei sistemi enzimatici di captazione e glicuronazione. Il n. pretermine presenta, in effetti, un ittero precoce e prolungato «la cui durata è però inferiore al tempo che manca al compimento del suo termine normale» (Valaes, 1971). Anche la comparsa di bilirubina coniugata nel sangue, prova dell'attività dei processi di glicuronazione, si può verificare nell'immaturo nel 2°-3° giorno di vita, come nel n. a termine, confermando che è probabilmente la nascita, ossia lo stimolo dell'iperbilirubinemia, ad attivare i sistemi enzimatici, favoriti da una precoce alimentazione e dalla normale stimolazione ormonale.

Una ridotta funzione tiroidea, invece, favorisce l'iperbilirubinemia, come è ampiamente documentato dal comportamento dei n. affetti da mixedema, in cui l'ittero risulta particolarmente protratto.

Eliminazione della bilirubina in condizioni non fisiologiche

In caso di blocco parziale o totale della normale via di eliminazione della bilirubina entrano in funzione altre modalità di smaltimento.

Ciò è dimostrato sia dall'ittero dei ratti Gunn che dall'ittero dei n. umani da deficit stabile della glicuroniltransferasi (sindrome di Crigler-Najjar), in cui, dopo i primi giorni di vita, si stabiliscono dei tassi di bilirubina indiretta costanti, che non sarebbero altrimenti spiegabili se non entrassero in funzione meccanismi di eliminazione di tipo compensatorio. Sono stati infatti riscontrati, sia nei ratti Gunn che nei n. affetti dalla sindrome di Crigler-Najjar, cataboliti della bilirubina idrosolubili e diazonegativi, simili a quelli presenti nel n. itterico trattato con fototerapia. La fototerapia evidentemente stimola una via metabolica alternativa, in condizioni normali scarsamente attiva. La fototerapia, grazie a fenomeni di ossidazione, determinerebbe la trasformazione della bilirubina in biliverdina e di questa in derivati diazopositivi e, infine, in derivati diazonegativi idrosolubili, cioè dipirroli con reazione di Stokvis positiva.

TAB. XIII. FONDAMENTALI CARATTERISTICHE CLINICHE DEGLI ITTERI NEL NEONATO
(da Rezza, modificata)

	Itteri a bilirubina non coniugata	**Itteri a bilirubina coniugata**
Frequenza	frequenti	relativamente rari
Insorgenza	rarissimi alla nascita, ma precoci: il moncone ombelicale però può essere giallastro (forme gravi)	più sovente tardivo, oltre il 2°-3° giorno (nella sepsi e nella galattosemia anche in 1ª giornata)
Colore della cute	giallo-arancio	giallo-verdastro
Colore delle feci	spesso ipercromiche	normo- o ipocoliche; tardivamente acoliche
Colore delle urine	spesso ipercromiche	ipercromiche fino al color marsala
Bilirubina nelle urine	assente	presente
Bilirubina nel siero	quasi tutta indiretta (bilirubina coniugata < 0,15 mg/100 ml)	per il 40-80% diretta
Sonnolenza e torpore	frequenti	non costanti

Classificazione degli itteri del neonato

Per motivi pratici sembra ancor oggi più utile stabilire una prima suddivisione degli itteri del n. in base alla presenza nel siero di bilirubina non coniugata (fig. 24), di bilirubina coniugata, o di entrambe, perché già in rapporto a questi soli dati è possibile indirizzare facilmente la diagnosi; successivamente gli itteri potranno essere più precisamente suddivisi in rapporto alla loro patogenesi.

Le caratteristiche cliniche dei due tipi fondamentali di ittero del n. sono elencate nella tab. XIII.

Può essere anche tentato un completo inquadramento etiopatogenetico degli itteri del n. (tab. XIV), pur considerando che la materia è in fase di continua evoluzione, soprattutto per quel che riguarda gli itteri a bilirubina prevalentemente coniugata. Fra le altre classificazioni più recenti ricordiamo quelle di Valaes (1971), Mathis *et al.* (1977), Seligman (1978), Priolisi (1976), Odell (1980).

Ci è sembrato utile indicare un fattore predominante per caratterizzare ogni gruppo etiologico, ma nell'ambito di ciascun gruppo la variabilità dell'intensità dell'ittero tra i singoli casi può essere dovuta a interessamento di uno o più degli altri fattori coinvolti nel metabolismo della bilirubina: il più importante tra questi sembrerebbe la glicuroniltransferasi, il cui deficit più o meno marcato può rendere grave, ad es., la prognosi di una malattia emolitica neonatale con emolisi modesta.

TAB. XIV. CLASSIFICAZIONE DEGLI ITTERI DEL NEONATO

Itteri a bilirubina non coniugata

1. *Itteri emolitici*
   - a) cause immunologiche
     - 1) alloanticorpi { Rh-D- e sottotipi / AB0
     - 2) autoanticorpi autoctoni o materni
   - b) difetti enzimatici del globulo rosso
     - 1) del ciclo anaerobico (deficit di PK)
     - 2) del ciclo dell'esosomonofosfato (deficit di G-6-PD di I tipo)
   - c) difetti morfologici del globulo rosso (sferocitosi, ovalocitosi)
   - d) talassemia ed emoglobinopatie (HbS, HbG, Hb Zurigo, etc.)
   - e) emorragie interne e cefaloematomi
   - f) cause tossiche o tossinfettive (sepsi, infezioni delle vie urinarie)
   - g) farmaci (iperdosaggio di Vit. K)
   - h) policitemia (trasfusione fetofetale o maternofetale)
2. *Itteri anemolitici*
   - a) itteri da eccessivo riassorbimento intestinale della bilirubina
     - 1) malrotazione alta
     - 2) subocclusione alta
     - 3) ileo meconiale (fibrosi cistica)
     - 4) stenosi del piloro
     - 5) pancreas anulare
     - 6) aumento di β-glicuronidasi
     - 7) scarsa flora batterica intestinale (digiuno)
   - b) itteri da inadeguato trasporto ematico della bilirubina
     - 1) farmaci (sulfamidici, Aspirina®)
     - 2) acidosi
     - 3) ipossia
     - 4) ipoalbuminemia dell'immaturo
     - 5) eccesso di NEFA (alimentazione parenterale)
   - c) itteri da inadeguata captazione epatica della bilirubina
     - 1) deficit transitorio del neonato (ittero fisiologico)
   - d) itteri da deficit di glicuroniltransferasi
     - 1) deficit transitorio del neonato (ittero fisiologico)
     - 2) deficit totale (sindrome di Crigler-Najjar) (deficit autosomico recessivo o di I tipo)
     - 3) deficit parziale (deficit autosomico dominante o di II tipo)
     - 4) deficit minimo autosomico dominante (sindrome di Gilbert)
   - e) itteri da inibizione (competitiva) della glicuronazione
     - 1) steroidi nel siero materno (sindrome di Lucey-Driscoll)
     - 2) steroidi (pregnandiolo) o NEFA nel latte materno (sindrome di Newman-Gross)
     - 3) farmaci (cloramfenicolo, novobiocina)
   - f) itteri ad etiopatogenesi complessa
     - 1) deficit di G-6-PD di II tipo (senza anemia)
   - g) turbe secondarie della glicuronazione, maturative e non
     - 1) digiuno
     - 2) ipoglicemia
     - 3) diabete materno
     - 4) galattosemia (è anche presente bilirubina coniugata)
     - 5) ipotiroidismo congenito (deficit di tiroxina)

Itteri a bilirubina coniugata

1. *Itteri colestatici*
   - a) idiopatici
     - 1) epatocellulari
     - 2) duttali:
       - atresia o ipoplasia delle vie biliari intraepatiche
       - atresia delle vie biliari extraepatiche
       - cisti del coledoco
       - rottura delle vie biliari
   - b) familiari e metabolici
     - 1) colestasi epatocellulare familiare:
       - colestasi benigna ricorrente
       - colestasi benigna ricorrente con linfedema
     - 2) colestasi intraepatica progressiva:
       - malattia di Byler
       - errori congeniti nel metabolismo degli acidi biliari
     - 3) galattosemia
     - 4) intolleranza ereditaria al fruttoso
     - 5) tirosinemia ereditaria
     - 6) deficit di α_1-antitripsina
     - 7) fibrosi cistica
     - 8) glicogenosi (tipo IV)
     - 9) sindrome cerebroepatica di Reye (forma congenita: turba del ciclo dell'urea con iperammoniemia)
     - 10) malattia di Niemann-Pick
     - 11) steatosi epatica neonatale familiare
     - 12) malattia di Wolman
   - c) infettivi
     - 1) virali:
       - epatite da virus A e da virus B
       - epatite non-A, non-B
       - epatite da altri virus
     - 2) batterici:
       - sepsi e ascesso epatico
       - sifilide connatale
     - 3) protozoari:
       - toxoplasmosi
   - d) iatrogeni (da alimentazione parenterale)
2. *Itteri non colestatici*
   - a) ittero non colestatico ereditario
     - 1) sindrome di Rotor
     - 2) sindrome di Dubin-Johnson
   - b) ittero da farmaci somministrati alla madre o al neonato (estroprogestinici impiegati come contraccettivi orali, isoniazide, rifampicina, α-metildopa, salicilati, ossifenisatina, eritromicina estolato, paracetamolo, chinidina, clorpromazina)

Digitized by Google

Se la prima indagine rivela la presenza nel sangue del n. di bilirubina prevalentemente non coniugata, si tratterà di un ittero nell'ambito del primo gruppo, in cui le forme più frequenti sono quelle immunologiche (emolitiche) e quelle da deficit di glicuroniltransferasi (anemolitiche), per cui sarà necessario controllare la coesistenza o meno di uno stato anemico, con ulteriori indagini di laboratorio.

In ogni caso è *assolutamente necessario dosare la bilirubinemia frazionata in entrambi i genitori*: è possibile così individuare i molti casi di difetti genetici, sia legati al sesso, sia autosomici dominanti, ed eventualmente evidenziare, per quelli autosomici recessivi, qualche piccola turba in entrambi i genitori.

Itteri del neonato a bilirubina prevalentemente non coniugata

Itteri emolitici

Itteri immunologici. – Le forme di ittero neonatale causate da fattori immunologici vengono raccolte sotto la denominazione di *malattia emolitica del neonato* (MEN). Dovuta a uno specifico fenomeno di immunizzazione della madre nei confronti di antigeni neonatali incompatibili (incompatibilità maternofetale), espressi sulla superficie eritrocitaria (antigeni di solito appartenenti ai sistemi Rh o AB0), la MEN, anche denominata *eritroblastosi fetoneonatale,* costituisce una delle più importanti cause di ittero neonatale a bilirubina non coniugata, ed è spesso responsabile di manifestazioni cliniche particolarmente gravi. Tale condizione morbosa, per i suoi peculiari aspetti etiopatogenetici, per le sue particolari caratteristiche anatomocliniche, e per gli speciali problemi terapeutici e profilattici che comporta, rappresenta, nell'ambito degli itteri del n., un'entità nosografica autonoma, che richiede una trattazione separata, alla quale si rimanda (v. EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO, V, 1453).

Itteri non immunologici. – Da tenere presenti le *forme enzimopeniche* del globulo rosso e soprattutto alcune varianti di deficienza della G-6-PD con trasmissione ereditaria recessiva legata al sesso, frequenti in alcune zone, come la Sardegna, rare in altre. L'anamnesi, dopo l'esclusione delle altre forme, fa risaltare la provenienza dei genitori e la ricorrenza nell'ambito familiare e pertanto può indirizzare alla diagnosi. Le vere forme emolitiche sono rare (Cutillo e Meloni, 1979) e sempre causate da agenti noti o identificabili; l'esordio dell'ittero si verifica mediamente al 1°-2° giorno. Il dosaggio della G-6-PD eritrocitaria dimostra una diminuzione anche nelle madri portatrici.

L'anamnesi familiare è indicativa anche per la *sferocitosi congenita* autosomica dominante (esordio in 2ª giornata), per la *β-talassemia* autosomica recessiva, e per le emoglobinopatie. In queste forme il comportamento delle resistenze globulari (ridotte nel primo caso, aumentate nel secondo) è spesso dirimente, soprattutto se confermato in uno o in entrambi i genitori.

Raramente un *cefaloematoma* dà un ittero grave, che in genere è tardivo anche se prolungato nel tempo. La comparsa di un ittero in un n. con cefaloematoma non elimina l'obbligo di escludere le altre possibili cause.

Frequenti, invece, le forme di ittero precoce del n. (anche in 1ª giornata) legate a *sepsi* e soprattutto a *infezione delle vie urinarie.*

Goumy e coll. (1978) in uno studio retrospettivo di 400 casi di ittero neonatale con bilirubinemia superiore a 15 mg/100 ml hanno riscontrato ben 126 casi ad etiologia batterica contro 123 da alloimmunizzazione Rh e AB0.

L'ittero da *iperdosaggio di Vit. K_3* da diversi anni è praticamente scomparso, in rapporto alla migliore tollerabilità dei recenti preparati e alle più prudenti modalità di somministrazione oggi adottate.

Nella *policitemia da trasfusione fetofetale* la diagnosi è facilitata clinicamente dall'evidente pallore presentato dal gemello: in ogni caso i valori dell'Ht e dell'Hb, notevolmente elevati nonostante l'intensità dell'ittero, consentono un'agevole diagnosi; tale ittero precoce può anche seguire a trasfusione maternofetale o a chiusura tardiva del cordone ombelicale.

Itteri anemolitici

Rivestono interesse particolare, sia per la frequenza, sia per la varietà di forme, che vanno dal vero «ittero fisiologico» a itteri tanto gravi da determinare la cerebropatia bilirubinica, soprattutto nell'immaturo. Secondo numerosi AA. sarebbe oggi in aumento il numero dei n. con iperbilirubinemia criptogenetica, sia in Europa che in America. Altri AA., tuttavia, non condividono tale parere. È verosimile che l'incremento dei casi di ittero neonatale di questo tipo possa essere la conseguenza dell'accresciuto numero di n. che vengono oggi sottoposti al dosaggio della bilirubina con micrometodo e della maggiore attenzione posta all'ittero non immunologico dopo la drastica riduzione delle forme da immunizzazione Rh.

Dato l'abuso del termine «ittero fisiologico», con conseguenze talora irreparabili, sarà opportuno ricordare, con Odell (1980) che l'ittero del n. non deve essere considerato fisiologico:

se è insorto nelle prime 36 h di vita;
se persiste oltre l'8° giorno (15 giorni nel pretermine);
se la bilirubina totale supera i 12 mg/100 ml (15 mg/100 ml nel pretermine);
se la bilirubina coniugata supera 1,5 mg/100 ml;
se l'incremento della bilirubina supera 5 mg/100 ml/*die.*

A queste cinque eventualità ne andrebbe aggiunta una sesta: la presenza di uno stato anemico non spiegabile.

L'ittero fisiologico del n. va incluso nell'ambito del deficit di glicuroniltransferasi, poiché, probabilmente, questa ne è la causa più frequente; occorre però ricordare che tale ittero può conseguire anche a deficit transitorio di proteina Y, a ridotta disponibilità di ac. glicuronico, a iperproduzione di bilirubina da lieve accentuazione dell'emolisi e ad aumento del riassorbimento enterico del pigmento.

Itteri da eccessivo riassorbimento della bilirubina. – Sono itteri legati alla stasi anatomica o funzionale nel primo tratto dell'intestino, con eccessiva deconiugazione e conseguente aumentato riassorbimento di bilirubina a reazione indiretta.

Per le forme di pertinenza chirurgica, come le stenosi e le atresie del duodeno, in cui viene chiamata in causa una difettosa perfusione epatica da aumento della pressione endoaddominale, l'intervento risolve entro breve tempo l'ittero.

Itteri da inadeguato trasporto della bilirubina. – A rendere inadeguato il trasporto ematico della bilirubina legata all'albumina concorrono sia la netta riduzione dell'albumina sierica, comune nell'immaturo, sia fattori iatrogeni, come la somministrazione di alcuni farmaci (Aspirina®, sulfamidici), sia la presenza di sostanze che competono per il legame con l'albumina, come un eccesso di NEFA, sia la presenza di condizioni che ridu-

14. - X.

cono la capacità legante, come un abbassamento del pH ematico.

Itteri da inadeguata captazione della bilirubina. – Il deficit di proteina Y dà fenomeni sovrapponibili a quelli da deficit di glicuroniltransferasi: è controverso ancora se l'*ittero di Gilbert*, con trasmissione autosomica dominante, sia dovuto all'una o all'altra carenza, ma, agli effetti pratici, questa forma di ittero, che è tardiva, non dà preoccupazioni per eventuali danni, dato il basso livello bilirubinemico raggiungibile (6 mg/100 ml ca.).

Itteri da inadeguata coniugazione della bilirubina. – L'*ittero fisiologico del n.*, cui abbiamo già accennato, inquadrato nei limiti suggeriti da Odell (1980), è frequentissimo e, nella maggior parte dei casi, potrebbe essere verosimilmente in rapporto a un deficit transitorio della glicuroniltransferasi. Il deficit è di tipo quantitativo e non qualitativo; la maturazione dell'attività enzimatica può essere accelerata con il fenobarbitale somministrato precocemente. L'ittero inizia generalmente tra la fine del 2° e il 3° giorno di vita.

Molto più importante, per le gravi conseguenze neurologiche che può avere, è il deficit di glicuroniltransferasi che, nella sua rara estrinsecazione totale (I tipo), è noto come *sindrome di Crigler-Najjar* a trasmissione autosomica recessiva, la quale si manifesta precocemente (1°-2° giornata) e può determinare livelli di bilirubina fino a 65 mg/100 ml (nel caso di Murano [1960], a 2 mesi di vita la bilirubinemia era di 20 mg/100 ml), con esito abituale in cerebropatia bilirubinica e morte.

Mentre questa forma non trae vantaggio dalla terapia con fenobarbitale, che agisce stimolando i meccanismi maturativi della glicuronazione, nel difetto del II tipo, parziale, a trasmissione autosomica dominante, i vantaggi sono drammatici. La diagnosi è confermata in entrambi i tipi dalla presenza di iperbilirubinemia in uno almeno dei genitori (nel caso di Murano la madre aveva una bilirubinemia totale di 3,05 mg/100 ml).

Itteri da inibizione della glicuronazione. – Un rischio particolarmente elevato di cerebropatia bilirubinica esiste anche nella rara *sindrome di Lucey-Driscoll*, a inizio precoce (2° giorno), legata alla presenza nel siero del n. e in quello della madre, ma non nel latte, di una sostanza, probabilmente uno steroide, potente inibitore della glicuroniltransferasi. Tale ittero, grave, ha caratteri di transitorietà e i livelli di bilirubina dei genitori sono normali.

La prognosi è invece sempre favorevole, anche se la durata può essere di un mese, nell'*ittero da latte materno* (*sindrome di Newman-Gross*), a esordio più tardivo (3ª giornata), dovuto, secondo alcuni AA., alla presenza di uno steroide (pregnano-3-20-diolo), nel latte di alcune donne (ma non nel siero), il quale competerebbe con la bilirubina nel processo di coniugazione. Secondo Odell (1980) sarebbe invece in causa un eccesso, nel latte, di acidi grassi liberi, che competerebbero con la bilirubina per il legame con l'albumina (cfr. Seligman, 1978).

Un fenomeno di blocco enzimatico o di competizione con la bilirubina esercitano la *novobiocina* e il *cloramfenicolo.*

Anche l'*alimentazione parenterale* con lipidi che si trasformano rapidamente in ac. grassi liberi può determinare ittero competendo per il legame con l'albumina e interferendo nel processo di glicuronazione.

Itteri a etiopatogenesi complessa. – Nei casi di deficit di G-6-PD senza anemia l'ittero è, come già detto, raramente emolitico (spesso da cause note, come la somministrazione di Vit. K_3), ma più frequentemente non lo è. Smith e Vella (1960) affermano che in questi casi i n. giungono all'*exitus* per ittero nucleare prima che sia apprezzabile una diminuzione della concentrazione dell'Hb. Cutillo e Meloni (1979) confermano che la caduta dell'Hb diviene significativa, nei soggetti iperbilirubinemici con deficit di G-6-PD, solo ad 1 mese di età.

È stata avanzata l'ipotesi che una lieve emolisi, tale da non determinare uno stato anemico, verificandosi in un momento critico come quello neonatale possa essere sufficiente a squilibrare la clearance epatica della bilirubina. Poiché solo il 25% ca. dei soggetti enzimopenici va incontro a iperbilirubinemia si può anche ipotizzare che concorrano uno o più deficit enzimatici, fra cui quello della glicuroniltransferasi.

Itteri da turbe secondarie della glicuronazione. – Nel *digiuno*, nell'*ipoglicemia*, nel *diabete materno* e nella *galattosemia*, con lo stesso meccanismo di riduzione del glicoso ematico, si ha un aumento della produzione di biliverdina dall'ematina, per attivazione dell'eme-ossigenasi relativa. È soprattutto da ricordare, però, che il glicoso è il substrato per la formazione dell'ac. glicuronico, indispensabile per la coniugazione; pertanto a una sua riduzione per le cause suesposte può conseguire un deficit del substrato necessario alla costituzione della bilirubina-glicuronide.

L'ittero legato al *deficit di tiroxina*, ormone che sembra influenzare la maturazione dei processi di glicuronazione e forse di trasporto, è più tardivo rispetto alle altre forme, ma può prolungarsi fino al 2° mese, e costituisce, per il medico attento, un segno importante per la diagnosi clinica di ipotiroidismo.

Itteri del neonato a bilirubina prevalentemente coniugata

Allorché le prime indagini compiute in un n. dimostrino la presenza di bilirubina coniugata associata alla triade epatomegalia, urine iperpigmentate e feci ipocoliche, occorre esperire una serie di esami atti, da un lato, a individuare le epatopatie suscettibili di un trattamento specifico (lue, toxoplasmosi, etc.), dall'altro a selezionare precocemente le forme di atresia duttale extraepatica, che possono giovarsi dell'intervento chirurgico (epato-porto-digiunostomia), rispetto alle forme epatocellulari colestatiche e alle duttali intraepatiche.

Anche nell'ambito di questo gruppo è d'obbligo il dosaggio della bilirubinemia frazionata in entrambi i genitori, da estendere in caso di anormalità ad altri consanguinei. Il test del rosa-bengala, notevolmente accurato (un'escrezione inferiore al 10% suggerisce un'ostruzione completa) richiede una raccolta di feci, non commiste a urine, per 72 h, di difficile realizzazione nel n. È opportuno che ciascuna équipe selezioni una serie di esami facilmente ripetibili e controllabili in base alla propria esperienza ricorrendo solo in casi particolari alle ricerche più sofisticate.

Itteri colestatici

Le atresie biliari e le forme epatocellulari idiopatiche rappresentano ca. il 75% di tutti gli itteri colestatici del n.

Itteri epatocellulari idiopatici. – Difficoltà notevoli si incontrano nella differenziazione tra epatiti neonatali idiopatiche (dette meglio, attualmente, «sindromi epatiche neonatali» o «itteri colestatici neonatali idiopatici» [Mathis *et al.*, 1977], denominazioni queste che lasciano im-

Digitized by Google

pregiudicata qualsiasi patogenesi, anche non infiammatoria) e forme colestatiche duttali (v. sotto) sia intra- che extraepatiche.

A complicare la diagnosi, anche dal punto di vista bioptico, vi è poi l'osservazione che le ben note cellule giganti polinucleate della cosiddetta «epatite neonatale» sono presenti anche nel 15% dei soggetti con forme di colestasi duttale (cfr. Mathis *et al.*, 1977). Tali cellule raramente si riscontrano dopo il 3° mese di vita e sembra non compaiano, ad es., nei casi di toxoplasmosi, di infezione da citomegalovirus e di sifilide. L'esordio dell'ittero che può verificarsi da pochi giorni dopo la nascita a 1-2 mesi, è associato a epatosplenomegalia, scarso accrescimento, compromissione dello stato generale.

La diagnosi differenziale fra forme epatocellulari e forme duttali non può avvalersi delle sole indagini di laboratorio, in quanto si osserva in entrambi i casi un aumento di enzimi sierici come la fosfatasi alcalina, la leucinoaminopeptidasi, la γ-glutamiltranspeptidasi, la 5-nucleotidasi.

Comunque, in linea generale, si può considerare che un netto aumento delle transaminasi, della latticodeidrogenasi e dell'α_1-fetoproteina ($>$ 40 mg/ml), in associazione con alterazioni emocoagulative e con aumento delle α_2- e delle γ-globuline, soprattutto con alto titolo di IgM, dovrebbe far propendere per le forme epatocellulari, mentre aumenti della leucinoaminopeptidasi, della fosfatasi alcalina, della 5-nucleotidasi, della lipoproteina X e del colesterolo, dovrebbero indirizzare verso le forme di colestasi duttale. Molto utile, secondo Landrieu (1977), il controllo giornaliero del colore delle feci del n. itterico, mediante l'uso di pastiglie colorate (da conservare), che riproducono il colore di ogni scarica in modo da poter valutare nel tempo sia le colestasi complete e permanenti, sia quelle parziali in evoluzione, sia quelle incomplete e fluttuanti.

Itteri da ostruzione delle vie biliari. – L'*atresia extraepatica* è rara (1 caso su 20.000-30.000 nati vivi), ma più frequente di quella intraepatica. Le atresie sono classificabili in 10 tipi, di cui 4 operabili, pari al 10-15%. Sono caratterizzate da ittero tardivo, ma quasi sempre nell'ambito del 1° mese, da stato generale non compromesso inizialmente, con epatomegalia associata a splenomegalia anche notevole. Si hanno coluria e acolia fecale, mentre dalle urine scompare l'urobilinogeno. La morte sopravviene anche a distanza di molti mesi per cirrosi colestatica, ascite e malattie intercorrenti.

L'*atresia intraepatica*, più rara della precedente, viene attualmente considerata l'esito di un'epatite, come sembra confermato dal riscontro, sia nel siero dei n. con atresia delle vie biliari intraepatiche, che in quello delle loro madri, di anticorpi contro il virus dell'epatite B. Alagille (1969) ha descritto una forma particolare di colestasi del n., caratterizzata da ipoplasia delle vie biliari intraepatiche, da una *facies* particolare e da malformazioni multiple.

La diagnosi di atresia delle vie biliari extraepatiche risulta particolarmente impegnativa, perché gli interventi effettuati per errore nei n. con epatite infettiva comportano una mortalità del 20% (Thaler e Gellis, 1968).

Di grande interesse sono, a questo riguardo, le osservazioni di Eliot *et al.* (1977), effettuate su 288 casi di colestasi neonatale. Gli AA., in base alla loro vasta casistica, concludono che soprattutto 4 elementi possono essere di aiuto nella diagnosi differenziale, consentendo, in base ai soli dati clinici, l'individuazione di una colestasi extraepatica nell'82% dei casi:

1) acolia delle feci permanente e completa nei primi 10 giorni dopo il ricovero;

2) comparsa precoce di feci acoliche, in media dopo 16 giorni, contro i 30 giorni delle forme intraepatiche;

3) peso medio alla nascita di 3226 g contro i 2675 g dei n. affetti da colestasi intraepatica;

4) fegato maggiormente aumentato di volume e di consistenza nelle forme extraepatiche.

Molto utile per la diagnosi risulta, infine, secondo la più recente letteratura (cfr. Mussa *et al.*, 1979) la scintigrafia con ^{99m}Tc coniugato con ac. dimetilacetoanilido imminoacetico (dietil-H.I.D.A.-^{99m}Tc) allontanato rapidamente dal sangue ed eliminato prevalentemente dal fegato con la bile. Nei casi di atresia completa delle vie biliari non si reperta il tracciante nell'intestino.

La *cisti del coledoco*, molto rara, può raggiungere anche un notevole volume. La sintomatologia è simile, inizialmente, a quella delle atresie, ma nei bambini più grandicelli si può avere una sindrome da compressione con coliche a crisi e nell'ipocondrio destro può rendersi palpabile una massa.

La *perforazione spontanea* delle vie biliari si può verificare fra la 2ª e la 4ª settimana, in rapporto, talvolta, a stenosi a valle o a calcolosi: si hanno acolia, ittero e scarsa coluria, con versamento libero di bile in peritoneo ad inizio in genere subdolo.

Itteri familiari e metabolici. – La *malattia di Byler*, o *colestasi intraepatica progressiva*, presenta una discreta incidenza: ne sono stati osservati 4 casi tra i 146 n. affetti da colestasi intraepatiche osservati da Eliot *et al.* (1977).

La *galattosemia*, trasmissibile come carattere autosomico recessivo, consegue generalmente a un deficit enzimatico della 2ª fase del metabolismo del galattoso, con accumulo di galattoso-1-fosfato e di galattitolo, metaboliti tossici per il S.N.C., il cristallino e il fegato. Fin dai primi giorni di vita compaiono vomito e diarrea, con calo ponderale, crisi di ipoglicemia e, dalla 4ª-5ª giornata, ittero ingravescente associato a epatomegalia. Successivamente possono evidenziarsi cataratta bilaterale, grave distrofia e compromissione della psiche. Il test di Fehling è positivo nelle urine, mentre quello della glicossidasi è negativo. Importante per la profilassi è la possibilità di una diagnosi precocissima per i test sul sangue del cordone ombelicale (Beutler): la diagnosi precoce e la dieta adeguata possono consentire un accrescimento normale.

L'*intolleranza al fruttoso*, in rapporto ad accumulo di fruttoso-1-fosfato, determina frequentemente un ittero tardivo del n. associato a epatosplenomegalia e crisi ipoglicemiche; può, in alcuni casi, essere presente una componente emolitica.

La *mucoviscidosi* è raramente causa di ittero neonatale da ostruzione delle vie biliari.

Tra gli itteri più interessanti e meno rari nell'ambito del gruppo genetico sono da ricordare quelli da *deficit di α_1-antitripsina* (difetto del metabolismo glicoproteico), soprattutto nei bambini con genotipo PiZ, caratterizzati da valori inferiori a 150 mg/ml (valori normali: 200-400 mg/ml), che presenterebbero, secondo alcune statistiche, una forte incidenza di esito in cirrosi (cfr. Hadchouel, 1977). Altri AA. ritengono, invece, che la prognosi di queste forme di ittero del n. sia meno sfavorevole (Sveger, 1976). La patogenesi del danno epatico non è ancora chiarita: è stata avanzata l'ipotesi che proteasi esogene o endogene, non neutralizzate a causa del deficit della α_1-antitripsina, provocherebbero un danno epatocellulare diretto che potrebbe provocare flogosi e fibrosi.

Itteri da infezioni congenite. – La *malattia citomegalica* è caratterizzata da epatosplenomegalia e quasi costantemente da epatite con ittero, da sindrome emorragica trombocitopenica e da interessamento neurologico con grave compromissione generale. La diagnosi è difficile: la ricerca delle cellule citomegaliche nell'urina e nella saliva è raramente positiva.

La *malattia erpetica*, nella forma di poliviscerite, si associa sovente a ittero, in quanto si hanno alterazioni epatiche nel 30% dei n. colpiti. I segni specifici (vescicole cutanee e mucose) si manifestano tardivamente (4-7 giorni dopo la nascita), dopo un periodo di vomito, ipotermia, anoressia, adinamia. La prognosi è infausta.

La *rosolia*, oltre alle manifestazioni oculari, neurologiche, otologiche e cardiache, può comportare un'epatite a cellule giganti con possibile esito in atresia delle vie biliari o in cirrosi.

La *coxsackiosi B*, di rara osservazione e a esito infausto, è caratterizzata da manifestazioni di miocardite molto grave e da danno neurologico, più raramente da ittero.

La *lue connatale* può manifestarsi, oltre che con ittero francamente emolitico, anche con la classica epatite, che compare di solito in 3ª giornata, associandosi alle ben note alterazioni osteocondritiche e cutanee. Questa malattia può e deve essere diagnosticata, anche in base ai soli dati clinici (*pseudoparalisi di Parrot*), già alla nascita, perché il trattamento con penicillina instaurato fin dal 1° giorno di vita porta a rapida guarigione senza postumi (come dimostrano due recenti casi di n. immaturi luetici da noi trattati).

La *listeriosi* è rara in Italia: l'ittero da essa causato è più facilmente riscontrabile nella forma generalizzata con epatite. La malattia dà luogo a flogosi meningea ed encefalica.

Nella *toxoplasmosi*, l'ittero si osserva solo nelle forme gravi con epatosplenomegalia e con sintomatologia evidente da meningoencefalomielite, corioretinite pigmentosa, trombocitopenia.

Itteri da infezioni acquisite. – Nelle *sepsi*, oltre alle ormai rare forme conseguenti a una flogosi epatica di origine onfalogena, si riscontrano itteri nelle forme gravi con rilevante interessamento del fegato.

Fra le forme di *epatite virale*, quelle da virus B sono più facilmente diagnosticabili, sia in base all'anamnesi che per mezzo di indagini sierologiche specifiche. L'epatite da virus A, nel n., è eccezionale (Iannuzzi, 1972), mentre è più frequente quella da virus B. L'ittero può essere presente alla nascita o prolungare un ittero cosiddetto fisiologico o presentarsi dopo qualche settimana; si associa a epatomegalia, vomito, diarrea, edemi da ipoproteinemia; l'evoluzione è letale nel 30% dei casi e verso la cirrosi nel 10%.

Itteri iatrogeni. – Sono stati descritti itteri a bilirubina coniugata nei n. immaturi sottoposti ad *alimentazione parenterale*, apparentemente in rapporto all'idrolizzato di proteine somministrato alle dosi di 2,5-3 g/kg/*die*. Tali manifestazioni cessano con la sospensione dell'alimentazione parenterale: al microscopio elettronico, a prova del danno epatocellulare, si riscontrano segni di colestasi, alterazioni dei mitocondri e delle membrane microsomali (Bernestein, 1977).

Itteri non colestatici

Itteri ereditari. – La *sindrome di Rotor* e la *sindrome di Dubin-Johnson*, legate al difetto escretivo del polo biliare, hanno una buona prognosi. La sindrome di Dubin-Johnson, rara nell'età neonatale, è caratterizzata da un ittero fluttuante a bilirubina coniugata e dalla presenza di granulazioni lipofuscinosimili nella cellula epatica. Queste ultime non sono presenti, invece, nella forma pressoché sovrapponibile descritta da Rotor, che rappresenta una mitocondriopatia simile, ma non identica, alle precedenti.

Itteri da farmaci. – Anche gli itteri iatrogeni da *cloropromazina, estolato di eritromicina, progestinici*, farmaci che agiscono sul polo biliare dell'epatocita, con probabile meccanismo di blocco, più o meno marcato, sul sistema enzimatico di trasporto, cessano poco dopo la sospensione del farmaco.

V. anche: ITTERI FAMILIARI CRONICI ANEMOLITICI (VIII, 809); ITTERO (VIII, 823).

Anemie del neonato

Le anemie del n. sono prevalentemente costituite da forme emolitiche o postemorragiche (Schaffer, 1970). Una classificazione delle anemie neonatali è riportata nella tab. XV.

I punti cardinali della diagnosi sono rappresentati, oltre che dai dati di laboratorio, dal pallore della cute e delle mucose, dalla tachicardia senza dispnea e, nelle anemie gravi, dallo stato di shock.

Ricorderemo in sintesi le forme più frequenti, rimandando per l'approfondimento alle voci ANEMIE (I, 1810); EMOGLOBINOPATIE (V, 1412); EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO (V, 1453); TALASSEMIE.

L'anemia fisiologica del n. a termine è in rapporto alla caduta di Hb circolante nei primi due mesi ed è evento normale, per cui non è richiesto alcun trattamento (Schaffer, 1970). Lo stesso fenomeno, ma più rilevante, si manifesta nell'immaturo, poiché nei primi due mesi l'eritropoiesi e la emoglobinopoiesi sono ridotte, mentre il peso corporeo e il volume del sangue hanno un rapido incremento. L'anemia da deficienza di ferro con microcitosi secondo Schaffer non esiste nel 1° mese di vita, per cui sarebbe controindicata la terapia marziale in tale età.

TAB. XV. CLASSIFICAZIONE DELLE ANEMIE DEL NEONATO

Anemia fisiologica del neonato
Anemia del prematuro
Anemie postemorragiche
- emorragie fetali:
  - sanguinamento della placenta (placenta previa)
  - incisione intraoperatoria della placenta
  - trasfusione tra feto e madre
  - trasfusione tra gemelli
- emorragie neonatali:
  - sanguinamento del cordone ombelicale
  - emorragie interne da lesioni di organi addominali
  - emorragie da difetti transitori o permanenti della coagulazione

Anemie emolitiche
- isoimmunizzazione Rh (precoce)
- isoimmunizzazione AB0 (tardiva)
- sferocitosi ereditaria
- ellittocitosi ereditaria
- anemie emolitiche congenite non sferocitiche
- emoglobinopatie
- talassemie
- microdrepanocitosi

Anemia da osteopetrosi
Anemia ipoplastica congenita di Blackfan e Diamond
Anemie secondarie a malattie infettive connatali o acquisite

Digitized by Google

Le anemie neonatali immunologiche (v. EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO, V, 1453), che possono essere precoci, tipo Ecklin, da MEN Rh, o tardive, da MEN AB0, sono riscontrate con notevole frequenza dagli AA. francesi: la diagnosi si pone con le stesse metodiche già dette per le forme itteriche; si giovano delle trasfusioni ripetute e, se precoci, della exsanguinotrasfusione.

L'anemia del n. può essere legata a particolari situazioni intrauterine quali l'emorragia nel circolo materno, con passaggio di emazie dal feto alla madre, o in caso di gemelli, più spesso monocoriali, dall'uno all'altro dei due, per cui si avrà un soggetto pletorico, con iperbilirubinemia e ipertrofia cardiaca, e l'altro estremamente pallido. La perdita di sangue nel sacco amniotico o nella placenta può inoltre essere causa di anemia neonatale.

L'anemia della lue congenita è accompagnata da segni cutanei e viscerali peculiari quali l'epatosplenomegalia, la coriza, l'osteocondrite, le eruzioni.

L'anemia da malattia emorragica del n. (v. sopra), o comunque da deficit dei vari fattori della coagulazione, non risulta di difficile diagnosi; il più delle volte infatti l'emorragia è evidente.

In linea generale, allorché l'anemia sia l'unico o il prevalente sintomo alla nascita o nei giorni successivi, le ricerche debbono essere indirizzate o verso la forma da isoimmunizzazione maternofetale (Rh o AB0), ma in questi casi una sfumatura itterica anche minima sarà quasi sempre evidenziabile, oppure verso una emorragia fetale, anche in organi interni, soprattutto fegato e rene. Le forme di anemia legata a malattie infettive connatali, tipo quelle del gruppo TORCH sono facilmente diagnosticabili per il corteo sintomatologico specifico; meno ben individuabili etiologicamente le anemie che si verificano in corso di infezioni croniche, soprattutto urinarie.

Bibliografia

Alagille D., *Päd. Fortbild.*, 1969, **15**, 43.
Di Piero G., Mencarini L. *et al.*, *Riv. Clin. Pediatr.*, 1967, **80**, 89.
Di Piero G., *Pediatr. Oggi Med. Chir.*, 1982, in corso di stampa.
Eliot N., Odievre M. *et al.*, *Arch. Fr. Pédiatr.*, 1977, **34**, Suppl. 11, 212.
Landrieu P., *Prospett. Pediatr.*, 1977, **25**, 25.
Malaguzzi Valeri O., Sbraccia C. *et al.*, *Relaz. sulla MEN da AB0. 32° Congr. Soc. Ital. Pediatr., Menaggio, 1967.*
Mathis R. K., Andres J. M., Walker W. A., *J. Pediatr.*, 1977, **90**, 864.
Mussa G. C., Bona G., Silvestro L., *Riv. Ital. Pediatr.*, 1979, **5**, 793.
Natoli G., Sbraccia C. *et al.*, *Arch. Studi Pediatr. Pericult.*, 1964, **23**, 400.
Odell G. B., *Neonatal Hyperbilirubinemia*, 1980, Grune & Stratton, New York.
Pagliano L., Barbieri A., Altobelli R., *Pediatr. Med. Chir.*, 1979, **1**, 321.
Priolisi A., *Itteri neonatali*, in Gerbasi M., *Trattato di pediatria*, 1, 1976, Piccin, Padova.
Rezza E., *Selecta*, 1970, **21**, 7.
Schaffer A. J., *Le malattie del neonato*, 1970, Piccin, Padova.
Seligman J. W., *Concetti attuali sulle iperbilirubinemie neonatali e sul loro trattamento. Clin. Pediatr. North Am.*, 1978, Piccin, Padova, 3, p. 580.
Valaes T., *Ittero neonatale*, in *Prospett. Pediatr.*, 1971, 4, 359.

GIORGIO DI PIERO

ENTEROCOLITE NECROTIZZANTE

SOMMARIO

Definizione e generalità

L'enterocolite necrotizzante del n. (*sin.*: enterocolite ulceronecrotizzante del n.; enterite necrotizzante o ulceronecrotizzante del n.; pneumatosi intestinale neonatale o, semplicemente, enterocolite necrotizzante) è una gravissima malattia acquisita del n. a rischio, caratterizzata da: necrosi ischemica ulcerativa ileocolica, diffusa o segmentaria; sintomatologia clinica di meteorismo addominale, diarrea emorragica, stato settico; quadro radiologico di distensione gassosa e di pneumatosi intestinale; etiopatogenesi multifattoriale complessa; prognosi sempre seria.

L'enterocolite necrotizzante del n. è oggi più frequente che nel passato. Dopo osservazioni sporadiche e incerte di «peritonite perforativa fetale», cliniche (Simpson, 1838), autoptiche (Genersich, 1891; Thelander, 1939) e chirurgiche (Agerthy, 1943), la prima casistica di «enterite maligna del lattante», con ulcerazioni perforate dell'ileo terminale, è quella di von Willi (1944). Sono seguiti numerosi contributi (Mizrahi *et al.*; Touloukian *et al.*; De Luca *et al.*) che hanno messo a fuoco la problematica della malattia.

Se nel 1971 i casi accertati ammontavano a ca. 300 (Pochaczevski *et al.*), il loro numero nel decennio 1971-80 è notevolmente aumentato, almeno quintuplicato (Virnig *et al.*). Tale incremento appare dovuto, da un lato, alle migliori possibilità di diagnosi dell'enterite necrotizzante del n. e, dall'altro, alla maggiore sopravvivenza iniziale dei n. di basso peso.

La frequenza dell'enterite necrotizzante è valutata intorno allo 0,9% (Mizrahi *et al.*) di tutti i n. prematuri (fino al 27% in soggetti sotto i 1200 g di peso alla nascita [Book *et al.*]); sarebbe altresì compresa tra lo 0,75 e il 2% dei n. ricoverati (Salle *et al.*; De Curtis; Stevenson *et al.*); corrisponderebbe infine al 3,5% dei prematuri deceduti (Hopkins *et al.*).

L'80% dei casi di enterocolite necrotizzante si verifica in n. prematuri con peso alla nascita inferiore a 2000 g; il rimanente 20% in n. di peso normale, per lo più a rischio.

Tali cifre sono soltanto indicative: incidenze significativamente differenti vengono registrate nei reparti di neonatologia di diversi Paesi e anche delle singole città. L'enterite necrotizzante del n., che sembra prevalere nel sesso maschile e nella razza negra, rappresenta oggi uno dei problemi più gravi nella cura dei n. di basso peso e, in alcuni Paesi (U.S.A.), la più frequente urgenza di chirurgia neonatale (De Curtis).

Anatomia patologica

Le lesioni sono localizzate elettivamente nell'ileo terminale, nel cieco e nel colon ascendente; più di rado nel discendente-sigma o nel digiuno; le forme diffuse e le localizzazioni gastriche e rettali sono eccezionali. All'esame macroscopico le lesioni appaiono di quattro tipi: *a*) *aree di necrosi ischemica*: costanti, scarse o numerose, diffuse o segmentarie, localizzate esclusivamente sul bordo antimesenterico, ripetono il noto aspetto dell'ischemia intestinale; l'ansa è necrotica, di colore ardesiacocianotico, con soffusioni emorragiche e, per assottigliamento della parete, ha consistenza ridotta; *b*) *ulcerazioni mucose*: incostanti, hanno fondo sanioso e ampiezza fino a 2 cm; isolate o confluenti, rotondeggianti o polimorfe, disseminate nella mucosa ispessita dall'edema e ricoperta da catarro emorragico (fig. 25), si approfondano in vario grado nella sottomucosa, spesso fino alla muscolare, talora sino alla sierosa; *c*) *pneumatosi intestinale*: incostante, è costituita da bolle gassose intramurali, sottomucose o sottosierose, di aspetto traslucido; *d*) *perforazioni*: incostanti, corrispondono alle aree ulcerate o alle bolle pneumatosiche.

La sierosa, per lo più di colore cianotico, può avere aspetto normale; ma è più frequente una peritonite fibrinosa o sierofibrinosa, circoscritta o diffusa, fecale se la perforazione è ampia.

Digitized by Google

Fig. 25. Reperto anatomico in un caso di enterocolite necrotizzante del n.; mucosa intestinale iperemica, edematosa, ricoperta da muco sanguinolento, disseminata di ulcere. (*Osservazione Cheli*).

L'*esame istologico* permette di definire la natura delle lesioni: *a*) nelle aree necrotiche, l'architettura della mucosa persiste, ma si intravede come annebbiata, con «cellule ombra» dai nuclei picnotici e dal citoplasma omogeneo e con reazione cellulare infiammatoria circostante (l'aspetto è caratteristico delle lesioni ischemiche); *b*) le ulcere hanno fondo necrotico-fibrinoso, con «ombre» di elementi epiteliali residui e bordi infiltrati da cellule linfoistioidi (fig. 26); si approfondano nella parete intestinale fino alla sierosa che, perforata o no, è ricoperta da essudato fibrinoso; *c*) bolle gassose (pneumatosi), rotondeggianti o irregolari, sono reperibili in sede sottomucosa e sottosierosa (fig. 26); *d*) le zone in preda a flogosi ma non a necrosi presentano capillari congesti, ectasia degli spazi linfatici, soffusioni emorragiche, infiltrati di cellule mononucleate talvolta accompagnate da numerosi eosinofili; *e*) al di fuori delle aree di necrosi, la parete intestinale è normale.

Nei casi guariti, mucosa e sottomucosa sono talvolta sostituite

Fig. 26. Quadro istologico intestinale in un caso di enterocolite necrotizzante del n.: ulcera, pneumatosi della sottomucosa, infiltrazione flogistica. (*Osservazione Cheli*).

da tessuto fibrocicatriziale che induce stenosi, anche plurisegmentaria, del lume intestinale.

Sintomatologia clinica

I primi sintomi della malattia si manifestano di solito (90% dei casi) entro la 1ª decade di vita, raramente nella 2ª, dopo un «periodo di latenza» di 4-8 giorni, tutt'al più contrassegnato da lievi turbe dispeptiche aspecifiche.

L'esordio è comunque brusco, con più frequenti forme a evoluzione graduale e più rare forme fulminanti con perforazione intestinale in poche ore. Non esistono caratteri patognomonici: la sindrome è connotata da sintomi intestinali occlusivi e/o peritonitici e da sintomi generali di tipo settico.

I sintomi iniziali sono costituiti da anoressia, sonnolenza, instabilità della temperatura corporea; sintomi di allarme sono i vomiti reiterati e il ristagno gastrico per ritardato svuotamento dello stomaco.

I sintomi addominali, variamente combinati e rapidamente subentranti, sono, in ordine di comparsa: *a*) distensione addominale da meteorismo, soprattutto colico: costante, rapidamente ingravescente, in alcuni casi tanto intensa da determinare crisi di apnea; *b*) ristagno gastrico persistente, con vomiti, biliari all'inizio, poi fecaloidi; *c*) diarrea, incostante, preceduta da feci scomposte, abbondante e fetida dapprima, sanguinolenta poi, infine francamente melanica (possibili le ematemesi); *d*) arresto del transito intestinale, con sindrome occlusiva.

Del quadro sintomatologico addominale possono anche far parte reticoli venosi sottocutanei, edema iperemico periombelicale e sovrapubico e, in caso di peritonite, contrattura difensiva dei muscoli della parete.

La sintomatologia settica è costante: febbre elevata intermittente, *facies* settica, cute grigio-pallida con cianosi periorale. Si associano polipnea con prolungate pause respiratorie, improvvise cadute pressorie, stato di shock terminale con polso raro e algidità.

Dati di laboratorio

Gli esami ematologici dimostrano: leucopenia iniziale con successiva leucocitosi neutrofila; piastrinopenia rapidamente instaurantesi; aumento dei tempi di protrombina e di tromboplastina parziale; netta diminuzione del fattore V; frequente quadro di sindrome di coagulazione intravascolare disseminata.

La costante acidosi metabolica, riconducibile allo stato di shock, qualora rimanga scompensata dopo qualche ora di trattamento, è indice di estrema gravità clinica.

Nelle feci sono sempre dimostrabili sangue occulto e sostanze riducenti in quantità superiore alla norma. Quest'ultimo reperto è particolarmente importante perché consente di prevedere la prossima comparsa di un'enterite necrotizzante nei n. alimentati artificialmente, essendo già presente alcuni giorni prima dell'insorgenza della malattia.

La coprocoltura, negativa nello stadio di latenza, dimostra, in fase di stato, germi diversi nei singoli casi: per lo più gramnegativi (colibacilli, klebsielle, piocianeo), spesso grampositivi anaerobi (clostridi). La positività dell'emocoltura è incostante.

Aspetti radiologici

L'indagine radiologica è determinante per la diagnosi di enterocolite necrotizzante del n.: essa può mostrare immagini patologiche già evidenti quando la sintomatologia clinica è soltanto iniziale e ancora dubbia.

In ordine di frequenza decrescente i segni radiologici di enterite necrotizzante del n. sono: *a*) *distensione delle*

Digitized by Google

Fig. 27. Enterocolite necrotizzante del n. *A sinistra*, radiografia diretta dell'addome in proiezione frontale: distensione gassosa del colon, dal cieco all'angolo splenico, e delle ultime anse ileali. Le frecce indicano alcune bolle di pneumatosi nello spessore delle pareti intestinali. *A destra*, radiografia diretta dell'addome in proiezione laterale. Abnorme distensione gassosa delle anse intestinali. Presenza di gas libero nella cavità peritoneale. (*Osservazione Cheli e Fanucci*).

anse intestinali: interessa tenue e colon, spesso mal distinguibili tra loro; è sintomo costante e importante, specie se permane immodificato nei radiogrammi successivi, ma non specifico perché, se isolato, può indicare anche un'occlusione intestinale; *b*) *pneumatosi intestinale* (fig. 27, *a sinistra*): predilige l'ileo terminale, il cieco e soprattutto il colon destro (talvolta è diffusa) manifestandosi sotto forma di areole iperdiafane extraluminali, rotondeggianti (gas nella sottomucosa) o lineari (gas nella sottosierosa); è segno di estrema gravità e di grande utilità ai fini della diagnosi, pressoché costante in alcune casistiche, in altre presente soltanto nella metà dei casi o ancor meno; *c*) *pneumatosi della vena porta*: è sintomo, più tardivo, di un'evoluzione rapidamente peggiorativa; presente in un quarto dei casi di enterocolite necrotizzante del n., per lo più in concomitanza con la pneumatosi intestinale, si manifesta con iperdiafania endoluminale del tronco portale e con immagini iperdiafane finemente arborizzate nell'ombra epatica, soprattutto alla sua periferia; *d*) *pneumoperitoneo* (fig. 27, *a destra*): è un segno tardivo di perforazione intestinale; se di entità notevole si manifesta, in posizione supina, come un'area iperdiafana sopra al fegato («segno del pallone»), interrotta dal legamento falciforme («segno della cucitura del pallone»).

A questi segni, patognomonici o fortemente indicativi, esatti corrispettivi radiologici del quadro anatomopatologico dell'enterite necrotizzante del n., si debbono aggiungere quelli dell'essudazione peritonitica, diffusa (ipodiafania delle anse intestinali) o circoscritta (distanziamento delle anse).

Uniche lesioni anatomiche non rilevabili col radiogramma a vuoto sono le ulcerazioni, documentabili soltanto con mezzo di contrasto (fig. 28): metodica ovviamente sconsigliabile in questi pazienti (aumento di distensione delle anse, perforazioni).

Etiopatogenesi

L'etiologia dell'enterite necrotizzante del n. è certamente multifattoriale. La patogenesi non è ancora conosciuta appieno.

La malattia colpisce per lo più n. di basso peso, sottoposti a terapia intensiva, che hanno in comune diversi fattori di rischio: prematurità, sofferenza fetale acuta, asfissia centrale o respiratoria, stato di shock, exsanguinotrasfusione, cateterismo ombelicale, intubazione nasogastroduodenale, sepsi, patologia congenita cardiaca o intestinale. Altri fattori di rischio, nel n. pretermine, sono la mancata somministrazione di latte materno fresco e l'alimentazione con formule iperosmolari.

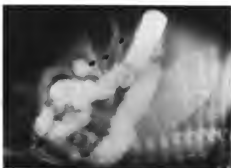



Fig. 28. Enterocolite necrotizzante del n.: radiografia dell'addome in proiezione laterale, dopo clisma opaco. Presenza di numerose ulcere lungo la parete del colon. (*Osservazione Cheli e Fanucci*).

La fisionomia delle lesioni anatomiche rivela senza equivoci alcuni aspetti patogenetici dell'enterocolite necrotizzante del n.: si tratta di necrosi della parete intestinale conseguente a ischemia (di origine verosimilmente spastica e non vasculitica né tromboembolica) prodottasi nel territorio arterioso meseraico. La localizzazione delle lesioni sul bordo intestinale antimesenterico convalida l'assunto.

La clinica e l'esperimento dimostrano che l'ipossia, nel n., determina una redistribuzione di sangue dagli organi che meglio possono tollerare l'ischemia (territorio mesenterico, renale, vascolare periferico) verso quelli che più risentono del danno ipossico (cervello e cuore). Si tratta, in sostanza, di un'ischemia selettiva «finalistica» — analoga a quella del «riflesso di immersione» — la quale, nell'intestino, può dar luogo ad alterazioni variabili dal-

Digitized by Google

l'edema alla necrosi. In fase di rianimazione si realizza una brusca iperemia da iperafflusso, con emorragie intraluminali e intramurali.

La diminuzione della perfusione intestinale induce una minore produzione di muco protettivo, sicché le cellule della mucosa subiscono il danno della digestione enzimatica e, soprattutto, dell'aggressione batterica.

Tra le diverse forme batteriche messe in evidenza con le coprocolture, e talvolta visibili ai margini delle ulcerazioni intestinali, è interessante il rilievo di clostridi, soprattutto di *C. perfringens*, spesso isolato nei n. con enterocolite necrotizzante (Kosloke *et al.*). I clostridi, è noto, sono responsabili di flogosi gassose ed hanno come terreno elettivo di sviluppo i tessuti necrotici. Appare quindi rilevante il fatto che il gas delle vescicole pneumatosiche sia costituito da idrogeno molecolare di origine microbica (Engel *et al.*). L'aggressione di batteri diversi, insieme all'attività dei vari enzimi intestinali, è quindi responsabile, nella parete intestinale necrotica, delle ulcerazioni e forse della pneumatosi (formazione di idrogeno a partire dal lattoso), quest'ultima riferibile soprattutto all'attività dei clostridi (le pneumatosi viscerali da clostridi sono note, in particolare il «fegato spugnoso» [Cheli *et al.*]). La perforazione intestinale è l'ultima tappa del processo ulcerativo e pneumatosico.

I casi di enterocolite necrotizzante del n. da atresia intestinale e da aganglia colica sono anche essi riconducibili a fenomeni ischemici determinati, in questo caso, dall'elevata pressione endoluminale a monte dell'ostacolo. Nell'exsanguinotrasfusione, le variazioni pressorie nel catetere venoso ombelicale sarebbero trasmesse al circolo meseraico attraverso il sistema venoso portale, non potendosi però escludere la possibilità di una vasocostrizione indotta dal materiale plastico di cui sono costituiti i cateteri (Rogers).

I casi di enterocolite necrotizzante del n. riferiti a somministrazione di latti formulati o di alimenti iperosmolari sarebbero anch'essi conseguenti ad alterazioni della perfusione intestinale, oltre che a un'azione lesiva diretta esercitata sulla mucosa dalle soluzioni ipertoniche.

L'allattamento artificiale favorirebbe, secondo alcuni, l'insorgenza della malattia sottraendo al n. i fattori immunitari umorali e cellulari contenuti nel latte materno (v. LATTE) e rendendo così l'intestino maggiormente esposto all'aggressione batterica.

L'analisi dei meccanismi patogenetici consente di affermare che l'attuale incremento di incidenza dell'enterocolite necrotizzante del n. fa forse parte del prezzo da pagare per aumentare la sopravvivenza dei n. a rischio.

Diagnosi

Il rilievo, nella prima decade di vita, dei sintomi descritti, soprattutto se tali sintomi compaiono in soggetti che abbiano presentato segni di sofferenza fetale o che comunque siano esposti ai vari fattori di rischio perinatale, fa sorgere il sospetto di enterocolite necrotizzante del n., sospetto che si consolida in genere col passare delle ore e che trova conferma nei reperti radiologici.

Nella diagnosi differenziale, all'inizio, se i primi sintomi sono costituiti da ristagno gastrico ematico o da scariche di feci sanguinolente, si dovranno prendere in esame i vari difetti coagulativi dell'età neonatale (v. sopra: *malattie emorragiche*), la possibile ingestione di sangue materno (ragadi del capezzolo) e varie altre cause di enterorragia (diverticolo di Meckel, angiomatosi intestinale, etc.). Si dovranno altresì escludere il volvolo, la malrotazione, l'invaginazione, il megacolon e altre cause di occlusione intestinale.

Terapia

Il trattamento dell'enterocolite necrotizzante del n. è, almeno inizialmente, di tipo medico; è oggi abbandonato, per i suoi risultati disastrosi, l'interventismo chirurgico del passato.

La *terapia medica* ha lo scopo di ristabilire rapidamente le principali funzioni vitali, per affidare al chirurgo un n. già ben equilibrato e per evitare che, in caso di sopravvivenza, sia compromessa la funzionalità neuropsichica. Essa consiste: nella sospensione dell'alimentazione orale; nell'aspirazione gastrica continua a bassa pressione (sondino nasogastrico); nella correzione, per mezzo di infusioni venose, delle turbe elettrolitiche e dell'acidosi metabolica; nel monitoraggio cardiorespiratorio, uropoietico ed emocoagulativo.

La terapia antibiotica, esclusivamente parenterale, sarà basata, ove possibile, sui risultati dell'esame batteriologico e colturale del sangue, delle feci, delle urine e dell'aspirato gastrico, e sarà guidata dall'antibiogramma. Negli altri casi l'antibiotico o gli antibiotici da impiegare andranno scelti tra quelli dotati di maggiore attività antibatterica verso i germi più frequentemente isolati in reparto. In genere si usano gli aminoglicosidici e, via via, meno frequentemente, l'ampicillina, la cefalotina, le tetracicline. È consigliabile l'associazione con farmaci attivi sui clostridi; penicillina G, clindamicina, eritromicina, metronidazolo.

L'alimentazione parenterale, prolungata per 8-12 giorni dopo la guarigione clinicoradiologica, dovrà essere adeguata alle esigenze metaboliche: acqua 150 ml/kg/*die*; fruttoso (meglio che glicoso) 6 g/kg/*die*; aminoacidi 400 mg/kg/*die*.

La ripresa dell'alimentazione orale sarà progressiva, limitandosi inizialmente all'apporto di soluzioni isoosmolari, sostituite poi dal latte di donna e, infine, dai latti industriali.

Durante la terapia medica saranno eseguiti, ogni 6-8 h, controlli radiografici dell'addome con la permanente collaborazione del chirurgo. Ove il miglioramento clinicoradiologico non sia evidente, ma, al contrario, persista una distensione gassosa ileocolica grave; ove compaia pneumoperitoneo e, prima ancora della peritonite, si concreti il sospetto di perforazione; ove si manifesti un rapido declino delle condizioni generali (la pneumatosi, anche portale, non rappresenta una sicura indicazione operatoria), l'intervento chirurgico si impone il più presto possibile.

La *terapia chirurgica* consiste nella resezione dei tratti intestinali necrotici; non deve essere ripristinata, seduta stante, con anastomosi, la continuità intestinale (il tempo per ristabilirla dipende dall'evoluzione della malattia); si impongono invece sistematicamente, sempreché possibile, le derivazioni a monte e a valle.

La dieta postoperatoria è dapprima idrica iso-osmolare e dipoi, prima di passare al latte di donna (ciò è possibile soltanto quando si sia proceduto all'anastomosi intestinale) è costituita, in successione, da maltoso, idrolisato di caseina (od omogeneizzati di carne liofilizzati) e trigliceridi a media catena (Cheli).

L'enterocolite necrotizzante del n. può guarire con completa epitelizzazione dei tratti intestinali necrotici. Invece, nei casi complicati da stenosi cicatriziali (sintomatologia flogistica e occlusiva) si impone la resezione della zona o delle zone intestinali stenosate.

Prognosi

Sempre incerta e spesso infausta (la mortalità varia dal 20 al 60% nelle diverse casistiche), dipende da circo-

Digitized by Google

stanze diverse: precocità della diagnosi; possibilità di collaborazione tra neonatologo, radiologo e chirurgo dell'infanzia; tempestività chirurgica; adeguatezza della preparazione preoperatoria, dell'assistenza e delle modalità di alimentazione postoperatoria.

La prognosi è connessa più alla compromissione delle condizioni generali che alla sintomatologia addominale e all'estensione delle lesioni intestinali (più gravi, ai fini prognostici, quelle del tenue che quelle del colon). La tempestività del riconoscimento di una imminente peritonite è naturalmente di importanza fondamentale.

La prognosi a distanza è connessa alle complicazioni tardive: stenosi cicatriziali dell'intestino, malassorbimenti e turbe funzionali inerenti alla topografia e all'estensione dell'exeresi intestinale (Cheli).

Prevenzione

Si basa sulla rimozione dei diversi fattori di rischio e sull'accurata sorveglianza dei n., al fine di scoprire i primi segni di enterocolite necrotizzante.

L'alimentazione con latte umano fresco riscuote consensi vasti, ma non univoci (Guinan *et al.*). L'accurata profilassi individuale delle infezioni e il meticoloso controllo delle infezioni crociate ospedaliere sono fondamentali per ridurre la frequenza della malattia.

La profilassi sistematica, nei n. a rischio, con antibiotici aminoglicosidici, *per os* o per via parenterale, è controversa, per i possibili squilibri selettivi della flora intestinale, con inibizione dei coliformi a favore dei ceppi di clostridi. In caso di epidemia, invece, la terapia antibiotica precoce diminuisce significativamente il rischio e, ove l'enterocolite necrotizzante si instauri, ne allevia la prognosi.

Bibliografia

Book L. S. *et al.*, *J. Pediatr.*, 1975, **87**, 602.
Bottone U. *et al.*, *Boll. Soc. Med. Chir. Modena*, 1978, **78** (suppl. 6), 691.
Bourrillon A. *et al.*, *Rev. Pédiatr. (Paris)*, 1974, **10**, 357.
Cheli E., *Atti 2ª Settimana Ital. Dietologia*, 1973, Universo, Roma, p. 589.
Cheli E. *et al.*, *Atti Acc. Fisiocr. in Siena e Studi Fac. Med. Senese*, 1947, **26**, 116.
De Curtis M., *Prospea. Pediatr.*, 1979, **33**, 69.
De Luca F. G. *et al.*, *Am. J. Surg.*, 1974, **127**, 410.
Editorial, *Lancet*, 1977, **1**, 459.
Engel R. R. *et al.*, *Pediatr. Res.*, 1973, **7**, 292.
Guinan M. *et al.*, *Am. J. Dis. Child.*, 1979, **133**, 594.
Hopkins G. B. *et al.*, *Am. J. Dis. Child.*, 1970, **120**, 229.
Kosloke A. M. *et al.*, *Lancet*, 1978, **2**, 1014.
Mizrahi A. *et al.*, *J. Pediatr.*, 1965, **66**, 697.
Pochaczevski R. *et al.*, *Am. J. Roentgenol.*, 1971, **283**, 113.
Rogers A. F., *Lancet*, 1969, **11**, 1246.
Salle B. *et al.*, *Pédiatrie (Lyon)*, 1979, **34**, 461.
Santulli T. V. *et al.*, *Pediatrics*, 1975, **55**, 376.
Stevenson J. K. *et al.*, *Am. J. Surg.*, 1969, **118**, 260.
Stoll B. J. *et al.*, *J. Pediatr.*, 1980, **96**, 447.
Touloukian R. J. *et al.*, *J. Pedriatr. Surg.*, 1967, **2**, 389.
Virnig N. L. *et al.*, *Am. J. Dis. Child.*, 1974, **128**, 186.
von Willi H., *Ann. Paediatr.*, 1944, **87**, 1624.

ENRICO CHELI

LESIONI OSTETRICHE

SOMMARIO

Generalità

Durante il travaglio di un parto più o meno laborioso il nascituro può andare incontro a svariate lesioni di carattere traumatico. Questa possibilità è molto maggiore in presenza di distocie materne e fetali, sia perché possono danneggiare direttamente il n., sia perché, richiedendo interventi manuali o strumentali, questi lo possono esporre a traumi maggiori.

Le *distocie materne* si differenziano in *meccaniche* e *dinamiche*, e le più importanti sono: viziature pelviche, resistenza abnorme del piano perineale (particolarmente nelle primipare attempate), forze espulsive troppo violente e rapide (nelle pluripare, e non correttamente assistite).

Le *distocie fetali* e degli *annessi* sono: la *macrosomia*, quando il peso del feto supera i 4 kg e, con l'eccesso di sviluppo, ostacola il passaggio attraverso la filiera pelvica complicando distocicamente il parto; *anormali situazioni* del feto; *diminuita elasticità* dello *scheletro* fetale; un *aumento* di *sviluppo patologico* come l'enfisema, l'idropisia, l'idrocefalia, la macromelia; la presenza di *tumori congeniti* e *mostruosità*; *lunghezza abnorme* del *funicolo ombelicale* che può attorcigliarsi intorno al collo o a un arto.

Il trauma del parto può danneggiare il n. nelle sue condizioni generali, nelle parti molli superficiali, nello scheletro, nel sistema nervoso centrale e periferico, nei visceri e nei parenchimi.

Le *condizioni generali* del n. sono compromesse da sofferenze traumatiche che possono sopravvenire, in particolari condizioni, anche in parto spontaneo. Il liquido amniotico ha una grande importanza per difendere il corpo del feto dalle compressioni del travaglio, ma se questo si prolunga eccessivamente, o avviene una rottura precoce del sacco e conseguente perdita di liquido, si ha sofferenza fetale dalla compressione diretta sul feto e, forse maggiormente, sulla placenta. Infatti la morte può sopravvenire in un primo stadio del travaglio, quando solo una forte e prolungata contrazione uterina può essere incolpata.

In questo capitolo verranno trattate le lesioni traumatiche di competenza prevalentemente ortopedica, poiché quelle interessanti gli organi interni sono state già esaurientemente svolte.

Lesioni ostetriche del capo

Durante il travaglio, la testa fetale è soggetta a sollecitazioni e a pressioni esercitate dalle forze espulsive spontanee (contrazioni uterine) e volontarie (contrazioni del torchio addominale) e dalle eventuali manipolazioni ostetriche e strumentali, che si esplicano contro la resistenza opposta dall'angusto canale materno, aumentata da eventuale rigidità del collo dell'utero e dalla resistenza del piano perineale. Possono prodursi lesioni sulle parti superficiali, sulle ossa del cranio e della faccia, e sul contenuto intracranico.

Lesioni delle parti superficiali

1. *Da compressione* (*marques de pression*). – Consistono in: ecchimosi, contusioni escoriate, fino a delle vere placche di sfacelo, dovute a compressione del promontorio e del pube nei bacini ristretti con parto prolungato, più frequentemente esercitata sulla regione parietocoronale del n. Quando il periodo espulsivo si protrae eccessivamente, o interviene un periodo di inerzia a testa impegnata, si produce una stasi nelle parti molli epicraniche per compressione periferica delle vene prima che delle arterie, e si costituiscono così delle zone di congestione

Digitized by Google

Fig. 29. Lacerazione del cuoio capelluto da applicazione scorretta di ventosa. (*Osservazione N. O'Doherty*).

Fig. 30. Cefaloematoma parietale destro: la tumefazione non si estende oltre la sutura lambdoidea. (*Osservazione N. O'Doherty*).

venosa e di edema per compressione ad anello (tipo tumore da parto).

2. *Ferite.* – Si può trattare di ferite: contuse prodotte dalle branche del forcipe, da strappamento per l'uso di un particolare strumento (pinza di Gauss) sul cuoio capelluto. Lesioni di questo tipo sono ora molto meno frequenti, dati i moderni indirizzi della generalità delle scuole di ostetricia.

Altre lesioni possono derivare dall'applicazione scorretta della ventosa (fig. 29).

Lesioni scheletriche della volta

1. *Cefaloematoma* (fig. 30). – Circa la *terapia*, l'astensione da ogni intervento è di regola, salvo nei rari casi di suppurazione. Se vi è un eccessivo ritardo del riassorbimento della raccolta ematica (verso il 1° mese di vita), con tutte le cautele asettiche conviene evacuare il sangue, anche perché si determina la tendenza a un'ulteriore calcificazione della parete, dalla periferia al centro della sacca. Per quanto venga ammessa una certa tendenza all'appianamento della tumefazione durante l'accrescimento del cranio, se la sporgenza ossificata è molto rilevante, residua una notevole asimmetria del capo. V. anche: CRANIO (IV, 1369).

2. *Avvallamenti o depressioni.* – Per la particolare elasticità delle ossa della volta nel n. il tavolato cranico può infossarsi in maniera plastica senza che si produca una discontinuità completa della diploe, o tutt'al più con frattura della vitrea: avvallamento a scodella o ad ammaccatura di palla di celluloide. Queste lesioni possono osservarsi nei parti spontanei per compressione prolungata esercitata dal promontorio nel passaggio forzato della testa in un bacino ristretto, ovvero nei parti strumentali, di preferenza a sede parietale o frontale, per azione diretta di una branca del forcipe. Se la depressione non è molto accentuata non richiede trattamento; altrimenti è preferibile procedere a un intervento di sollevamento.

3. *Fratture.* – Sono dovute, in genere, ad azione strumentale diretta (branca del forcipe), e sono spesso stellate e depresse, e quindi con possibili lesioni cerebrali ed emorragiche, anche molto gravi. Si possono osservare, però, anche in parti spontanei semplici, fratture lineari e fessure, frequenti nel parietale, senza particolari conseguenze.

Lesioni intracraniche

La trattazione viene svolta nella voce ENCEFALOPATIE FETALI E INFANTILI, *encefalopatie da trauma da parto* (V, 1789).

Lesioni della faccia

Oltre alle contusioni, escoriazioni e ferite delle parti molli già accennate, di origine più frequentemente strumentale, ricorderemo anche le lesioni traumatiche nella *cavità orale* durante un travaglio prolungato, e per uso scorretto delle dita dell'ostetrico nell'estrazione della testa nel parto podalico. Sono state descritte pure lesioni delle ossa facciali con consecutive alterazioni sulla loro struttura e sui germi dentari, specialmente nella porzione anteriore del mascellare superiore.

Si possono osservare lesioni *oculari* da azione incongrua di una branca del forcipe, consistenti in edemi, ecchimosi, emorragie sottocongiuntivali e retrobulbari con esoftalmo. Talvolta si producono fratture delle ossa orbitarie, asintomatiche o con paralisi oculari.

Sono riscontrabili anche lesioni *auricolari* dell'orecchio esterno da branca di forcipe, e di quello interno da frattura della base cranica. La scorretta applicazione della

Digitized by Google

stessa branca sulla regione sottomastoidea può determinare una *paralisi del facciale*, da contusione del nervo alla sua uscita dal foro stilomastoideo (fig. 31). Altre paralisi ostetriche del VII sono provocate, per il meccanismo stesso del parto in bacini ristretti, da compressioni del pube e più spesso del promontorio. I sintomi sono quelli classici della paralisi facciale totale di origine periferica. La suzione è conservata, eccetto se concomita una paralisi dell'ipoglosso. La guarigione è la regola, in genere in 12 giorni al massimo, senza bisogno di alcun trattamento, salvo la protezione dell'occhio e la sorveglianza dell'alimentazione.

Lesioni ostetriche degli arti

Fratture

Dalle fratture ostetriche propriamente dette, si debbono escludere quelle riscontrate alla nascita, ma avvenute nella vita intrauterina: per traumi subiti dalla madre, o nel morbo di Vrolich o nella sindrome di Van der Hoeve (V. OSTEOGENESIS IMPERFECTA).

Le fratture ostetriche avverrebbero nell'1-2% del totale dei parti (Martius). Le più frequenti sono della clavicola, dell'omero e del femore, ed in sede diafisaria, molto più raramente epifisaria (distacchi epifisari puri o misti). Usualmente sono complete, e spesso con considerevole spostamento *ad latus*, con accorciamento dell'arto, o *ad axim*; di rado limitate «a legno verde». Il callo si produce con grande esuberanza ed è già ben evidente alla 1ª-2ª settimana: si completa alla fine della 3ª settimana circa. La consolidazione è così, di regola, molto rapida; anche se i frammenti si saldano con angolazione di notevole grado, l'allineamento si ottiene con un graduale e progressivo modellamento spontaneo durante la crescita, nei primi anni di vita, nei bambini di normale costituzione. La scomparsa radiografica della rima di frattura, che conferma l'avvenuta consolidazione, si osserva in genere alla fine della 4ª settimana, e nella maggioranza dei casi l'osso riacquista il suo aspetto normale entro 1 anno.

Il compenso dello spostamento assiale può essere spiegato da un non meglio identificato «potere plastico» dell'osso. Più difficile è spiegare il compenso dell'accorciamento, talvolta anche notevole, successivo agli spostamenti *ad latus* con risalita dei frammenti.

Alcuni AA. avrebbero notato addirittura un ipercompenso. Le ipotesi sono state varie: per Trueta e coll. le lesioni arteriose a livello della frattura diafisaria determinerebbero un'iperemia attiva riflessa nel distretto epifisario, con stimolazione della cartilagine di accrescimento. Per Lacroix si tratterebbe di un fenomeno di induzione: cioè dal focolaio di frattura si libererebbe una ipotetica sostanza, l'«osteogenina», che esalterebbe l'attività della cartilagine epifisaria.

La diagnosi delle fratture ostetriche non presenta difficoltà. Nei parti eutocici e ben condotti è importante accertarsi che le fratture, specialmente se sono multiple, non siano segno di osteopatie connatali.

Per il trattamento, in linea di massima, valgono i principi generali di quello di tutte le fratture: riduzione e contenzione congrua.

a) *Frattura della clavicola*. – Può prodursi, sia in parti normali che distocici, e si verifica in particolare nel disimpegno delle spalle, spesso per diretta pressione digitale, o per pressione della clavicola «anteriore» contro la sinfisi pubica, in parti a propulsione molto violenta, di feti macrosomi, in donne con perineo resistente; altre volte è provocata dall'eccessiva pressione della mano dell'ostetrico nell'intento di proteggere il perineo nel periodo espulsivo. Talvolta è stata osservata in applicazione di forcipe scorretta.

Fig. 31. Paralisi del nervo facciale destro. (*Osservazione N. O'Doherty*).

Le sedi più frequenti sono al terzo medio e all'unione del terzo medio col terzo esterno, e poiché alla nascita la clavicola è quasi completamente ossificata, la frattura è in genere completa, con maggiore o minore accavallamento dei frammenti e quindi accorciamento dello spazio acromiosternale. Alla palpazione, dolorosa, si può percepire un crepitio, i movimenti provocano pianto vivace ed il n.

Fig. 32. Frattura della clavicola destra: la formazione del callo osseo è evidente dopo 2 settimane. (*Osservazione N. O'Doherty*).

Digitized by Google

non può muovere liberamente il braccio corrispondente. Dal lato della frattura manca il riflesso di Moro (dando un colpo secco sul piano ove giace il n. questi normalmente porta le braccia in avanti). Può essere presente il segno di Hukewitsch (edema della fossa sopraclaveare), che è precoce e scompare dopo 5-6 giorni. Di rado la frattura è «a legno verde», sottoperiostea, incompleta: allora la motilità del braccio è pressoché conservata e la diagnosi si fa solo dopo qualche giorno per la presenza del callo, che, sempre esuberante, provoca una tumefazione più o meno evidente (fig. 32). Il callo si rende visibile radiograficamente verso la fine della 2ª settimana. Si deve considerare, per la diagnosi differenziale, che anche una frattura dell'omero o una paralisi brachiale possono determinare limitazione dei movimenti del braccio e assenza del riflesso di Moro, che, invece, può essere presente nelle fratture «a legno verde». Alla frattura della clavicola possono associarsi lesioni articolari della spalla e nervose (v. sotto: *altre lesioni ostetriche della spalla*). La prognosi è buona, e anche se residua un callo esuberante con tumefazione visibile, questa, con il tempo, tende a regredire, con perfetta *restitutio ad integrum*.

Il trattamento è molto semplice, se non coesistono altre lesioni e, particolarmente, compromissioni nervose che richiedono provvedimenti adeguati. Basta immobilizzare la spalla e il braccio del lato colpito con un bendaggio toracobrachiale alla Desault, ponendo un cuscinetto di cotone ben talcato sotto l'ascella e mantenendolo per 15-20 giorni, finché si sarà già verificata una buona consolidazione.

b) *Frattura dell'omero.* – È la più frequente dopo quella della clavicola; rispetto al numero dei parti varia, secondo gli AA., dallo 0,13-0,28 (Martius) allo 0,04% (Müller). Avviene più spesso in presentazione podalica primitiva, o secondaria a rivolgimento in presentazione di spalla, durante le manovre di abbassamento di un arto innalzato o sbarrato, per azione diretta della mano o di strumento dell'ostetrico. Anche nella presentazione cefalica può prodursi per scorretta azione sul braccio nel disimpegno della spalla anteriore, che rimane incastrata sotto il pube (Watson-Jones), specialmente in casi di macrosomia, che sarebbe la causa favorente principale (Rampoldi). Si verifica quasi sempre al terzo medio e all'unione del terzo medio col terzo distale. La rima è in genere trasversa, ma talvolta obliqua o spiroide. L'accavallamento dei frammenti è raro. La diagnosi è facilmente posta: il braccio è tenuto ciondoloni, angolato e/o accorciato, con mobilità preternaturale; si osserva assenza del riflesso di Moro e ipocinesia della mano. Il controllo radiografico è determinante. Si deve tener presente la possibile concomitanza con una frattura di clavicola, con lesioni nervose del plesso (paralisi tipo Erb) o del nervo radiale. La regressione della paralisi del radiale si avrebbe in 1 o 2 mesi.

Il *trattamento* è molto vario secondo i casi e gli AA.: nelle fratture sottoperiostee o con scarso spostamento si è tutti d'accordo che basta una fasciatura toracomerale alla Desault, da mantenere per 2-3 settimane. Nelle fratture scomposte, pochi sono i sostenitori dell'intervento cruento (infibulamento endomidollare con filo di Kirschner). Rampoldi limita questa indicazione ai soli casi con paralisi del radiale. Molto usato è l'apparecchio gessato, ma può risultare pericoloso per eventuale azione decubitante sulle parti fragili del n., se troppo modellato; in caso contrario permette un secondario spostamento dei frammenti. Nelle fratture non complicate il metodo migliore è, secondo chi scrive, la trazione continua moderata nel giusto asse dell'arto, con l'unico inconveniente della necessità della permanenza a letto per ca. 3 settimane. Questo metodo può realizzarsi anche a domicilio con una facile assistenza; la libertà del perineo permette una regolare manutenzione igienica. Un dislocamento modesto dei frammenti residuo al trattamento non ha importanza, anzi bisogna guardarsi dal provocare una loro diastasi per eccesso di trazione. Il modellamento è pressoché perfetto a distanza di tempo: un'angolazione di 50° si corregge in 2-3 anni (Watson-Jones); anche un accavallamento modesto si modella da sé entro questo termine (Pavlik).

c) *Frattura del femore.* – Non è frequente; le statistiche più numerose sono di Pottier (34 casi) e di Parrini (33 casi): rispetto alla totalità dei parti si ha nello 0,04% secondo Ryden e nello 0,08% secondo Broca. La grande maggioranza dei casi avviene nei parti podalici, presentazione di podice primitiva o secondaria a rivolgimento nella presentazione di spalla, e particolarmente favorente è la varietà natiche, la quale necessita manovre manuali e strumentali. Un'errata manovra di uncinamento per abbassare uno degli arti, quando viene applicata non alla piega dell'inguine, come di norma, ma più distalmente, può produrre una frattura diafisaria per azione diretta. Può anche verificarsi per torsione nella presentazione gambe e nella varietà piedi in seguito a trazione scorretta e brutale. Si è osservata pure in parti spontanei con presentazione cefalica, nell'estrazione del n. in parti cesarei, e anche nelle manovre di rianimazione. È stato riferito qualche caso bilaterale.

Le sedi più frequenti sono l'unione del terzo medio e del terzo inferiore, e più raramente l'unione del terzo superiore e del terzo medio, con rima trasversale e obliqua. Nel normale atteggiamento del n. la coscia è tenuta in flessione ad angolo retto sul bacino dalla contrazione tonica del muscolo psoas: questa forza fa sì che nella frattura diafisaria il frammento prossimale venga a porsi generalmente ad angolo retto con il distale. Anche qui i segni patognomonici nella frattura completa sono: la deformità, l'impotenza funzionale, la mobilità preternaturale, la manifestazione dolorosa del pianto al minimo movimento. Sono state descritte rare associazioni di lesioni nervose (plesso lombare, nervo peroneo comune).

Il *trattamento* più attuato è la trazione verticale ad arto esteso, con un dispositivo molto semplice escogitato da Watson-Jones, o con qualsiasi altro sistema (Giorgi) che permetta di sospendere l'arto fratturato esteso verticalmente in alto (allo zenit), con la coscia ad angolo retto sul bacino disteso sul piano rigido del letto o, meglio, a questo assicurato con una traversetta, sì da porre l'arto in asse col frammento prossimale. La trazione va applicata con cerotti e modesto peso scorrevole evitando di provocare una diastasi dei frammenti. Una persistenza di deformità non è pregiudizievole; secondo Watson-Jones, un'angolazione di 90° è ancora correggibile, mentre è più incerto il compenso negli spostamenti *ad latus*. La consolidazione avviene in 2-4 settimane secondo la posizione dei frammenti. Meno raccomandabile è l'apparecchio gessato, che, meno efficace nella contenzione e soggetto a intridersi di feci e di urine, espone al rischio dei decubiti.

Anche l'infibulazione endomidollare secondo Küntscher non è accettata dalla maggioranza degli AA., sia per il pericolo del danno che si può arrecare al midollo osseo del n., sia perché la correzione spontanea delle deformità si ottiene nell'accrescimento.

d) *Fratture di gamba.* – Molto rare. Sono stati riferiti: 1 caso da Giorgi e Scoccianti, 4 casi da Perricone, di cui, però, 3 patologici, e pochi altri singoli da vari AA., dovuti a manovre scorrette nell'estrazione della gamba in

Digitized by Google

parti podalici (Perricone). Va tenuto presente che i casi riportati come pseudartrosi non debbono considerarsi come sequela di frattura, bensì come una particolare forma morbosa a patogenesi oscura che ha il nome di *pseudartrosi congenita della tibia*. Si osserva una discontinuità della diafisi tibiale all'unione del terzo medio con il terzo distale, che ha la caratteristica tendenza, perdurante anche dopo trapianti, di non consolidarsi.

Il *trattamento* delle fratture di gamba consiste nella riduzione e contezione in apparecchio gessato, comprendente ginocchio e piede, ponendo la massima attenzione, nei primi giorni, a eventuali disturbi della circolazione locale.

Distacchi epifisari

Per quanto siano stati segnalati da antica data (Bertrandi, 1787; Truesdell, 1908 e 1914), si deve riconoscere il merito del primo studio clinico dettagliato a U. Camera, con la descrizione (1926) di un caso di distacco dell'epifisi distale dell'omero. Poli, nel 1935, ha descritto un caso di distacco epifisario prossimale della tibia, e un quadruplice distacco epifisario nello stesso soggetto: distale dell'omero, prossimale del femore, prossimale e distale della tibia.

Sono piuttosto rari e avvengono, in maggioranza, nei parti distocici, podalici, ma possono anche prodursi nel corso dell'estrazione in parti cesarei e in manovre scorrette di respirazione artificiale. Il meccanismo patogenetico è vario secondo la sede, e sono state riferite svariate cause anche in prove sperimentali (Poli; Vigliani). Generalmente sono condroepifisari puri, quando il distacco avviene in corrispondenza della zona di calcificazione provvisoria, ma possono essere anche misti quando esiste una rima di frattura che interessi in parte l'osso subcondrale metafisario. Inoltre, possono essere completi o incompleti con spostamento a carico della diafisi o dell'epifisi, secondo la sede dell'applicazione e dell'intensità dell'azione traumatica, e delle sollecitazioni muscolari.

Possono accompagnarsi ad altre lesioni traumatiche: distacchi epifisari in altre sedi, fratture diafisarie e lesioni nervose. Scaglietti (1941) ne ha riscontrati il 32,82% concomitanti a traumi ostetrici della spalla.

Gli spostamenti, simili a quelli delle fratture, comportano uno scollamento periostale più o meno esteso e, data l'aderenza del periostio al margine condroepifisario, il becco osseo diafisario ne può determinare anche la lacerazione (Perricone). La riparazione si ottiene per callo periostale che dalla diafisi raggiunge la cartilagine di accrescimento saldandosi con l'epifisi, e modellandosi con normale morfologia.

Inizialmente la diagnosi si basa sulla tipica sintomatologia espressa magistralmente da U. Camera: «segni clinici di frattura più segni radiografici di lussazione». Questo dato clinico è particolarmente prezioso se il nucleo epifisario non è ancora visibile nei radiogrammi. Quando lo spostamento è scarso, la diagnosi precoce è davvero difficile, e sarà confermata, o resa possibile, solo dopo qualche giorno, dalla comparsa radiologica della reazione periostea. Oltre all'evidente deformità, si nota l'atteggiamento di tipo paralitico dell'arto, la presenza del segno di Moro, il possibile apprezzamento di scrosci articolari: questi segni, talora, permettono la diagnosi clinica.

I distacchi epifisari ostetrici sono più frequenti nei maschi, e si osservano di preferenza all'estremità prossimale dell'omero e a quella del femore; più di rado alla distale dell'omero e alla prossimale della tibia; in qualche raro caso il distacco era localizzato all'epifisi distale della tibia.

Valletti ha osservato casi di distacco dell'epifisi prossimale della tibia associato a quello dell'epifisi distale del femore.

La prognosi è generalmente buona, pure se la riduzione non è stata del tutto soddisfacente; sono stati però descritti casi esitati in gomito varo, o con accorciamento dell'arto.

La *terapia* incruenta è ormai la sola generalmente usata, in quanto quella cruenta è pericolosa perché può provocare danni alla cartilagine di accrescimento e al manicotto periostale. Questa è indicata solo tardivamente nei casi di viziata consolidazione con deviazione dell'asse.

Purtroppo la diagnosi si fa molto spesso a reazione periostea avanzata; e, se vi è una forte deformità, si impone una calloclasia di riparazione, seguita da immobilizzazione in gesso per un paio di settimane, o meglio seguita da trazione continua (Poli).

Se il distacco è incompleto senza alcuno spostamento basta un'immobilizzazione in apparecchio gessato per 15-20 giorni. Anche se esiste una lieve dislocazione, questa si corregge nell'accrescimento e l'esito resta soddisfacente. La prognosi è compromessa da eventuali concomitanti lesioni nervose.

Altre lesioni ostetriche della spalla

Scaglietti, seguendo i concetti di Putti, ha riunito sotto questo termine varie lesioni che si manifestano in rapporto al trauma da parto, nella regione della spalla, interessando prevalentemente il plesso brachiale e/o l'articolazione scapolomerale e i suoi componenti scheletrici. Quindi si considerano: le paralisi ostetriche a patogenesi neurologica; le pseudoparalisi (Rampoldi) a patogenesi osteoarticolare; le forme miste a patogenesi neuro-osteoarticolare. Le lesioni ostetriche della spalla sono piuttosto rare: statistiche straniere danno un caso su 1500-2000 parti; Faldini, in Italia, in un'inchiesta ha rilevato uno 0,11%; Rampoldi ha riportato 122 casi della Clinica Ortopedica dell'Università di Roma dal 1935 al 1952, tutti osservati nei primi mesi di vita. Vi è una prevalenza poco marcata per il sesso maschile, e maggiore per il lato destro, in rapporto alla modalità del parto. Le forme paralitiche sono più frequenti nelle presentazioni cefaliche, posizione occipito-sinistro-anteriore, dove la spalla destra è anteriore e va a fissarsi sotto il pube e vi rimane incastrata fino al disimpegno della sinistra posteriore. Può influire anche una trazione violenta della testa nell'estrazione della spalla. Nella pseudoparalisi, invece, predomina il coefficiente traumatico delle manovre ostetriche specie se scorrette e brutali nell'espletamento del parto podalico. Le forme bilaterali sono rare e si verificano nelle presentazioni di podice e di spalla.

La frequenza delle tre forme varia nelle diverse casistiche; paralisi ostetriche: 36,85% (Faldini), 22,75% (Scaglietti), 76% (De Marchi); pseudoparalisi: 15,78% (Faldini), 62,87% (Scaglietti), 24% (De Marchi); forme miste: 47% (Faldini), 14,37% (Scaglietti). L'incidenza delle forme paralitiche può essere falsata in alcune casistiche e risultare eccessiva (De Marchi) dalla pretesa di porre una diagnosi etiologica in una fase troppo precoce, quando una lesione osteoarticolare può sfuggire se non è particolarmente grossolana. In effetti, è difficile porre una diagnosi precoce se mancano i segni patognomonici, già descritti, dell'eventuale lesione scheletrica; in questi casi, i n. si presentano tutti nello stesso atteggiamento: arto superiore inerte giacente disteso lungo il tronco e tendente ad assumere in breve la posizione di adduzione e intrarotazione. Questo atteggiamento è stato descritto come quello del «cameriere che prende la mancia di nascosto» (fig. 33); possono persistere movimenti della

Digitized by Google

Fig. 33. Paralisi ostetrica delle radici superiori del plesso brachiale di destra (Erb-Duchenne): atteggiamento caratteristico con arto superiore inerte e disteso lungo il tronco e tendente ad assumere la posizione di adduzione e intrarotazione («cameriere che prende la mancia di nascosto»). (*Osservazione Valletti*).

mano e delle dita di risposta allo stimolo se la paralisi è limitata ai segmenti prossimali. Naturalmente la sintomatologia varia anche in rapporto alla gravità delle lesioni, sia nervose che osteoarticolari. A carico dell'articolazione scapolomerale è stata riconosciuta la possibilità anche di una semplice «distorsione» (Lange; Gaugele; etc.) caratterizzata dalla scarsa sintomatologia, consistente prevalentemente in impotenza funzionale. L'obiettività, quindi, in tutti questi casi, è molto simile nelle varie forme, in quanto nei n. manca il fenomeno della difesa contratturale, presente negli adulti, in tutte le forme provocanti dolore. Infatti, alla nascita, il S.N.C. e i nervi non hanno completato la loro mielinizzazione e anche il sistema muscolare non è del tutto sviluppato. La completa mielinizzazione delle fibre nervose viene ultimata verso la 6ª settimana, e fino a ca. il 3° anno di vita è possibile differenziare i tronchi nervosi del bambino da quelli dell'adulto (Westphal). Questo giustifica l'atonia muscolare dei n. nelle lesioni, sia osteoarticolari che paralitiche, dipendente dall'incompletezza funzionale dell'arco diastaltico nerveomuscolare (Scaglietti).

Questa condizione contribuisce a rendere difficile la diagnosi differenziale delle varie forme nei primi giorni di vita. I sintomi considerati caratteristici si sono dimostrati, in genere, di scarso valore: per le paralisi ostetriche una maggiore flaccidità della muscolatura della spalla e del braccio, una notevole lassità articolare, fenomeni vasomotori da irritazione simpatica come l'intenso pallore del terzo distale dell'avambraccio e della mano, che comparirebbe dopo 3-4 giorni («guanto ischemico» di Rocher), eccezionale la sindrome di Bernard-Horner. Per le pseudoparalisi: turgore delle parti molli della spalla, dolore nei movimenti passivi, ecchimosi ascellare e alla radice del braccio. La radiografia, anche se in proiezione corretta e comparativa con l'altro lato, può non essere decisiva se non mette in evidenza una lesione scheletrica.

Dopo il 1° mese le lesioni osteoarticolari vengono evidenziate dal controllo radiografico, anche se il nucleo epifisario è ancora assente; d'altra parte le eventuali compromissioni nervose possono essere confermate da un accurato esame elettrodiagnostico.

L'esatta valutazione topografica della lesione nervosa, come i rapporti dei componenti articolari non si possono ottenere che più tardi, dopo 3-4 mesi, quando l'instaurarsi della tipica contrattura nella paralisi ostetrica, o le deformità appariscenti mostrano clinicamente gli esiti delle lesioni avvenute. La lesione osteoarticolare forse più frequente nei traumi ostetrici della spalla è il distacco epifisario prossimale dell'omero, che, però, come si è detto, può anche non essere riconosciuto inizialmente. In questi casi, col passare del tempo si instaura un quadro clinico caratteristico dovuto, oltre che al danno anatomico non riparato, alla retrazione muscolare e capsulare. L'arto è in accentuata rotazione interna, l'epicondilo raggiunge il piano frontale e si pone in lieve abduzione, mascherata dalla rotazione della scapola (angolo inferiore avvicinato alla colonna), da retrazione della parte superiore della capsula scapolomerale. Ciò è confermato anche dal *segno della scapola* (Putti): ruotando all'esterno i due arti, compare bene evidente, al margine superiore del cucullare del lato colpito, l'angolo superiore della scapola. Il gomito è mantenuto in flessione, la spalla ha perduto la sua rotondità, il moncone è più basso, la coracoide può farsi visibile. Le masse muscolari, per quanto ipotrofiche, sono riconoscibili e non vi è la scheletrizzazione delle forme paralitiche. La testa omerale si palpa piccola, più o meno retroposta, non sotto la coracoide, come normalmente, ma dietro l'estremo acromiale in retroversione. Si ha limitazione dei movimenti dell'arto dovuta all'accentuata rigidità articolare. L'immagine radiografica è tipica: il nucleo epifisario compare tardivamente, resta ipoplasico ed è spostato lateralmente, nella metà esterna della metafisi omerale, sollevato dal lato mediale. La proiezione assiale (craniocaudale) dà quadri di grande importanza: il nucleo epifisario è sempre nettamente retroposto in confronto alla cavità glenoide, dietro l'ombra dell'acromion. Anche i nuclei tuberositari compaiono più tardi. La linea della cartilagine di accrescimento appare più stretta e la metafisi è meno larga, la diafisi è più corta, ipoplasica, ma ben calcificata.

Per le paralisi ostetriche si segue la classica distinzione nei 3 tipi: *superiore* o di Erb-Duchenne, *inferiore* o di Déjerine-Klumpke, *totale*. Nella quasi totalità si ha il tipo superiore, per lesione della V-VI radice cervicale e con-

Digitized by Google

seguente paralisi del deltoide, bicipite brachiale, brachiale anteriore, brachioradiale e talvolta anche del gran pettorale, *latissimus dorsi*, grande rotondo, sottospinoso e serrato anteriore. Quando la contrattura si è stabilita, il bambino perde la possibilità dell'abduzione ed extrarotazione del braccio, e la flessione e supinazione dell'avambraccio; mantiene la capacità dell'estensione dell'avambraccio, ma è assente il riflesso bicipitale.

Ne consegue la caratteristica posizione in adduzione e intrarotazione del braccio e pronazione dell'avambraccio. Può esservi una certa ipoestesia sulla faccia esterna del braccio; è conservata la forza dell'avambraccio; la presenza della capacità prensile della mano può considerarsi segno prognostico favorevole. Talvolta coesiste una compromissione del nervo frenico con sintomatologia respiratoria per alterata funzionalità diaframmatica.

Molto rara è la forma inferiore da lesione della VII-VIII radice cervicale e della I toracica, con paralisi dei flessori dell'avambraccio e dei piccoli muscoli della mano; eventualmente si rilevano anche ptosi palpebrale e miosi se sono interessate anche le fibre simpatiche della I radice toracica (sindrome di Bernard-Horner). Rare sono pure le forme totali che si rivelano con una monoplegia completa. Interessante è l'interpretazione di forme atipiche, variamente associate o isolate (paralisi associate atipiche di Fumarola).

Considerando nel complesso le lesioni nervose ostetriche della spalla la *prognosi* può considerarsi in genere favorevole, ma naturalmente è in rapporto, sia all'entità del danno subito dal nervo, sia al trattamento instaurato e perseguito. Se si tratta di una paralisi causata da edema, ecchimosi perineurale (neuropragia) o da interruzione degli assoni senza discontinuità del nervo si può avere recupero entro qualche mese; ma se vi è stata interruzione completa del nervo (neurotmesi) la paralisi residua permanentemente. Si è notato, inoltre, fra gli esiti un'ipoplasia longitudinale dell'arto nelle forme più estese e irreversibili, mentre, nelle forme circoscritte e nelle lesioni del cingolo scapolomerale, l'accorciamento resta limitato al segmento prossimale. L'indagine radiografica tardiva conferma la possibilità di una lussazione della spalla consecutiva all'atrofia muscolare, può mostrare una deformità dell'epifisi (appiattita o a fungo), un'atrofia dell'omero e talvolta di tutto lo scheletro del cingolo scapolare, una tardiva comparsa dei nuclei accessori.

Per il *trattamento* va precisato che nei casi nei quali predomina una chiara sintomatologia di lesione scheletrica (clavicola, omero) vale il provvedimento terapeutico descritto già in questi casi, e l'eventuale compromissione nervosa è affrontata in un secondo tempo, per quanto precocemente. La cura delle paralisi ostetriche si propone due scopi: 1) la possibile riparazione del danno nervoso; ma gli interventi sul plesso hanno dato risultati molto aleatori e risultano molto indaginosi; non sono indicati precocemente; 2) la prevenzione degli atteggiamenti viziosi e delle rigidità articolari. Il principio è quello di rilasciare i muscoli paralitici e di contrastare la trazione antagonista dei muscoli sani. A tal fine, per le prime settimane, si può ricorrere a un procedimento molto semplice: posto il n. supino su un materassetto resistente, con l'arto interessato in posizione di abduzione del braccio di ca. 90°, gomito leggermente anteriorizzato rispetto al piano della spalla, flesso a 90°, in estensione dell'avambraccio e supinazione della mano, lo si fissa con spille di sicurezza poste all'estremo della manica della camicina sul materassetto. Questa disposizione permette una sufficiente immobilizzazione dell'arto in buona correzione, senza pericoli di decubiti, e anche la possibilità di accudire alle pulizie del n. senza modificare la posizione dell'arto.

Si passa in un secondo tempo alla confezione di una stecca di gesso nella medesima posizione toracobrachiale; la stecca può essere rimossa per praticare movimenti articolari e massoterapia. Se lo sviluppo del n. è florido, e vi è un buon inizio di recupero, è preferibile far confezionare un tutore ortopedico di alluminio o altro materiale sempre nella tipica posizione.

Mentre sono da proscrivere precoci iniziative fisioterapiche per evitare ulteriori traumi su lesioni recenti, in seguito la fisioterapia è di grande utilità per stimolare il trofismo e l'azione muscolare, l'elasticità capsulolegamentosa e la motilità articolare (chinesi- e massoterapia, balneoterapia ed elettroterapia con corrente galvanica a piccole dosi). È indispensabile protrarre il trattamento fisioterapico e la tutela, almeno notturna, molto a lungo, anche se il recupero si sia mostrato incoraggiante, poiché è sempre possibile l'instaurarsi di atteggiamenti viziosi coatti e rigidità articolari anche parziali. Le paralisi totali sono più difficilmente recuperabili.

La lesione può considerarsi stabilizzata verso l'anno, quando può essere indicato anche un intervento sul plesso, di neurolisi o di sutura nervosa dei rami, ma con esiti molto aleatori! Platt limita l'intervento chirurgico alla paralisi stabilizzata da almeno 12 mesi. Nelle deformità irreversibilmente costituite possono essere indicati interventi correttivi osteotomici, o sulle articolazioni, e sui tendini; i trapianti tendinei non danno, però, risultati soddisfacenti.

Lesioni ostetriche del tronco

Colonna vertebrale

Durante le manovre di estrazione podalica possono prodursi lussazioni e fratture a livello della colonna vertebrale, generalmente mortali: più frequenti e di più facile diagnosi sono quelle del segmento cervicale.

Midollo

Anche le lesioni del midollo, nel parto, specie podalico, sono più frequenti nel collo, e nei sopravvissuti si hanno avulsioni del plesso brachiale con conseguente ematomielia. Il meccanismo traumatico è di trazione: la colonna è costituita da anelli cartilaginei legati tra loro con legamenti lassi; la dura è inserita nel cranio e nel sacro, ma, lungo la colonna, non è aderente al piano osseo e il midollo giace libero; inferiormente è tenuto dalla cauda equina, superiormente dalle abbastanza robuste radici del plesso brachiale; le forze di trazione si esercitano sullo scheletro, sulla dura e infine sul midollo che dei tre è il più fragile ed il meno elastico. La trazione è un fenomeno non fisiologico, che avviene sempre in parti assistiti.

I danni più frequenti nei casi più lievi sono delle sole cellule delle corna anteriori, le più importanti delle quali sono le motorie; le loro lesioni determinano una paralisi flaccida senza disturbi sensitivi (per es.: casi di paralisi bilaterali dei plessi brachiali).

Si possono avere anche *lesioni trasverse totali*. Nelle *sedi alte* si hanno 3 condizioni diverse: *a*) sopra al livello leso: controllo e sensibilità normale; *b*) a livello della distruzione: paralisi flaccida, anestesia; *c*) sotto il livello leso: motilità riflessa nelle parti del corpo enervate; sotto stimolo (puntura di spillo) flessione rapida e forte degli arti e minzione; però si ha paralisi e bisogna tener presente che invece mancano i disturbi trofici della pelle e quindi sono ben tollerati eventuali apparecchi tutori.

Digitized by Google

Nelle *sedi basse*, cioè se la distruzione interessa i segmenti inferiori, si hanno: perdita della motilità e della sensibilità, incontinenza di urine e feci, pelle facilmente deteriorabile e, in seguito, gravi atrofie degli arti e sepsi urinarie.

Se le lesioni sono parziali si manifestano quadri clinici svariatissimi. Tali lesioni sono progressive e questo è un carattere patognomonico. Vi può essere un miglioramento in rapporto a una maggiore capacità di recupero dei pazienti, poiché, in genere, essi hanno uno sviluppo psicointellettuale normale.

Per le lesioni in sede alta ha un certo valore il trattamento ortopedico; per quelle in sede bassa c'è poco da fare.

Possiamo riscontrare anche lesioni *viscerali* e parenchimatose: emorragie sottosierose nell'asfissia e, in particolare, con una certa predilezione, negli organi endocrini: capsule surrenali, tiroidi, paratiroidi con o senza fenomeni tetanici (Frontali), testicoli. Infine, sono state anche viste rotture del fegato, della milza, dei reni e delle pleure con enfisema consecutivo.

Lesioni ostetriche del collo

Con una certa frequenza, poco dopo la nascita si riscontrano tumefazioni più o meno estese, durolignee, a carico del muscolo sternocleidomastoideo, che, classicamente, sono state interpretate come ematomi da lacerazione nella compagine del muscolo, e reputate responsabili del costituirsi di una retrazione muscolare origine del torcicollo miogeno, cosiddetto congenito. Ora, però, tale interpretazione è contestata e si tende a mettere queste tumefazioni in rapporto con una deformità congenita o con una miosite interstiziale rimontante alla vita intrauterina (Nové-Josserand, Couvelaire), di oscura origine, forse in rapporto con tare ereditarie.

Lesioni dei nervi periferici

Fra queste bisogna ricordare la lesione del nervo frenico. Non è eccessivamente rara e può comparire nei traumi ostetrici del collo e della spalla, come già riferito a proposito delle lesioni del plesso brachiale. Determina una paralisi del diaframma, evidenziata da cianosi e respiro irregolare, faticoso, di tipo toracico; la diagnosi è confermata dall'indagine radiologica, che rivela l'innalzamento della cupola diaframmatica del lato colpito e movimenti «a bilancia» degli emidiaframmi nella respirazione. Di solito, alla fine, si ha guarigione spontanea e la terapia medica sarà rivolta alle pericolose infezioni delle vie respiratorie. Altro nervo che può essere interessato nei traumi ostetrici del n. è il *facciale*. In linea di massima come già detto si tratta di paralisi periferica dovuta a una compressione durante il parto, e in genere da parte di una branca del forcipe. Eccezionalmente la paralisi è centrale, da agenesia dei nuclei.

La prognosi è in rapporto al danno subito dal n.: se la lesione è stata da semplice compressione, si avrà miglioramento in qualche settimana, se il nervo è stato interrotto, è permanente.

Bibliografia

Caffey J., *Pediatric X Ray Diagnostics*, 1965, 4 ed., Year Book, Chicago.
Caldana L., Ortolani M., *G. Ital. Ortop. Traumatol.*, 1976, **2**, 3.
Camera U., *Chir. Organi Mov.*, 1926, **10**.
Camera R., *Chir. Organi Mov.*, 1949, **33**.
Chigot P. L., Esteéve P., *Traumatologie infantile*, 1958, Expansion, Paris.
De Doncker E., *Acta Orthop. Belg.*, 1956, **22**.
Giorgi B., Scocciantı P., *Arch. Putti*, 1966, **21**.
Giuntini L., Agrifoglio E., *Manuale di ortopedia e traumatologia*, 1975, SEU, Roma.
Lans S., Menniti D., *Boll. Soc. Tosco-Umbra Chir.*, 1963, **24**.
Marcacci G., Berardi G. C., *Atti 42° Congr. Soc. Ital. Ortop. Traumatol.*, 1957, Pozzi, Roma.
Nelson-Textbook of Pediatrics, 1979, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
Ombrédanne L., *Précis de chirurgie infantile*, 1949, Masson, Paris.
Perricone G., *Lesioni ostetriche del neonato*, 1963, Cappelli, Bologna.
Perricone G., in Farneti P., *Terapia fisica e riabilitazione*, **11**, 1966, Wassermann, Milano, p. 485.
Rampoldi A., *Atti 42° Congr. Soc. Ital. Ortop. Traumatol.*, 1957, Pozzi, Roma.
Rowbothan J. F., *Acute Injuries of the Head*, 1945, Livingstone, Edinburgh.
Scaglietti O., *Lesioni ostetriche della spalla*, 1941, Cappelli, Bologna.
Valletti L., *Atti 42° Congr. Soc. Ital. Ortop. Traumatol.*, 1957, Pozzi, Roma.
Vigliani F., *Scritti in onore di U. Camera*, 1959, Minerva Medica, Torino.

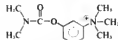
LEONARDO VALLETTI

NEOSTIGMINA

F. *néostigmine*. - I. *neostigmine*. - T. *Neostigmin*. - S. *neostigmina*.

La neostigmina (N.R.: Prostigmina) è un composto ad azione anticolinesterasica, definibile come 3-dimetilcarbamossifenil-trimetilammonio.

Formula di struttura:

$$(H_3C)_2N-C(=O)-O-C_6H_4-\overset{+}{N}(CH_3)_3$$

È disponibile sotto forma di metilsolfato e di bromuro, entrambi solubili in acqua.

La n. ha la capacità di inibire l'enzima colinesterasi, che ha la funzione fisiologica di scindere, mediante idrolisi, l'acetilcolina, mediatore naturale delle sinapsi colinergiche, in colina (molto meno attiva) ed ac. acetico. L'inibizione dell'enzima è di tipo reversibile, poiché esso viene reso solo temporaneamente indisponibile a reagire con l'acetilcolina, in quanto il legame con la n. lo impegna in una reazione più lenta. Il conseguente accumulo del mediatore in prossimità del sito recettoriale colinergico produce un'aumentata stimolazione della struttura effettrice.

La n. è stata sintetizzata in seguito agli studi sulle proprietà anticolinesterasiche della eserina (o fisostigmina), alcaloide naturale. Analogamente a questo farmaco, essa deve la sua azione alla presenza di un gruppo metilcarbamico, ma, a differenza dell'eserina, contiene nella sua molecola un azoto ammonico quaternario. Tutti i composti aventi questo aggruppamento sono dotati di scarsa liposolubilità: quindi penetrano con difficoltà attraverso le membrane biologiche. Perciò la n. presenta l'importante vantaggio, rispetto all'eserina, di attraversare la barriera ematoencefalica solo in misura modesta riducendo la possibilità di effetti indesiderati sul S.N.C. Ciò si traduce in una maggiore selettività d'azione a livello periferico: stimolazione dei gangli autonomi e della muscolatura scheletrica (effetti nicotinici) e stimolazione degli organi effettori autonomi (effetti muscarinici). Tali effetti sono prodotti dalla n., non solo per azione indiretta (inibizione della colinesterasi), ma, almeno per quanto riguarda la placca neuromuscolare, mediante azione diretta sul sito recettoriale colinergico, come risulta da prove condotte sul muscolo scheletrico innervato o cronicamente denervato. A parte queste differenze, riconducibili

Digitized by Google

alle diversità strutturali delle due molecole, le azioni farmacologiche della n. e dell'eserina sono le stesse, anche se di diversa intensità.

L'applicazione di n. sull'occhio determina una marcata riduzione del diametro pupillare (miosi), spasmo dell'accomodazione e diminuzione della pressione endoculare, soprattutto quando questa sia superiore alla norma. Gli effetti sull'apparato cardiocircolatorio sono: bradicardia, ipotensione e vasodilatazione, accompagnata da aumento della temperatura cutanea. L'azione sull'apparato gastrointestinale consiste in un aumento del tono e della motilità. L'attività delle ghiandole con innervazione colinergica (lacrimali, sudoripare, salivari, bronchiali, gastriche, intestinali e pancreatiche) viene generalmente aumentata. Azione contrattile viene esercitata sulla muscolatura liscia (bronchi, ureteri, vescica, milza, dotti biliari). Infine, per quanto riguarda l'apparato muscolare scheletrico, dosi terapeutiche di n. non producono effetti evidenti in soggetti normali, mentre dosi maggiori producono contrazioni fibrillari generalizzate; queste azioni sono antagonizzate dalla D-tubocurarina.

La n., così come tutti i farmaci correlati aventi un ammonio quaternario, viene assorbita con difficoltà dal tratto gastrointestinale, dai tessuti sottocutanei e dalle membrane mucose. Perciò la somministrazione per via orale richiede dosi da 15 a 20 volte maggiori di quelle usate per via parenterale e può produrre intossicazione nel caso in cui l'assorbimento intestinale sia accidentalmente facilitato.

La metabolizzazione della n. avviene a opera delle esterasi plasmatiche, che la idrolizzano in ac. dimetilcarbamico e 3-idrossifeniltrimetilammonio; tuttavia buona parte del farmaco viene eliminata per via renale in forma immodificata.

La n. viene impiegata nel trattamento dell'atonia postoperatoria intestinale e vescicale. In forma di metilsolfato essa viene somministrata per via sottocutanea alle dosi di 0,5-1 mg il giorno successivo all'operazione. La motilità ricompare generalmente dopo 10-30 min, in caso contrario la somministrazione può essere ripetuta dopo 4-5 h. A scopo preventivo si possono somministrare 0,25 mg subito dopo l'operazione, ripetendo ogni 4-6 h per 2-3 giorni. In forma di bromuro viene somministrata per via orale alla dose di 15 mg e l'effetto compare dopo 2-4 h. In oculistica la n. può essere utilizzata come miotico; tuttavia viene preferita l'eserina che è più attiva. La n. viene talvolta utilizzata per controllare la tachicardia parossistica atriale. L'uso della n. come test di gravidanza, in alternativa ai più specifici test biologici, si basa sull'ipotesi che l'amenorrea primaria sia causata da una mancata risposta vasale all'acetilcolina. L'iperemia dell'endometrio, indotta dal farmaco, produrrebbe il flusso mestruale solo nei casi di amenorrea non gravidica. La n. è uno dei farmaci anticolinesterasici più usati nella diagnosi e nella terapia della *myasthenia gravis*. Per il test diagnostico (benché oggi si tenda a preferire l'edrofonio, analogo strutturale sintetico, dall'azione rapida e di breve durata) la n. si somministra al paziente nella dose di 1,5-2,5 mg per via intramuscolare. Un aumento marcato del tono della muscolatura si manifesta di solito nei 10 min successivi all'iniezione, raggiunge il massimo entro 1 h e può durare fino a 6-7 h. I pazienti non miastenici non mostrano alcun miglioramento o presentano addirittura un aggravamento dei sintomi. La terapia viene attuata iniziando con somministrazioni di 0,5 mg di n. metilsolfato per via intramuscolare o con 7,5 mg di n. bromuro per via orale, aumentando la dose fino al raggiungimento di quella ottimale, che può essere ripetuta 2-3 volte nella giornata. Le dosi possono essere diminuite nel caso di trattamento combinato con sali di potassio, efedrina o anfetamina, corticosteroidi. Il trattamento prolungato con n. non induce tolleranza. La somministrazione di atropina può mitigare gli effetti collaterali di tipo muscarinico a carico dei sistemi cardiovascolare e gastroenterico. Un altro fondamentale impiego terapeutico della n. è basato sulla sua attività anticurarica. L'uso della n. è controindicato in pazienti asmatici o ipertiroidei.

L'intossicazione da n., che può verificarsi accidentalmente nel corso della cura, si manifesta con sintomi analoghi a quelli da eserina, e cioè: bradicardia, ipotensione, dispnea per spasmo bronchiale e trasudazione alveolare, diarrea, vomito, crampi addominali, debolezza muscolare con fascicolazioni e contrazioni, aumento di lacrimazione, salivazione e sudorazione, miosi e disturbi della visione. La morte sopravviene in un lasso di tempo che va dai 30 min alle 2 h dall'inizio dei sintomi per compromissione della funzione respiratoria a livello sia centrale che periferico. La somministrazione endovenosa di 1-2 mg di atropina abolisce prontamente i sintomi circolatori e respiratori ma non quelli muscolari, peraltro non temibili. (v. ANTICOLINESTERASICI FARMACI).

Bibliografia

Goodman Gilman A., Goodman L., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1980, 6 ed., Macmillan, London.

WILLIAM TOZZI

NERVO

F. *nerf.* - I. *nerve.* - T. *Nerv.* - S. *nervio.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Anatomia e fisiologia dei nervi, dei singoli nervi cranici e dei plessi	NERVO; ACCESSORIO NERVO (I, 148); ACUSTICO NERVO (I, 436); ARTO, *arto superiore* (II, 1145); ARTO, *arto inferiore* (II, 1233); BRACHIALE PLESSO (III, 161); CERVICALE PLESSO (III, 1904); ENCEFALICI NERVI (V, 1618); FACCIALE NERVO (VI, 609; 618); GLOSSOFARINGEO NERVO (VII, 474; 478); INTERCOSTALI NERVI (VII, 2104); IPOGLOSSO NERVO (VIII, 413; 417); LOMBOSACRALE PLESSO (VIII, 2352; 2365); NERVOSO TESSUTO; NEUROVEGETATIVO SISTEMA; OCULOMOZIONE; OLFATTIVO NERVO; OTTICO NERVO; SENSITIVO SISTEMA; SPINALI NERVI; TERMINALE NERVO; TRIGEMINO NERVO; VAGO NERVO
Arto fantasma	ARTO FANTASMA (II, 1237)
Assone o cilindrasse o neurite	NERVOSO TESSUTO; NERVO
Biochimica	NERVO
Causalgia	CAUSALGIA (III, 1266)
Chirurgia	NERVO; MICROCHIRURGIA (IX, 1191)
Degenerazione delle fibre nervose	NERVO; NERVOSO TESSUTO
Distrofie muscolari neurali	DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE (V, 464)

Digitized by Google

ARGOMENTI	RIMANDI
Disturbi della motilità	NERVO; EMIPLEGIA (V, 1313); PARALISI E PARESI; v. anche i singoli plessi nervosi e i singoli nervi cranici
Disturbi della sensibilità	NERVO; ANESTESIA (I, 2040); IPERESTESIA E IPOESTESIA (VIII, 27); SENSITIVO SISTEMA; v. anche i singoli plessi nervosi e i singoli nervi cranici
Ernia del disco	ERNIA DEL DISCO (VI, 120)
Fisiologia	NERVO; v. anche: CRONASSIA (IV, 1598); ELETTROFISIOLOGIA (V, 1011); MEDIATORI CHIMICI (IX, 668); MOTORIO SISTEMA (IX, 2030); MUSCOLO (IX, 2168); NERVOSO SISTEMA; NEUROMUSCOLARE GIUNZIONE; NEUROVEGETATIVO SISTEMA; RECETTORI; SENSITIVO SISTEMA; SINAPSI
Infiammazioni	NEVRITI; RADICOLITI; SCIATICA
Istologia	NERVO; NERVOSO TESSUTO; NERVOSO SISTEMA
Lombalgia	LOMBAGGINE E LOMBALGIA (VIII, 2345)
Nevralgia	NEVRALGIA; CAUSALGIA (III, 1266)
Nevriti	NEVRITI
Patologia dei nervi, dei singoli nervi cranici e dei plessi	NERVO; ACCESSORIO NERVO (I, 152); ACUSTICO NERVO (I, 441); BRACHIALE PLESSO (III, 177); CERVICALE PLESSO (III, 1905; 1909); ENCEFALICI NERVI (V, 1623); FACCIALE NERVO (VI, 620); GLOSSOFARINGEO NERVO (VII, 478; 480); IPOGLOSSO NERVO (VIII, 418); LOMBOSACRALE PLESSO (VIII, 2366); NEUROVEGETATIVO SISTEMA; OCULOMOZIONE; OLFATTIVO NERVO; OTTICO NERVO; SENSITIVO SISTEMA; TRIGEMINO NERVO; VAGO NERVO
Riflessi nervosi	RIFLESSI NERVOSI
Sciatica	SCIATICA; ERNIA DEL DISCO (VI, 124)
Semeiotica	NERVO; ELETTRODIAGNOSTICA (V, 947); ELETTROMIOGRAFIA (V, 1053); NEUROGRAFIA
Sviluppo	NERVOSO SISTEMA; ENCEFALICI NERVI (V, 1622); SPINALI NERVI
Traumi	NERVO
Tumori	NERVO; NERVOSO TESSUTO
Vascolarizzazione	NERVO

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA

SOMMARIO

Generalità

I nervi sono formati da fibre nervose che collegano il nevrasse con la periferia del corpo (*fibre efferenti* o *motrici*) e i recettori periferici con il nevrasse (*fibre afferenti* o *sensitive*).

Fino a poco meno di un secolo fa si riteneva che le fibre nervose veicolassero impulsi propagati con una velocità talmente elevata da non poter essere misurata.

Successivamente si è chiarito che i n., e in particolare le fibre nervose di cui essi sono costituiti, rappresentano il substrato morfologico di due diversi eventi: il primo di tipo bioelettrico, rapido, consiste nella propagazione dell'impulso nervoso lungo la fibra con velocità che non può superare i 140 m/sec; il secondo, di tipo chimico, lento, consiste nel flusso assoplasmatico, cioè nel fluire di sostanze trofiche lungo la fibra nervosa (v. sotto: *flusso assonale*).

Il n. è costituito da fibre nervose riunite in uno o più fasci separati tra loro da lamine di tessuto connettivo (figg. 1 e 2). All'ispezione, i n. appaiono come cordoni biancastri o grigiastri a seconda della maggiore o minore mielinizzazione delle fibre nervose di cui sono costituiti; alla palpazione, appaiono di consistenza notevole e sfuggono alle dita che li palpano. I n. hanno forma cilindrica più o meno appiattita; il loro calibro è vario e diminuisce man mano che si allontanano dai centri nervosi poiché da un tronco unico si suddividono in rami sempre più sottili; i n. posseggono un'elevata resistenza alla trazione e difficilmente si rompono. Presentano, inoltre, un certo grado di elasticità potendosi allungare fin di 1/10 della loro lunghezza totale senza subire alterazioni.

I n. originano, apparentemente, dall'encefalo (*n. encefalici* o *cranici*) oppure originano dal midollo spinale (*n. spinali*), o dalla catena laterovertebrale dell'ortosimpatico (*n. ortosimpatici* e *n. splancnici*), o, infine, originano dai gangli previscerali (*n. ortosimpatici* e *parasimpatici*) (fig. 3).

Per un'esatta conoscenza della struttura e della fun-

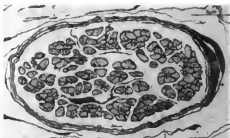



Fig. 1. Microfotografia elettronica di tronco nervoso periferico non mielinico sezionato trasversalmente. 1₁) Gruppi assonici affondati nel citoplasma di cellule di Schwann; 1₂) singolo assone avvolto da una cellula di Schwann; 2) strati del connettivo epinevrale; 3) nucleo di un fibroblasto. (*Da Sobotta e Hammersen*).

Digitized by Google

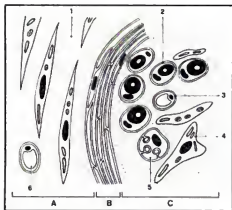



Fig. 2. Rappresentazione schematica di un tronco nervoso periferico in sezione trasversa; sono rappresentate le lamine di tessuto connettivo. A) Epinevrio; B) perinevrio; C) endonevrio. 1) Collagene; 2) fibra nervosa mielinica; 3) capillare; 4) fibroblasto; 5) fibra nervosa amielinica; 6) *vasa nervorum*.

zione dei n. si rendono indispensabili alcune premesse circa l'origine e il valore delle fibre che li costituiscono. Esse sono distinte in due categorie: *recettrici* (o *afferenti*) ed *effettrici* (o *efferenti*).

Le prime sono deputate a trasmettere ai centri gli stimoli raccolti alla periferia e costituiscono il n. di senso, o recettore. Le seconde trasmettono le eccitazioni agli organi (stimoli motori, secretori, etc.) e costituiscono il n. di moto, o effettore.

Le fibre motrici che si portano ai muscoli striati prendono il nome di *fibre efferenti somatiche*, mentre quelle che vanno ai muscoli lisci, al cuore e alle ghiandole vengono denominate *fibre efferenti viscerali*.

Così, le fibre sensitive che provengono dalla cute, dai tendini e dai muscoli si chiamano *fibre recettrici* o *afferenti somatiche*, mentre quelle che provengono dai visceri prendono il nome di *fibre recettrici* o *afferenti viscerali*. La riunione, in maniera differente, di tali fibre determina il tipo di n. Un n. sarà effettore se tutte le fibre sono effettrici, recettore se tutte le fibre sono recettrici, misto se alla sua costituzione prendono parte fibre dell'una e dell'altra categoria.

Le fibre nervose che costituiscono un n. misto sono raggruppabili in almeno 5 differenti categorie (fig. 4).

1) Fibre motrici somatiche (effettrici), dirette alla muscolatura volontaria striata.

2) Fibre motrici viscerali ortosimpatiche (effettrici),

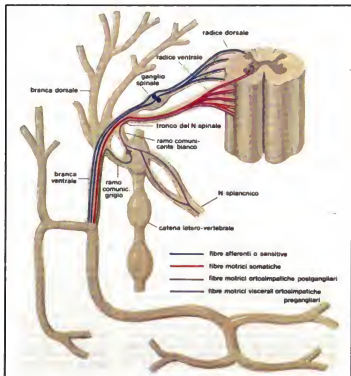



Fig. 3. Composizione di un n. spinale misto. (*Da Cavallotti e Amenta*).

Digitized by Google

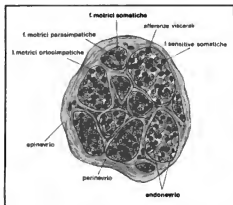



Fig. 4. N. spinale misto in sezione trasversale. Sono riportati i diversi tipi di fibre (f.). (*Da Cavallotti e Amenta*).

dirette alla muscolatura liscia, alle ghiandole, ai vasi, alla cute, ai visceri e al cuore.

3) Fibre motrici viscerali parasimpatiche (effettrici), dirette agli stessi territori di distribuzione delle fibre motrici viscerali ortosimpatiche.

4) Fibre sensitive somatiche (recettrici), provenienti dai recettori periferici.

5) Fibre afferenti viscerali (recettrici), provenienti dai parenchimi dei visceri e delle ghiandole annesse ai visceri.

Le differenti categorie di fibre nervose che costituiscono un n. hanno un diverso diametro del loro neurite. In particolare, le fibre motrici somatiche hanno il neurite con diametro compreso tra 12 e 25 μm; le fibre della sensibilità tattile e propriocettiva hanno il neurite con diametro di 5-12 μm; le fibre della sensibilità termodolorifica hanno il neurite con diametro di 2-5 μm; infine le fibre viscerali, sia motrici che afferenti, hanno il neurite con un piccolo diametro compreso tra 0,3 e 1,3 μm.

Complessivamente, in un n. misto periferico, ca. il 60% delle fibre presenta neuriti con un diametro inferiore ad 8 μm; il 16,5% delle fibre possiede neuriti con diametro compreso tra 8 e 15 μm; il 23% delle fibre ha neuriti con diametro compreso tra 15 e 23 μm e soltanto lo 0,5% delle fibre possiede neuriti con diametro superiore a 23 μm.

La maggior parte dei n. del corpo umano sono misti, cioè sono formati da fibre nervose motrici somatiche e viscerali, e da fibre nervose sensitive somatiche e viscerali.

Le fibre motrici somatiche originano da nuclei posti nell'encefalo o nel midollo spinale; le fibre sensitive somatiche e viscerali derivano dai gangli spinali (formazioni collocate in corrispondenza dei forami intervertebrali) oppure dai gangli encefalici (formazioni collocate in corrispondenza dei canali o dei forami della base del cranio). Le fibre motrici viscerali originano come fibre pregangliari da nuclei situati nel nevrasse e raggiungono i gangli posti lungo le facce laterali dei corpi delle vertebre o situati in vicinanza degli organi interni (gangli laterovertebrali e previscerali), dove contraggono sinapsi. Dai neuroni gangliari partono fibre postgangliari periferiche.

I n., di regola, sono organi pari, cioè sono disposti a coppie e hanno una distribuzione simmetrica sia a destra che a sinistra. Esistono anche n. impari che si distribuiscono agli organi impari, oppure lungo la linea mediana del corpo.

Nel primo tratto del loro decorso i n. sono collocati entro la cavità cranica, se si tratta di n. cranici, o nel canale vertebrale, se si tratta di n. spinali. Fuoriescono da questi distretti attraverso particolari orifici e si portano all'organo da innervare.

I n. hanno un decorso rettilineo, ma talvolta seguono vie tortuose in seguito a cambiamenti di posizione dell'organo da innervare, cambiamenti verificatisi durante l'ontogenesi. Allontanandosi dal punto di origine, emettono rami collaterali. Giunti al luogo di distribuzione, si risolvono nei rami terminali, i quali diventano sempre più esili, fino a raggiungere dimensioni visibili solo al microscopio, e si distribuiscono agli organi da innervare. I rami collaterali che nascono dal tronco principale formano generalmente con esso un angolo acuto aperto verso la periferia. Talvolta, invece di seguire un decorso distale rispetto al tronco di origine, i rami collaterali percorrono un tragitto opposto a quello del n. dal quale hanno avuto origine. Tali rami vengono denominati *ricorrenti*.

Quando più rami collaterali o terminali di uno stesso n., o più n., si riuniscono e si anastomizzano in modo complesso e inestricabile, si forma un *plesso* nervoso somatico o viscerale o misto. Tali plessi possono essere evidenziati con la semplice dissezione anatomica nei casi in cui i filamenti che si anastomizzano sono macroscopicamente visibili, mentre, per osservare i plessi terminali (contenuti nel parenchima degli organi), è necessario ricorrere a preparati istologici usando i metodi elettivi di colorazione per le fibre nervose.

Per l'organogenesi e lo sviluppo dei n. e per la struttura del neurone, della fibra nervosa e del n., v. NERVOSO TESSUTO; NERVOSO SISTEMA; ENCEFALICI NERVI (V, 1622); SPINALI NERVI.

Struttura

Per rendersi conto della struttura di un n. occorre praticare una sezione ehe cada perpendicolarmente al suo asse maggiore: con tale procedimento si osserva come il n. sia formato da fibre nervose addossate le une alle altre e separate da tessuto connettivo.

Il n. è, pertanto, un'unità pluritessutale costituita da fibre nervose avvolte da una serie di involucri di tessuto connettivo, nel quale sono contenute reti vascolari arteriose, venose e linfatiche (*vasa nervorum*) e fibre nervose per i vasi e il connettivo (*nervi nervorum*).

Le fibre nervose sono, in un n., raccolte in fascetti microscopici avvolti da tessuto connettivo; tali fasci sono denominati *primari* e *secondari*.

I fasci primari sono costituiti da più fibre ravvicinate parallelamente e avvolte da un'esile guaina connettivale. L'insieme di più fasci primari dà origine a un fascio secondario; più fasci secondari costituiscono il n. Il connettivo, che riveste tutto il n., prende il nome di *epinevrio* o *epinervio*, quello che circonda i fasci secondari si chiama *perinevrio* o *perinervio*, mentre quello che serve a delimitare i fasci primari viene denominato *endonevrio* o *endonervio* (figg. 2 e 4).

Generalmente i piccoli n. sono costituiti soltanto da un fascio primario mentre quelli di maggiori dimensioni sono costituiti da numerosi fasci secondari. Tuttavia non è possibile stabilire una regola precisa. Infatti nello stesso soggetto è stato descritto che il n. cutaneo laterale della coscia destra era costituito da un solo fascio primario

Digitized by Google

contenente 3160 fibre, mentre il n. omologo della coscia sinistra era costituito da 7 fasci primari raggruppati in 3 fasci secondari per un totale di 10.178 fibre.

Esiste un rapporto diretto tra lo spessore dell'epinevrio, del perinevrio e dell'endonevrio e il calibro del n.; mentre non esiste alcun rapporto tra il calibro del n. e quello delle fibre nervose in esso contenute.

Esamineremo ora la struttura delle tre componenti connettivali del n. giacché appare evidente che il tessuto connettivo avvolge e penetra ogni n. (fig. 5, *A*).

L'*epinevrio* è il tessuto connettivo che avvolge la superficie esterna del n. come un manicotto. La sua faccia esterna si continua con il tessuto interstiziale che lo unisce agli organi vicini. Dalla faccia interna si dipartono dei sepimenti (il cui complesso costituisce il tessuto interfascicolare) che si portano nell'interno del n. L'epinevrio è formato da fasci di fibrille collagene e fibre elastiche a decorso longitudinale, obliquo e trasversale. L'epinevrio si dispone intorno al n. appena questo emerge dal nevrasse e si trova in diretta continuazione con la pia madre. Da qui accompagna il n. per tutto il suo decorso.

Il *perinevrio* circonda come una guaina i fasci secondari. È costituito da lamelle di tessuto connettivale disposte concentricamente e molto vicine le une alle altre. Lo spessore è variabile in relazione alla grandezza del fascio che circonda. All'esterno contrae rapporti con il tessuto interfascicolare, mentre la superficie interna si continua con l'endonevrio. Le singole lamelle sono formate da fascetti di tessuto connettivo intrecciati in vario modo.

L'*endonevrio* è il tessuto connettivo che circonda le singole fibre nervose o gruppi di fibre nervose per costituire i fasci primari.

Ogni fascio primario, perciò, è rivestito da una guaina di tessuto connettivo che prende il nome di lamella endonevrale. Dalla faccia profonda di ciascuna di queste si dipartono dei sepimenti che rivestono le singole fibre formando le guaine endonevrali fibrillari. In tali strutture sono reperibili cellule ramificate, che sono a contatto con il neurilemma.

L'endonevrio è pertanto costituito da due strati: l'uno esterno, formato da fibre collagene, e l'altro interno, formato da fibrille intrecciate a costituire un reticolo.

All'interno di ogni guaina endonevrale fibrillare esiste una fibra nervosa formata da un cilindrasse o assone avvolto dalla guaina mielinica (v. NERVOSO TESSUTO).

La mielina è formata dalla membrana citoplasmatica delle cellule di Schwann (fig. 5, *B*).

La quantità di mielina presente nelle fibre nervose è responsabile, come già detto, del colore del n., che appare di colore bianco se la mielina è molta e di colore grigio se la mielina è poca.

Per più ampi particolari sulla struttura dei n., v. NERVOSO TESSUTO.

Vascolarizzazione

I n. più voluminosi possiedono una propria vascolarizzazione, assicurata da un'arteria che decorre assialmente lungo il n. e proviene da uno dei tronchi arteriosi delle regioni vicine. Quando il tronco nervoso si divide, il ramo arterioso si divide con esso. Questa vascolarizzazione dei n. ha notevole importanza funzionale. È stato dimostrato che l'interruzione dell'irrorazione causa disturbi alle fibre nervose. Sembra che le fibre che trasportano impulsi dolorifici siano le ultime a essere danneggiate.

I n. più sottili, oppure i rami collaterali più esili, non hanno arterie nutritizie proprie, ma sono irrorati da arterie occasionalmente vicine. Le arterie nutritizie del n. formano, nello spessore dell'epinevrio, una rete anastomotica a maglie longitudinali dalla quale si dipartono rami perforanti, che si risolvono in una rete capillare dalla quale nascono le vene che, con decorso flessuoso, seguono le arterie.

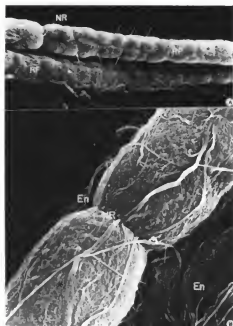



Fig. 5. Microfotografie elettroniche a scansione. *A*) Fibre mieliniche, isolate da n. sciatico di ratto (1100 ×). Nella fibra nervosa superiore è evidente un nodo di Ranvier (NR) mentre le frecce indicano particolari nodosità presenti lungo la fibra chiamate incisure di Schmidt-Lanterman. Ciascuna fibra nervosa è circondata da una delicata trama di fibre reticolari (RF) provenienti in parte dall'endonevrio. *B*) Fibra nervosa mielinica isolata da n. sciatico di ratto (4000 ×). Il restringimento presente lungo la fibra è un nodo di Ranvier (NR). Una delicata trama di fibre reticolari incluse in una sostanza amorfa (*) forma la sottile membrana connettivale che avvolge la fibra nervosa (guaina di Key-Retzius). A questa guaina fibrosa sono unite numerose fibre collagene (*frecce*) provenienti dall'endonevrio (En). Tali fibre sono in diretta continuazione con la lamina più interna della trama di fibre reticolari. (*Da Motta, Andrews e Porter*).

Nello spessore del perinevrio e dell'epinevrio decorrono vasi linfatici.

Nello spessore dell'epinevrio sono state, inoltre, dimostrate sottili fibre nervose viscerali vasomotorie e sensitive (*nervi nervorum*) che, di solito, derivano dal tronco principale e sono in rapporto con la vasomotilità. Particolarmente numerose sono le fibre nervose che decorrono nello spessore delle arterie (fig. 6).

Alla fine del loro decorso le fibre nervose terminano prendendo giunzione con altre cellule. Alla giunzione che si attua tra due cellule nervose si dà il nome di sinapsi. Per i dettagli descrittivi rimandiamo alla voce relativa (v. SINAPSI).

Digitized by Google

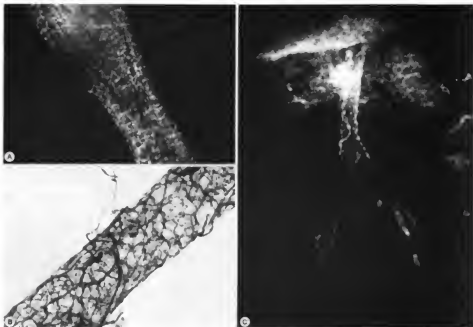



Fig. 6. *A*) Fibre nervose adrenergiche contenute nella parete dell'arteria renule di ratto (120 ×). Preparato a «tutta parete» colorato con lu tecnica di Falck e Hillarp. Le fibre nervose adrenergiche sono organizzate a formare una rete e sono localizzate a livello della zona di transizione avventizia-media. *B*) Fibre nervose colinergiche contenute nella parete dell'arteria basilare di cane (35 ×). Preparato a «tutta parete» colorato con la tecnica di Karnovsky e Roots. Le fibre nervose acetilcolinesterasi-positive sono organizzate a formare un fitto plesso e sono localizzate a livello dellu zona di transizione avventiziu-media. *C*) Fibre nervose dopaminergiche contenute nella parete dell'arteria cerebellare inferiore di ratto (170 ×). Preparato a «tutta parete» colorato con la tecnica di Falck e Hillarp previo trattamento farmacologico degli animali con α-metil-*p*-tirosina e incubazione del frammento di arteria cerebellare in presenza di dopamina (10^{-6} *M*) e di desipramina (10^{-8} *M*) per abolire l'interferenza delle fibre noradrenergiche. Le fibre nervose dopaminergiche sono scarse e sono localizzate nella tunica media. (*A e B: osservazione Cavallotti e Amenta, Laboratorio di Neurobiologia, Istituto di Anatomia Umana Normale, Univ. Roma; C: osservazione Sancesario. Laboratorio di Neurobiologia, Istituto di Anatonia Umana Normale, Univ. Roma*).

Bibliografia

Barondes S. H., *Neuronal Recognition*, 1976, Chapman & Hall, London.

Carpenter M. B., *Human Neuroanatomy*, 1976, 7 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.

Cavallotti C., Amenta F., *Vie e centri nervosi*, 1982, USES, Firenze.

Everett N. B., *Neuroanatomia funzionale*, 1973, Universo, Roma.

Gabella G., *Structure of the Autonomic Nervous System*, 1976, Chapman & Hall, London.

Ham A. W., *Istologia*, 1979, USES, Firenze.

Landon D. N., *The Peripheral Nerve*, 1977, Chapman & Hall, London.

Motta P., Andrews P. M., Porter K. R., *Atlas of Scanning Electron Microscopy*, 1977, Lea & Febiger, Philadelphia.

Robinson W., *A Review of Anatomical Neurology*, 1976, Ingram Univ. Park Press, Baltimore.

Shade J. P., Ford D. H., *Basic Neurology*, 1973, 2 ed., Elsevier, New York.

Truex R. C., Carpenter M. B., *Strong and Elwyn's Human Neuroanatomy*, 1964, William & Wilkins, Baltimore.

Warwick R., Williams P. L., *Gray's Anatomy*, 1973, 35 ed., Saunders, Philadelphia.

Williams P. L., Warwick R., *Functional Neuroanatomy of Man*, 1975, Saunders, Philadelphia.

CARLO CAVALLOTTI

FISIOLOGIA

SOMMARIO

Generalità

Il n. è costituito da fasci di *fibre nervose* che decorrono parallelamente, spesso all'interno di un manicotto fibroso detto *perinevrio* o *perinervio* (v. sopra: *anatomia*). Dal punto di vista anatomofunzionale il n. è un'entità difficile da definire. Infatti bisogna ricordare che le fibre nervose

Digitized by Google

che costituiscono il n. non esistono se non come prolungamento assonico o *cilindrasse* o *neurite* di un *neurone* e che molte cellule di origine delle fibre nervose sono situate nella sostanza grigia del S.N.C. (v. NERVOSO TESSUTO, *anatomia e istologia*). Dal soma cellulare provvisto di nucleo la fibra nervosa è strettamente dipendente, come dimostra la *degenerazione* cui la fibra stessa è destinata quando sia separata da esso (v. NERVOSO TESSUTO, *alterazioni patologiche della cellula nervosa*; NERVO, *degenerazione*). Una fibra nervosa, inoltre, termina sempre su un altro neurone o su un effettore (v. SINAPSI) e se è vero che la terminazione nervosa esercita sull'effettore una *azione trofica* terminale, è anche vero che la cellula bersaglio esercita a sua volta un controllo trofico sulla fibra nervosa e sul neurone di cui questa fa parte. Le tipiche proprietà del n. come l'eccitabilità e la conduzione valgono infine anche per i *fasci* di fibre nervose che decorrono all'interno del S.N.C. con la funzione di collegare tra loro centri nervosi diversi.

La funzione principale del n. è quella di condurre, nelle singole fibre che lo costituiscono, sequenze di impulsi elettrici che possono viaggiare: in senso *afferente*, dai recettori verso il S.N.C., e in questo caso trasportano un'informazione relativa agli stimoli sensoriali; o in senso *efferente*, dal S.N.C. verso gli effettori (muscoli striati o lisci, ghiandole, etc.), e in questo caso trasportano comandi che determinano movimento o concorrono alla regolazione della vita vegetativa. Si distinguono, pertanto, *n. sensitivi* e *n. motori*, ma la maggior parte dei n. sono *misti* in quanto contengono sia fibre afferenti che fibre efferenti. Nei *n. spinali* questi due tipi di fibre si separano a livello delle radici: la radice ventrale del n. spinale è infatti costituita da fibre motrici, mentre quella dorsale, che comprende il *ganglio spinale*, è costituita da fibre sensoriali (legge di Bell e Magendie). Dall'encefalo originano 12 paia di *n. cranici* ed esistono, oltre a questi, numerosi *n. vegetativi*, distinti in *n. ortosimpatici* provvisti di *rami pregangliari ortosimpatici* e in *n. parasimpatici*.

Lo studio dell'eccitamento e della conduzione nel n. è stato possibile inizialmente solo in modo grossolano e indiretto, prendendo come testimone dell'attività del n. la sensazione suscitata, obiettivata verbalmente, nel caso di un n. sensitivo, o, nel caso di un n. motore, la contrazione del muscolo cui questo si distribuisce. In seguito tale studio è progredito con la registrazione, per mezzo di elettrodi extracellulari e l'impiego dell'*oscilloscopio a raggi catodici*, del *potenziale d'azione composto* e di *treni di impulsi nervosi* evocati, nell'intero n. isolato, da stimoli applicati in condizioni sperimentali adeguate. In tempi più recenti, è stato possibile registrare l'attività di una singola fibra isolandola per una certa lunghezza, o utilizzando adeguati microelettrodi infissi entro l'assolemma, e definire così le proprietà nervose fondamentali.

Manifestazioni elettriche del nervo

Il potenziale di lesione

Se si recide un n. e si pongono due elettrodi rispettivamente sull'estremo reciso e su un punto integro si osserva che, anche in condizioni di riposo, l'estremo reciso del n. è negativo rispetto al punto integro; tale differenza di potenziale (d.d.p.) è detta potenziale di lesione o di demarcazione e ammonta a qualche decina di mV.

Il potenziale di lesione trae origine dalla differenza di potenziale esistente tra l'interno e l'esterno delle fibre nervose (v. sotto); l'elettrodo situato in corrispondenza della zona lesa, in cui le membrane delle fibre nervose sono distrutte e hanno perso la capacità di separare cariche elettriche, viene in contatto con il loro assoplasma e fornisce una misura approssimata per difetto del potenziale di membrana.

Il potenziale d'azione composto

La derivazione extracellulare dei segnali bioelettrici è una tecnica ampiamente usata in fisiologia e nella pratica medica: basta ricordare, per es., l'elettrocardiografia e l'elettromiografia.

Come illustrato schematicamente in fig. 7, *A*, se isoliamo un n. e poniamo due elettrodi derivanti su due punti integri non si misurerà alcuna d.d.p. Se stimoliamo il n. in modo da evocare una risposta in tutte le fibre che lo costituiscono si osserva che, dopo un certo periodo di tempo dalla caduta dello stimolo s, l'elettrodo 1, raggiunto per primo dal potenziale d'azione, diventa negativo rispetto a 2; successivamente l'impulso raggiunge l'elettrodo 2 e questo diventa negativo rispetto a 1; infine, dopo il passaggio dell'impulso, i due elettrodi ritornano allo stesso potenziale. Se la distanza tra i due elettrodi è maggiore dello spazio occupato, istante per istante, dall'onda di eccitazione (in un n. mielinico di rana, ca. 10 cm), per tutto il tempo in cui il potenziale d'azione viaggia nella porzione di fibra compresa tra i due elettrodi non verrà registrata alcuna d.d.p.; se la distanza tra i due elettrodi è minore di 10 cm le due onde si fondono poiché il fronte di avanzamento del potenziale d'azione raggiunge il secondo elettrodo prima che la sua coda abbia abbandonato il primo, dando un singolo segnale. Questo tipo di derivazione viene detto *difasico* perché fornisce un segnale che consta di due onde, o fasi, aventi segno opposto (grafico in basso della fig. 7, *A*).

Se uno dei due elettrodi, per es. l'elettrodo 2, viene posto su una zona lesa lontana dal punto di stimolazione, in condizioni di riposo si registrerà il potenziale di lesione (fig. 7, *B*). Quando

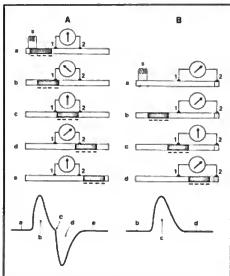



Fig. 7. Registrazione extracellulare difasica (*A*) e monofasica (*B*) del potenziale d'azione del n. L'area *in grigio* rappresenta il potenziale d'azione che viaggia da sinistra verso destra e che si manifesta extracellularmente come un'onda elettrica negativa. In *B* l'area punteggiata rappresenta una zona di n. lesa (s: stimolo; 1, 2: elettrodi 1 e 2. Per ulteriori spiegazioni, v. testo).

Digitized by Google

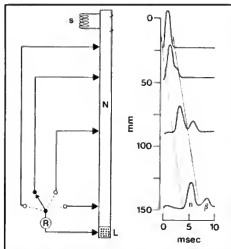



Fig. 8. Registrazione monofasica del potenziale d'azione composto a diverse distanze dal punto di stimolazione (n. sciatico di rana). *A sinistra*: schema del dispositivo sperimentale: s) elettrodi di stimolazione; R) sistema di registrazione (oscilloscopio); N) nervo; L) punto leso. *A destra*: per semplicità sono indicate solo le prime due componenti del potenziale d'azione composto, dette α e β. Le due componenti, che riflettono l'attività di gruppi di fibre nervose aventi velocità di conduzione diversa, si separano sempre più nettamente nel tempo mano a mano che ci si allontana dal punto di stimolazione. Le linee diagonali uniscono i punti da cui prendono inizio rispettivamente le deflessioni α e β e la loro pendenza (s/t) sta ad indicare la velocità di conduzione delle due componenti.

l'impulso nervoso raggiunge l'elettrodo 1 il potenziale di lesione tenderà ad annullarsi e si osserverà una prima onda; l'impulso non potrà raggiungere l'elettrodo 2 e nella registrazione non si osserverà una seconda fase. Questo tipo di derivazione consente perciò di ottenere una *rappresentazione monofasica* del potenziale d'azione (grafico in basso della fig. 7, *B*).

È anche possibile mettere un solo elettrodo in prossimità del n., mentre l'altro viene posto a considerevole distanza e costituisce l'elettrodo di riferimento (*derivazione unipolare*). In questo caso il potenziale d'azione si manifesta come un dipolo elettrico che si sposta lungo il n. e viene registrato come un segnale piuttosto complesso.

Il potenziale d'azione composto ha una forma diversa a seconda della distanza degli elettrodi registranti dal punto di stimolazione, come è evidente se si considera che esso risulta dalla somma dei potenziali d'azione generati dalle singole fibre che lo costituiscono (fig. 8). Se si deriva in prossimità degli elettrodi stimolanti, il potenziale d'azione composto è costituito da un'onda dai contorni regolari e ha una forma simile al potenziale d'azione della singola fibra essendo la somma di più potenziali d'azione di singole fibre quasi perfettamente in fase tra loro. Man mano che ci allontaniamo dagli elettrodi stimolanti i potenziali d'azione delle fibre a minore velocità di conduzione arriveranno agli elettrodi derivanti con un ritardo sempre maggiore rispetto ai potenziali d'azione delle fibre con maggiore velocità di conduzione, il potenziale d'azione tenderà perciò a scomporsi in più picchi ciascuno dei quali corrisponde ad una o più classi di fibre aventi velocità di conduzione simile (v. sotto, *classificazione delle fibre nervose*).

La *velocità di conduzione* del potenziale d'azione nervoso si misura registrando contemporaneamente da due punti lungo il n. e dividendo la loro distanza per il ritardo con cui il potenziale d'azione passa sotto il secondo elettrodo rispetto al passaggio sotto il primo elettrodo. Vi sono enormi differenze nelle velocità di conduzione di n. diversi, soprattutto considerando animali diversi; negli Invertebrati la velocità può non essere superiore a qualche dm/sec, nel n. sciatico della rana è dell'ordine di 25 m/sec e nei Mammiferi può raggiungere, nei n. più rapidi, 120 m/sec.

La *lunghezza d'onda* del potenziale d'azione, cioè il tratto di n. occupato dallo stato di eccitamento, si misura moltiplicando la velocità di conduzione per la durata del potenziale d'azione. Ad es., un impulso nervoso che dura 1 msec e che viaggia a 80 m/sec occuperà un tratto di n. pari a 8 cm.

I potenziali postumi

Il potenziale d'azione composto, registrato a breve distanza dal punto di stimolazione per evitare la dispersione temporale delle sue componenti, non si esaurisce nel cosiddetto *potenziale a punta* (ingl. *spike*), della durata di 0,4-1 msec, ma è seguito da deflessioni più o meno tardive dette *potenziali postumi*. Tali deflessioni hanno in comune la caratteristica di avere ampiezza molto minore del potenziale a punta, una durata molto maggiore e di essere fenomeni labili, intimamente legati allo stato metabolico e alla storia pregressa del n. Come appare evidente in fig. 9, la fase discendente dello *spike* subisce, sul finire, un brusco rallentamento, che prende il nome di *potenziale postumo negativo*; il rallentamento è talvolta sostituito da una vera e propria fase ascendente, cosicché il potenziale postumo negativo prende la forma di un'onda a sé stante di segno consensuale allo *spike*. Una volta esaurito il potenziale postumo negativo, il tracciato continua con una deflessione di lunga durata (da almeno 50 msec fino a numerosi secondi) e di segno opposto alle precedenti: il *potenziale postumo positivo*.

Il potenziale postumo negativo è dovuto, probabilmente, a un accumulo di potassio all'esterno delle fibre nervose, accumulo che, come meglio si comprenderà dalla trattazione che segue,

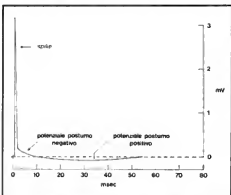



Fig. 9. Lo schema illustra, su una scala dei tempi adeguata, il potenziale d'azione composto, in un n. di mammifero, completo del potenziale a punta e dei potenziali postumi; sull'origine delle ascisse è indicato l'artefatto di stimolazione. Per ulteriori spiegazioni, v. testo.

Digitized by Google

ostacola il pronto ritorno del potenziale di membrana delle fibre nervose al suo valore di riposo. Il potenziale postumo positivo è principalmente dovuto all'azione della *pompa del sodio* (v. sotto, *processi energetici del nervo*) durante i processi di ristoro che si verificano in seguito al passaggio del potenziale d'azione. Ciò è evidente se si considera che l'avvelenamento della pompa Na^+/K^+ (ad es. mediante *ouabaina*) sopprime il potenziale postumo positivo, lasciando immodificati per un certo tempo il potenziale a punta e il potenziale postumo negativo. Normalmente la stimolazione ripetuta del n. aumenta l'ampiezza del potenziale postumo positivo.

In genere i potenziali postumi sono maggiormente evidenti nei n. costituiti da fibre di piccolo diametro, principalmente amieliniche, in quanto queste fibre presentano un volume, sia intracellulare che extracellulare, più piccolo e perciò sia l'aumento di concentrazione del Na^+ nell'assoplasma che l'aumento di concentrazione del K^+ all'esterno delle fibre durante l'attività risultano più marcati.

Le proprietà fondamentali della fibra nervosa

Le manifestazioni elettriche del n. non possono essere comprese se non si considera la fisiologia elementare della fibra nervosa. Come è noto, questa costituisce il prolungamento assonico o neurite (*cilindrasse*) di un neurone del 1° tipo del Golgi (a neurite lungo) che è rivestito, a eccezione del suo tratto iniziale e finale, dalle *cellule di Schwann* che formano una guaina detta *neurilemma*; le cellule di Schwann possono avvolgersi ripetutamente intorno all'assone formando la *guaina mielinica*; nei n., all'esterno di tale guaina, è presente un sottile rivestimento di tessuto connettivo lasso di tipo reticolare, detto *guaina di Key-Retzius*. L'insieme dell'assone e delle guaine di rivestimento costituisce la fibra nervosa.

La membrana dell'assone è detta *assolemma* e ha un'importanza fondamentale in quanto le proprietà elementari delle fibre nervose dipendono dalle sue peculiari caratteristiche. Essa ha una struttura simile a quella delle altre membrane cellulari.

Secondo il classico modello di Dawson e Danielli, la membrana è costituita internamente da un doppio strato di molecole lipidiche la cui porzione idrofoba guarda verso l'interno del doppio strato mentre la porzione idrofila guarda verso l'esterno; il doppio strato lipidico sarebbe poi ricoperto, su entrambe le superfici, da uno strato di molecole proteiche filamentose o globulari. Tale modello è stato recentemente modificato da Singer e Nicolson: le proteine della membrana cellulare, di tipo globulare, risulterebbero più o meno immerse nello strato lipidico formando non uno strato continuo ma una specie di mosaico; le proteine disposte all'interno o all'esterno della superficie lipidica sono dette *proteine estrinseche*, quelle che attraversano, in parte o completamente, lo strato lipidico, sono dette *proteine intrinseche*; lo strato lipidico, infine, è dotato di una certa fluidità che consente lo spostamento o la rotazione delle molecole proteiche (v. anche: MEMBRANE BIOLOGICHE).

Le proprietà fondamentali delle fibre nervose sono le seguenti.

a) L'*eccitabilità*: se stimolata in modo adeguato una fibra risponde con una manifestazione elettrica caratteristica detta impulso nervoso.

b) La *refrattarietà*: dopo essere stata eccitata la fibra nervosa attraversa un breve periodo ($0,7 \div 1$ msec) durante il quale è incapace di rispondere ad una seconda stimolazione.

c) La *conduzione*: l'impulso nervoso si trasmette lungo la fibra senza decremento di ampiezza.

Lo studio delle proprietà fondamentali delle fibre nervose va ricondotto ai tre problemi principali seguenti.

a) Il fatto che in condizioni di riposo l'assoplasma sia elettricamente negativo rispetto all'esterno, condizione che deriva dalla capacità della membrana assonica di separare cariche elettriche e quindi di mantenere un certo potenziale di membrana.

b) Il fatto che in opportune condizioni la fibra sia in grado di entrare in eccitamento, condizione che deriva dalla capacità della membrana assonica di generare un *potenziale d'azione*.

c) Il fatto che una volta insorto in un punto della membrana assonica, il potenziale d'azione agisce come sorgente di correnti elettriche (*correnti elettrotoniche*) che si propagano alle zone circostanti secondo modalità che dipendono dalle *proprietà elettriche passive* delle fibre nervose. Ciò determina il fenomeno della conduzione dell'eccitamento.

Sarà pertanto opportuno far precedere la descrizione delle proprietà elementari delle fibre nervose da un'esposizione delle attuali conoscenze sui meccanismi che determinano nelle fibre nervose il potenziale di membrana a riposo e il potenziale d'azione, e delle loro proprietà elettriche passive.

Il potenziale di membrana

Come la membrana di tutte le cellule, anche la membrana assonica delimita due mezzi aventi differente composizione: il liquido intracellulare ed il liquido interstiziale. Ai due lati della membrana cellulare è inoltre sempre presente una differenza di potenziale, il potenziale di membrana, che nelle fibre nervose ammonta a ca. — 80 mV, l'interno negativo rispetto all'esterno.

Sebbene i processi bioelettrici da cui origina il potenziale di membrana non siano ancora perfettamente noti, tre sono i fattori che concorrono a generare la d.d.p. transmembranaria.

1) La presenza di anioni indiffusibili (le proteine) all'interno della cellula e di ioni inorganici ai quali la membrana è invece permeabile (*equilibrio di Gibbs-Donnan* e *legge di Nernst*).

2) Una *pompa* Na^+/K^+ che espelle Na^+ e fa entrare K^+.

3) Una *differente permeabilità* della membrana ai diversi ioni; in particolare, a riposo, la membrana è ca. 100 volte più permeabile al K^+ che al Na^+.

Consideriamo anzitutto l'equilibrio di Gibbs-Donnan e la legge di Nernst. Si immagini (fig. 10) di avere un recipiente diviso in due compartimenti (1) e (2) da una membrana che sia liberamente permeabile a tutti gli ioni ma non alle proteine (Pr) e di porre nel compartimento (1) una soluzione di KCl e nel compartimento (2) una soluzione di KPr di uguale concentrazione; gli ioni Cl, presenti solamente in (1), tenderanno a diffondere in (2) rendendo questo compartimento negativo rispetto a (1). All'equilibrio, le forze di natura elettrica provocheranno flussi ionici uguali e contrari a quelli determinati dalle differenze di concentrazione: il Cl^-, più concentrato in (1) tenderà a diffondere nel compartimento (2) dal quale viene respinto a opera del campo elettrico; il K^+ diffonderà nel compartimento (2), attratto dal campo elettrico, ma creerà una differenza di concentrazione che lo respinge nel compartimento (1).

La legge di Nernst stabilisce una relazione quantitativa tra la differenza di concentrazione e la d.d.p. tra i due compartimenti una volta che si sia raggiunto l'equilibrio:

$$E = \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_2}{C_1}$$

dove E = differenza di potenziale tra i due compartimenti all'equilibrio

R = costante dei gas

Digitized by Google

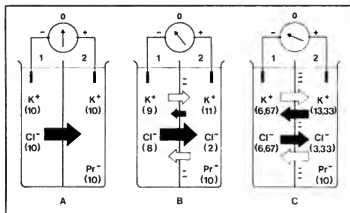



Fig. 10. Equilibrio di Gibbs-Donnan a cavallo di una membrana semipermeabile. Tra parentesi sono indicate le concentrazioni in unità arbitrarie. Le frecce bianche e le frecce nere indicano rispettivamente le forze di natura elettrica, dovute ad una differenza di potenziale, e le forze di natura chimica, dovute a una diversa concentrazione tra i due compartimenti (1) e (2). Le dimensioni delle singole frecce sono approssimativamente proporzionali all'entità delle forze corrispondenti. *A*) Situazione iniziale: la differenza di potenziale (d.d.p.) tra i due compartimenti è nulla; *B*) situazione intermedia: il compartimento (2) diviene negativo a causa dell'eccesso di anioni; *C*) situazione all'equilibrio: la d.d.p. tra i due compartimenti è quella voluta dall'equazione di Nernst.

T = temperatura assoluta
z = valenza dello ione
F = costante di Faraday
C_1 e C_2 = concentrazioni dello ione nei due compartimenti.

Attribuendo alle costanti il loro valore numerico e trasformando i logaritmi naturali in decimali, a 37 °C si ha:

$$E = 0{,}062 \log \frac{C_2}{C_1}$$

Poiché la membrana delle fibre nervose è praticamente impermeabile alle proteine che sono assai più concentrate all'interno delle fibre, mentre risulta permeabile al K^+ ed al Cl^-, la d.d.p. transmembranaria può avere origine da un equilibrio tra forze elettriche e di concentrazione simile a quello precedentemente descritto.

La misura sperimentale del potenziale di membrana nelle fibre nervose e delle concentrazioni degli ioni, rispettivamente nell'assoplasma e nel liquido extracellulare, indica però che E differisce, in misura diversa a seconda del tipo di ione preso in esame, dal potenziale di equilibrio previsto dalla legge di Nernst. Se misuriamo le concentrazioni dei vari ioni in un Mammifero, troviamo i seguenti valori:

	liquido intracellulare (mmol/l)	liquido interstiziale (mmol/l)
K^+	155	4
Na^+	12	142
Cl^-	5	117

Il potenziale di membrana è di ca. − 85, − 88 mV mentre i potenziali di equilibrio per i diversi ioni, calcolati mediante l'equazione di Nernst, sono:

$$E_K = 0{,}062 \log \frac{4}{155} = -99 \text{ mV}$$

$$E_{Na} = 0{,}062 \log \frac{142}{12} = +66 \text{ mV}$$

$$E_{Cl} = -0{,}062 \log \frac{117}{5} = -85 \text{ mV}$$

Ci accorgiamo così che solo per il Cl^- la legge di Nernst è soddisfatta, cioè solo per questo ione le forze elettriche sono equilibrate dalle forze «di concentrazione»; ci sarà invece un certo flusso di K^+ verso l'esterno della cellula, determinato da una forza proporzionale alla differenza fra E_K ed il potenziale di membrana, cioè − 99 mV − (− 88 mV) = − 11 mV; il Na^+ tenderà invece ad entrare nella cellula, spinto da una forza proporzionale a 66 mV − (− 88 mV) = 154 mV.

Le proteine all'interno della fibra nervosa concorrono, perciò, a generare il potenziale di membrana, ma l'origine di quest'ultimo non può essere spiegata in modo soddisfacente solamente tramite un equilibrio di Gibbs-Donnan. Inoltre, poiché vi è continuo ingresso di Na^+ e uscita di K^+, è necessario che intervenga un processo attivo della cellula, la *pompa* Na^+/K^+, che, espellendo gli ioni Na e facendo entrare gli ioni K, mantenga costante la loro concentrazione.

La pompa Na^+/K^+ può intervenire direttamente nella genesi del potenziale di membrana qualora espella più Na^+ di quanto K^+ faccia entrare (*pompa elettrogenica*); tuttavia anche una semplice pompa ionica di scambio 1 : 1 (elettricamente neutra) è in grado di generare una d.d.p. transmembranaria. Supponiamo infatti che inizialmente non vi sia una d.d.p. transmembranaria e che la pompa generi una differenza fra le concentrazioni interne ed esterne di Na^+ (più concentrato all'esterno che all'interno) e di K^+ (più concentrato all'interno che all'esterno); si instaurerà allora un flusso di Na^+ verso l'interno e di K^+ verso l'esterno e, poiché la membrana è assai più permeabile al K^+ che al Na^+, escono più ioni K degli ioni Na che entrano; viene così ad essere creata una d.d.p. che dipenderà non solo dalle concentrazioni ioniche ma anche dalla facilità con cui gli ioni attraversano la membrana.

Tali considerazioni, puramente qualitative, sono formulabili quantitativamente tramite l'*equazione di Goldman*:

$$E = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e}$$

in cui P = coefficiente di permeabilità; e = liquido extracellulare; i = liquido intracellulare.

È possibile verificare che, sostituendo in tale equazione i valori di permeabilità e di concentrazione misurati sperimentalmente, E risulta assai simile al potenziale di membrana (− 88 mV a 37 °C).

Quanto detto finora può essere interpretato nei termini del modello elettrico rappresentato in fig. 11. In questo modello si assume che la differenza di concentrazione per ognuno dei tre ioni diffusibili considerati (Na^+, K^+ e Cl^-) agisca come una batteria, la cui forza elettromotrice è data dall'equazione di Nernst per lo ione considerato (E_{Na}, E_K ed E_{Cl} rispettivamente). La polarità delle «batterie ioniche» è in accordo con la situazione che si verifica a cavallo della membrana neuronale: ad es., poiché il Na^+ è più concentrato all'esterno della fibra nervosa, la «batteria del Na^+» avrà polarità tale da spingere all'interno della membrana le cariche positive, mentre la «batteria del Cl^-», che è pure più concentrato all'esterno, avrà polarità tale

Digitized by Google

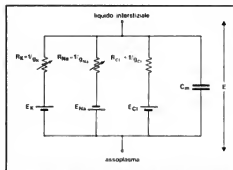
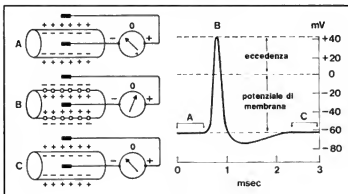



Fig. 11. Modello elettrico di un tratto di membrana eccitabile. E) Differenza di potenziale. Le frecce diagonali indicano le resistenze variabili. Per la spiegazione, v. testo.

da spingere all'interno della membrana le cariche negative. In serie con ogni batteria è collegata una resistenza (R_{Na}, R_K ed R_{Cl} rispettivamente) ehe esprime la difficoltà con cui gli ioni passano attraverso la membrana; in fisiologia v'è però la consuetudine di parlare di *conduttanze* anziché di resistenze: poiché la conduttanza è semplicemente l'inverso della resistenza, g_{Na}, g_K e g_{Cl} esprimeranno rispettivamente la facilità con cui le tre specie ioniche passano attraverso la membrana. Le conduttanze ioniche sono positivamente correlate, sebbene tramite una relazione matematica non semplice, con i coefficienti di permeabilità che compaiono nell'equazione di Goldman e, in ultima analisi, esprimono lo stesso concetto. Il collegamento in parallelo di tre distinti rami, comprendenti ognuno una batteria e una conduttanza per uno ione diffusibile, esprime l'importante concetto che le correnti da essi trasportate (I_{Na}, I_K ed I_{Cl} rispettivamente) fluiscono attraverso *canali ionici selettivi* (v. sotto). Il modello è completato dalla presenza del condensatore C_m, collegato in parallelo alle batterie e alle conduttanze ioniche, che esprime la capacità della membrana assonica di mantenere separate cariche elettriche di segno opposto.

La d.d.p. risultante da un sistema di questo tipo dipenderà, in condizioni di equilibrio, dai valori di E_{Na}, E_K, ed E_{Cl} e dai valori relativi delle rispettive conduttanze:

$$E = \frac{g_{Na}E_{Na} + g_K E_K + g_{Cl}E_{Cl}}{g_{Na} + g_K + g_{Cl}}$$

Se, ad es., g_K è molto maggiore di g_{Na} e di g_{Cl}, E sarà molto più vicina ad E_K che non a E_{Na} ed a E_{Cl}.

Un ultimo punto da considerare è infine il fatto, indicato in fig. 11 dal simbolo di resistenza variabile, che le conduttanze della membrana assonica per il Na^+ ed il K^+ non sono costanti, ma in opportune condizioni possono subire delle variazioni. Ciò sarà importante per comprendere la genesi del potenziale d'azione.

Il potenziale d'azione (derivazione intracellulare e teoria ionica)

Solo in tempi relativamente recenti si è giunti a una soddisfacente comprensione dei meccanismi ehe consentono l'insorgenza del potenziale d'azione nelle fibre nervose e nei tessuti eccitabili in genere. Anche durante il potenziale d'azione, così come in condizioni di riposo, il potenziale di membrana è dovuto all'ineguale distribuzione degli ioni tra citoplasma e mezzo esterno. Il potenziale di riposo è presente in tutte le cellule viventi; le cellule eccitabili come le cellule nervose sono in grado di utilizzare l'energia potenziale a esso associata al fine di determinare l'insorgenza e la propagazione del potenziale d'azione (v. BIOELETTRICITÀ).

La prima interpretazione in termini ionici del potenziale d'azione è stata formulata da Bernstein all'inizio di questo secolo; essa presupponeva ehe la membrana delle fibre nervose fosse, a riposo, esclusivamente permeabile al K^+ ed al Cl^- e che il potenziale di membrana derivasse da un equilibrio di Gibbs-Donnan dovuto all'impermeabilità della membrana nei confronti degli ioni proteici e del Na^+. Secondo Bernstein, nel punto in cui la fibra nervosa viene stimolata, si verificherebbe uno stato di permeabilità indiscriminata della sua membrana a tutti gli ioni, per cui avverrebbe una neutralizzazione tra le cariche positive esistenti all'esterno dell'assolemma con le cariche negative esistenti all'interno. L'intuizione di Bernstein che la genesi dell'impulso nervoso possa essere ricondotta a una modificazione di permeabilità della membrana assonica, e quindi a una modificazione della sua struttura molecolare, è indubbiamente geniale e resta tuttora valida nelle sue grandi linee.

Le prime derivazioni intracellulari del potenziale d'azione gettarono tuttavia una nuova luce sulla genesi ionica di questo evento elettrico; queste furono inizialmente effettuate nelle fibre giganti degli Invertebrati, nelle quali era possibile introdurre elettrodi di dimensioni relativamente grossolane; successivamente, con l'avvento

Fig. 12. Derivazione endocellulare del potenziale d'azione in un assone gigante (uno dei due elettrodi derivanti è introdotto nell'assoplasma). A) Normale potenziale di riposo; B) inversione del potenziale di membrana durante la punta del potenziale d'azione; C) ritorno al normale potenziale di riposo in seguito alla ripolarizzazione.

Digitized by Google

dei microelettrodi di vetro e l'impiego di amplificatori a elevata impedenza d'ingresso, i potenziali d'azione furono derivati anche dai neuroni dei Mammiferi.

Le derivazioni intracellulari dimostrarono che durante la punta del potenziale d'azione la membrana si polarizza per un breve istante in senso opposto alla condizione di riposo e diviene positiva all'interno di 30-40 mV. Questo comportamento non può essere spiegato con la teoria di Bernstein; infatti una permeabilizzazione indiscriminata agli ioni dovrebbe portare solo all'annullamento del potenziale di membrana ma non alla sua inversione.

Nella fig. 12 è riportato un esempio di potenziale d'azione registrato intracellularmente da una fibra gigante di calamaro; è evidente che la fase di inversione del potenziale di membrana (*eccedenza*), che caratterizza la punta del potenziale d'azione, richiede che la membrana della fibra nervosa sia in questo momento ancora capace di separare ioni di segno opposto; tuttavia l'equilibrio elettrochimico che si stabilisce durante questa fase del potenziale d'azione deve coinvolgere ioni diversi da quelli che determinano il potenziale di membrana in condizioni di riposo.

Hodgkin e Katz nel 1949 suggerirono che il processo responsabile della positività all'interno della membrana assonica durante il potenziale d'azione è un aumento rapido e specifico della permeabilità della membrana agli ioni Na. In termini del modello presentato in fig. 11, g_{Na} durante un impulso nervoso diverrebbe momentaneamente molto più grande di g_K, cosicché E si sposta verso E_{Na}. L'ipotesi di Hodgkin e Katz che la membrana del cilindrasse diventi selettivamente permeabile al Na^+ durante il potenziale d'azione è in accordo con la constatazione che il Na^+, cui la membrana è pochissimo permeabile in condizioni di riposo, è notevolmente concentrato all'esterno del cilindrasse e poco concentrato nell'assoplasma; esso è inoltre un catione, ed è quindi attratto all'interno della membrana assonica, che è negativo rispetto all'esterno. Per ambedue queste ragioni quindi, se la membrana assonica divenisse permeabile agli ioni Na, si assisterebbe a una loro entrata tumultuosa all'interno dell'assoplasma, e ciò potrebbe facilmente spiegare l'inversione del potenziale di membrana che caratterizza il potenziale d'azione. La validità della «teoria del Na^+» fu successivamente dimostrata da una serie di convincenti osservazioni sull'assone gigante di calamaro: l'ampiezza del potenziale d'azione dipende dalla concentrazione del Na^+ nelle soluzioni in cui l'assone è immerso e non è possibile evocare un potenziale d'azione in assenza di Na^+ nel mezzo esterno. Se l'assone viene immerso in soluzioni contenenti Na^+ in concentrazione minore di quella presente nella normale acqua di mare, l'ampiezza del potenziale d'azione risulta ridotta e la pendenza della

Fig. 13. Relazione a *feedback* positivo tra depolarizzazione della membrana e aumentata permeabilità al Na^+ che porta alla rapida salita e all'eccedenza del potenziale d'azione (*attivazione del* Na^+).

relazione tra l'ampiezza del potenziale d'azione ed il logaritmo decimale della concentrazione del Na^+ nel mezzo esterno a 18 °C è vicina a 58 mV, in accordo con quanto previsto dal modello della fig. 11. Infine, l'ampiezza del potenziale d'azione risulta aumentata se la concentrazione del Na^+ nel mezzo esterno è maggiore di quella presente nella normale acqua di mare.

In seguito, usando la tecnica degli isotopi radioattivi, Keynes (1951) osservò nell'assone gigante di seppia che, durante la stimolazione, una notevole quantità di Na^+ penetra nell'assoplasma e che questa quantità è coerente col numero di cariche positive che durante ogni impulso deve oltrepassare la membrana per invertirne la polarità di un valore pari all'eccedenza. Keynes osservò anche che, durante la stimolazione del n., attraverso la fibra nervosa si ha un'uscita netta di ioni K di entità circa pari all'entrata di ioni Na. In base a questi risultati, è perciò ragionevole supporre che la fase di salita e l'inversione del potenziale d'azione siano prodotte dal movimento verso l'interno della fibra nervosa di ioni Na, e che la fase di ripolarizzazione sia dovuta a un movimento verso l'esterno di ioni K.

Gli esperimenti con gli isotopi radioattivi consentono un'ottima misura dell'entità degli scambi ionici che si verificano durante un periodo di stimolazione, ma la loro risoluzione temporale è naturalmente molto bassa rispetto alla breve durata del potenziale d'azione. Un'analisi più dettagliata del movimento dei singoli ioni durante l'attività fu ottenuta soltanto impiegando registrazioni elettriche. Se la «teoria del Na^+» è corretta, l'iniziale depolarizzazione che produce il potenziale d'azione deve dar luogo ad un aumento della permeabilità della membrana al Na^+, che consenta un'entrata di ioni Na e quindi un'ulteriore depolarizzazione. Ci si trova perciò di fronte ad un sistema a retroazione (*feedback*) positiva illustrato in fig. 13 nel quale sono in gioco tre variabili: flusso di ioni, potenziale di membrana e permeabilità (conduttanza) al Na^+. Queste variabili si influenzano l'un l'altra in modo positivo e possono determinare nella membrana una reazione «esplosiva» che causa il potenziale d'azione.

Solo il metodo del *voltage clamp* (blocco del voltaggio) ha permesso di superare le difficoltà connesse all'analisi di questo sistema; questo metodo (fig. 14) si basa sul principio di portare bruscamente il potenziale di membrana di una fibra nervosa a un valore voluto e di mantenerlo a quel valore facendo passare attraverso la membrana una corrente di intensità e direzione tali da impedire ogni ulteriore variazione. Col metodo del *voltage clamp*, perciò, è possibile definire, per ogni potenziale prescelto, anche se superiore alla soglia di eccitamento, come varia nel tempo la conduttanza di membrana senza che queste variazioni determinino variazioni di potenziale, che a loro volta si rifletterebbero in una modificazione dell'andamento temporale della conduttanza stessa. Questa tecnica ha consentito di analizzare in termini rigorosamente quantitativi gli eventi responsabili della genesi del potenziale d'azione, e i risultati raccolti hanno fornito una spiegazione soddisfacente delle principali proprietà delle fibre nervose.

La fig. 15 presenta una tipica registrazione ottenuta nell'assone gigante del calamaro col metodo del *voltage clamp* quando si passi dal potenziale di riposo di -60 mV a 0 mV. La corrente registrata presenta tre componenti: v'è dapprima un breve impulso di corrente uscente, che è causato dalla scarica della capacità di membrana; segue una corrente entrante della durata di ca. 1 msec, e infine la corrente diventa uscente e au-

Digitized by Google

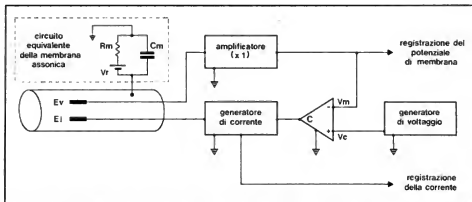



Fig. 14. Schema del dispositivo per ottenere il *voltage clamp* in un assone gigante. Ev) Elettrodo intracellulare per la misura del potenziale di membrana; Ei) elettrodo intracellulare per l'erogazione della corrente transmembranaria; Cm) capacità di membrana; Rm) resistenza di membrana; Vr) potenziale di riposo. Il comparatore (C), dotato di un guadagno molto elevato, fornisce al generatore di corrente un segnale di comando proporzionale alla somma algebrica dei suoi ingressi. Perciò se il generatore di voltaggio viene regolato in modo da fornire un potenziale Ve corrispondente al potenziale di riposo Vr (ad es., — 70 mV) attraverso la membrana non passa corrente. Nell'istante in cui Ve viene portato bruscamente al valore cui si vuole effettuare il *clamp* (ad es., — 30 mV), Vm si trova ancora a — 70 mV, ed Ei inizia quindi ad erogare una corrente di verso tale da depolarizzare la membrana. Il tempo necessario per portare Vm al valore stabilito dipende dalla capacità Cm e può essere reso molto piccolo se la potenza del sistema è sufficientemente elevata. Una volta che Cm è stato scaricato fino a raggiungere il potenziale prestabilito Ve, la componente capacitiva della corrente erogata si esaurisce, e, in accordo con la prima legge di Ohm, nel circuito scorrerà in senso uscente la corrente I = (Ve — Vr)/Rm. L'intensità e la direzione di questa corrente esprime il flusso ionico netto che si verifica attraverso la membrana al potenziale Ve. Se la membrana è esclusivamente permeabile al K^+, che si trovava in equilibrio al potenziale di riposo Vr, ma che non è più in equilibrio al potenziale Ve, la corrente erogata dal circuito sarà esattamente pari al flusso di ioni K^+ che attraversano la membrana a questo potenziale, e potremo quindi calcolare agevolmente la conduttanza (1/Rm) che la membrana presenta nei confronti di questo ione al potenziale Ve. Si intuisce che affinché una corrente continui a passare attraverso la membrana assonica e quindi si possa mantenere un potenziale diverso da quello di riposo Vr, Vm non potrà mai essere esattamente pari a Ve. Tuttavia è chiaro che il sistema opera per minimizzare la differenza tra Vm e Ve, e poiché l'entità di questa approssimazione è inversamente proporzionale al guadagno del sistema, e poiché questo può essere reso molto grande, l'errore della misura può essere reso trascurabile. Se supponiamo ora che la membrana divenga improvvisamente permeabile agli ioni Na^+, assisteremo a un ingresso di cariche positive nell'assoplasma; poiché occorre evitare che gli ioni Na^+, entrando nell'assoplasma, rendano Vm più positivo di Ve, delle cariche positive verranno sottratte da Ei e ributtate all'esterno della membrana, cosicché la corrente misurata permetterà di valutare, anche durante l'eccitamento, l'entità della corrente entrante trasportata dagli ioni Na^+ e quindi l'aumentata conduttanza a questo ione che si è manifestata a causa della depolarizzazione.

menta fino a raggiungere un livello stazionario che mantiene per tutta la durata del *clamp*.

In base alla «teoria del Na^+» ci dobbiamo attendere che la corrente iniziale diretta verso l'interno sia dovuta a un ingresso di ioni Na. Ciò è dimostrato da una serie di osservazioni sperimentali. Se l'assone viene immerso in una soluzione che non contiene Na^+ (usando cloruro di colina in sostituzione del NaCl nel mezzo esterno) la corrente iniziale verso l'interno è sostituita da una corrente uscente. La depolarizzazione, infatti, ha causato un aumento della conduttanza al Na^+: poiché la concentrazione interna del Na^+ è ora molto maggiore di quella esterna, ci dobbiamo attendere che il Na^+ fluisca verso l'esterno all'inizio della depolarizzazione anziché verso l'interno. Se durante un esperimento di *voltage clamp* la membrana è portata esattamente al potenziale di equilibrio per il Na^+ ($E_{Na} = +56$ mV con una normale concentrazione di Na^+ nel mezzo esterno) non vi sarà alcuna corrente al Na^+ attraverso la membrana, malgrado si manifesti un aumento di conduttanza nei confronti di questo ione. Se la depolarizzazione è maggiore di E_{Na}, la corrente al Na^+ risulterà diretta verso l'esterno.

La corrente tardiva, che aumenta lentamente ed è diretta verso l'esterno, è dovuta all'uscita di K^+ attraverso la membrana assonica; infatti essa non è praticamente

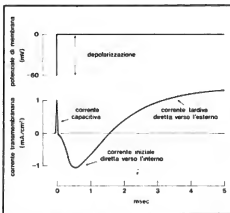



Fig. 15. Registrazione della corrente transmembranaria (*in basso*) in condizioni di *voltage clamp* durante una depolarizzazione (*in alto*) a 0 mV dell'assone gigante.

Digitized by Google

influenzata dalla concentrazione del Na^+ e del Cl^- nel mezzo esterno, mentre scompare quando l'assoplasma venga sostituito con un liquido privo di K^+.

Nel movimento di ioni che si verifica quando la membrana assonica venga depolarizzata al di là della soglia di eccitamento si possono quindi riconoscere due componenti: la prima (entrante) dovuta all'ingresso di ioni Na (I_{Na}) e l'altra, uscente e più tardiva, dovuta all'uscita di ioni K (I_K). I_{Na} ed I_K possono venire studiate separatamente in opportune condizioni sperimentali: esse presentano direzione opposta e mentre I_{Na} si esaurisce nel giro di pochi millesimi di secondo, I_K perdura per tutta la durata della depolarizzazione.

In conclusione è possibile affermare che la depolarizzazione di una fibra nervosa produce tre effetti: *a*) un rapido aumento della conduttanza al Na^+ (g_{Na}); questo processo, detto *attivazione del Na*$^+$, promuove un flusso di Na^+ diretto all'interno della fibra; *b*) una riduzione relativamente più lenta di g_{Na}; questo processo, detto *inattivazione del Na*$^+$, riduce progressivamente a zero l'entrata di ioni Na; *c*) un aumento relativamente tardivo della conduttanza al K^+ (*attivazione del K*$^+$) che promuove un flusso di K^+ verso l'esterno della fibra. L'entità e la rapidità con cui variano g_{Na} e g_K dipendono dal livello di depolarizzazione imposto alla membrana assonica. In base a questi dati, e impiegando il modello concettuale di fig. 11, Hodgkin ed Huxley furono in grado di prevedere il comportamento elettrico della membrana in assenza di *voltage clamp*, quando, cioè, il potenziale d'azione può liberamente manifestarsi ed evolversi; i loro risultati furono estremamente accurati, con differenze praticamente trascurabili tra l'andamento previsto del potenziale di membrana durante il potenziale d'azione e quello osservato sperimentalmente.

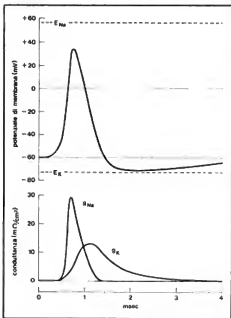
Fig. 16. Andamento previsto del potenziale di membrana (*in alto*) e delle conduttanze per il Na^+ e per il K^+ (*in basso*) durante un potenziale d'azione propagato nell'assone gigante del calamaro. Per la spiegazione, v. testo.

La fig. 16 presenta le variazioni del potenziale di membrana previste durante un impulso nervoso e le variazioni di g_{Na} e g_K che vi sono associate. In condizioni di riposo g_K è piccola, ma poiché g_{Na} è ancora più piccola, il potenziale di riposo è vicino al potenziale di equilibrio del K^+ (E_K). Se la membrana viene depolarizzata di ca. 10 mV, g_{Na} comincia ad aumentare, cosicché un numero inizialmente modesto di ioni Na entra nell'assoplasma. L'entrata di cariche positive produce un'ulteriore depolarizzazione secondo lo schema di fig. 13, che causa, a sua volta, un ulteriore aumento di g_{Na}, cosicché altro Na^+ entra nell'assoplasma, e così via. Il risultato dell'azione rigenerativa tra depolarizzazione e aumento di g_{Na} è che durante la punta del potenziale d'azione il potenziale di equilibrio del Na^+ (E_{Na}) è relativamente molto più importante di E_K nel determinare il potenziale di membrana, cosicché quest'ultimo diviene positivo all'interno, spostandosi rapidamente verso E_{Na}. A questo punto, tuttavia, due conseguenze tardive della depolarizzazione della membrana assonica, e cioè l'inattivazione del Na^+ e l'aumento di g_K cominciano a manifestare il loro effetto: il potenziale di membrana, che risente maggiormente di E_K, comincia a ripolarizzarsi. Ciò riduce ulteriormente g_{Na} (riduce anche g_K, ma più lentamente) cosicché il potenziale di membrana è riportato rapidamente verso il suo livello di riposo. A questo punto, sebbene g_{Na} sia già estremamente bassa, g_K è ancora notevolmente superiore al normale, cosicché il potenziale di membrana oltrepassa il suo valore di riposo e diventa ancora più vicino ad E_K di quanto sia normalmente, cioè si manifesta l'iperpolarizzazione caratteristica del potenziale postumo positivo. Finalmente, a mano a mano che g_K ritorna al suo valore di riposo, il potenziale di membrana ritorna alla normalità.

Oltre a permettere di ricostruire la forma del potenziale d'azione il modello di Hodgkin ed Huxley offre una convincente spiegazione delle più importanti proprietà delle fibre nervose, come si vedrà in maggiore dettaglio in seguito.

Nelle fibre nervose dei Mammiferi, che hanno solitamente un diametro inferiore a 15 μm, i potenziali transmembranari non possono essere misurati con la stessa facilità che negli assoni giganti. Normalmente non è possibile inserire elettrodi, spesso nemmeno microelettrodi di vetro, nel loro cilindrasse e perciò devono essere impiegati metodi indiretti. Questi si basano essenzialmente sull'impiego dello stesso assoplasma come elettrodo intracellulare, una volta che un tratto di fibra adiacente all'estremità recisa sia stata isolata dal fluido circostante (tecnica del *sucrose gap*). I risultati indicano che le proprietà della membrana del cilindrasse dei Mammiferi sono notevolmente simili a quelle della membrana dell'assone gigante: in particolare, anche in questo caso, le correnti ioniche registrate durante un esperimento di *voltage clamp* consistono in un'iniziale corrente al Na^+ seguita da una corrente tardiva al K^+; esse possono essere descritte dalle equazioni di Hodgkin ed Huxley con modificazioni relativamente irrilevanti.

I canali ionici voltaggio-dipendenti e le gating currents

La teoria ionica spiega indubbiamente in modo esauriente il meccanismo elettrochimico che è alla base del potenziale d'azione e si basa sull'ipotesi che la membrana del cilindrasse modifichi la propria organizzazione molecolare in funzione della differenza di potenziale esistente ai suoi lati; questa modificazione deve essere tale da mettere capo, in seguito a una sufficiente depolarizzazione, a un forte e transitorio aumento di g_{Na} e a un minore e ritardato aumento di g_K.

Digitized by Google

Si ritiene attualmente che l'attivazione del Na^+ possa essere dovuta all'apertura di *canali ionici* attraverso i quali gli ioni Na possono diffondere verso l'interno seguendo il loro gradiente elettrochimico; la loro successiva chiusura dovrebbe spiegare l'inattivazione del Na^+ che, come si è visto, è pure un effetto prodotto dalla depolarizzazione della membrana assonica, sebbene con un certo ritardo. L'aumento di g_K, d'altro canto, è spiegabile ammettendo che la depolarizzazione determini anche l'apertura di canali ionici selettivi per gli ioni K, sebbene con ritardo rispetto a quanto avviene per il ciclo di attivazione-inattivazione dei canali per il Na^+. Poiché la percentuale di canali ionici selettivi rispettivamente per il Na^+ e per il K^+ che si trova aperta, cioè disponibile per il passaggio degli ioni secondo il proprio gradiente elettrochimico, varia al variare del potenziale di membrana, questi canali sono detti *voltaggio-dipendenti*; la presenza in una membrana di canali ionici voltaggio-dipendenti conferisce a questa la capacità di modificare transitoriamente la sua permeabilità ai diversi ioni in funzione del potenziale di membrana, e quindi la possibilità di essere elettricamente eccitabile.

Dagli esperimenti di *voltage clamp* è possibile giungere a una valutazione della percentuale dei canali ionici voltaggio-dipendenti che si trova, per ogni valore del potenziale di membrana, nello stato di apertura o di chiusura. Riferendoci ai canali del K^+, i risultati hanno mostrato che, in condizioni di riposo (-60 mV), ca. il 30% dei canali selettivi per questo ione che sono presenti nella membrana si trova nello stato aperto e che in seguito a una depolarizzazione tale percentuale aumenta (il 90% a un potenziale di membrana di 0 mV). Questo aumento della percentuale dei canali aperti, tuttavia, non si verifica all'istante della depolarizzazione, bensì con un certo ritardo (ca. 10 msec) dall'inizio della depolarizzazione. Il comportamento dei canali al Na^+ in funzione del potenziale di membrana è più complesso; lo stato di apertura o di chiusura dei canali al Na^+ è infatti controllato da due fattori separati: un fattore responsabile dell'attivazione, detto *gate m*, e un fattore responsabile dell'inattivazione, detto *gate h*. Poiché i due fattori agiscono in serie, affinché un canale del Na^+ risulti aperto occorre che esso sia contemporaneamente attivato e non inattivato (aperte sia la *gate m* che la *gate h*); basta invece che un canale sia inattivato o non attivato (chiusa la *gate m* o chiusa la *gate h*) perché risulti chiuso. In condizioni di riposo la percentuale dei canali al Na^+ che si trovano nello stato aperto è ca. il 3%: infatti a -60 mV è bassa la probabilità che essi risultino attivati (solo ca. il 5% delle *gates m* è aperto) e per di più è già relativamente elevata la probabilità che essi siano inattivati (il 40% delle *gates h* è chiusa). La depolarizzazione determina sia un aumento della probabilità di attivazione che un aumento della probabilità di inattivazione, cioè tende ad aprire le *gates m* e a chiudere le *gates h*: a -50 mV, ad es., nonostante il 15% delle *gates m* sia aperta, il 75% delle *gates h* è già chiuso, per cui solo il 4% dei canali al Na^+ presenti nella membrana sarà disponibile per il passaggio degli ioni; a -40 mV la percentuale delle *gates m* aperte è salita al 40%, ma poiché il 90% delle *gates h* è chiuso la percentuale dei canali al Na^+ che in definitiva si trova nello stato di conduzione resta ancora al 4%. A 0 mV, infine, il 100% dei canali al Na^+ presenti nella membrana risulta contemporaneamente attivato (tutte le *gates m* sono aperte) e inattivato (tutte le *gates h* sono chiuse), per cui, in definitiva, la totalità dei canali al Na^+ si troverebbe nello stato di interdizione. È essenziale tuttavia notare, per comprendere la genesi del potenziale d'azione, che quando il potenziale di membrana viene modificato, il fattore d'attivazione e il fattore d'inattivazione variano nel tempo in modo diverso: infatti la depolarizzazione della membrana comporta un'apertura praticamente istantanea delle *gates m*, mentre la chiusura delle *gates h* avviene con una velocità minore. Perciò, nell'istante in cui venga imposta alla membrana una brusca depolarizzazione da -60 mV a 0 mV, la percentuale delle *gates m* aperte passa immediatamente dal 5% al 100%, mentre la percentuale delle *gates h* chiuse è ancora pari al 40%, che caratterizza la condizione di riposo; si capisce, quindi, come in questo istante si apra di fatto nella membrana un cospicuo numero di canali al Na^+, che per un breve transiente (fino a che le *gates h* non si siano chiuse nella percentuale citata) consentono l'entrata nell'assoplasma degli ioni Na^+ responsabili dell'insorgenza del potenziale d'azione.

L'attivazione del K^+, che segue, completa il processo di ripolarizzazione della membrana assonica.

L'idea che la percentuale dei canali ionici che si trovano disponibili per il passaggio degli ioni dipenda dal potenziale di membrana, idea su cui si basa il modello proposto da Hodgkin ed Huxley, presuppone che i singoli canali ionici siano associati a una o più particelle cariche; queste, muovendosi nello spessore della membrana al variare dell'intensità e del senso del campo elettrico

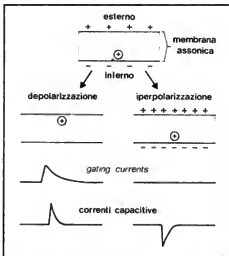



Fig. 17. Rappresentazione schematica di una possibile situazione dalla quale potrebbero originare le *gating currents*. Supponiamo che le cariche elettriche presenti nella membrana e responsabili del processo di apertura dei canali voltaggio-dipendenti siano positive, e siano perciò tenute verso la faccia interna della membrana dal potenziale di riposo, che è negativo. Durante un'iperpolarizzazione, esse non potranno muoversi ulteriormente verso l'interno della membrana poiché si trovano già al limite estremo del movimento che è loro consentito in questa direzione; in questo caso perciò non avremo nessuna *gating current* e il tracciato sarà costituito dalla sola corrente capacitiva. Durante una depolarizzazione di pari ampiezza, invece, le *gates* si muoveranno verso la faccia esterna della membrana e perciò il tracciato sarà costituito, oltre che da una componente capacitiva identica alla precedente ma invertita di segno, anche dalla *gating current*.

Digitized by Google

transmembranario, regolerebbero lo stato di apertura o chiusura dei singoli canali (agendo come porte, *gates*). Poiché, in linea di massima, al movimento consensuale di particelle cariche corrisponde un flusso di corrente elettrica, nelle membrane eccitabili le correnti ioniche dovute all'apertura dei canali ionici voltaggio-dipendenti dovrebbero essere precedute da un flusso di corrente associato al movimento delle *gates* nello spessore della membrana (*gating currents*: fig. 17).

La principale difficoltà connessa allo studio delle *gating currents* consiste nel fatto che la loro ampiezza è estremamente modesta, tale da essere normalmente mascherata, in un esperimento di *voltage clamp*, dalle correnti ioniche e capacitive. Tuttavia le correnti ioniche possono essere bloccate farmacologicamente (ad es., I_{Na} può essere bloccata applicando all'esterno dell'assone *tetrodotossina*, un veleno estratto dal pesce-palla giapponese, e I_K può essere bloccata perfondendo l'interno dell'assone con fluoruro di cesio). La corrente capacitiva può essere eliminata in un esperimento di *voltage clamp* sfruttando il comportamento simmetrico della capacità di membrana durante la carica e la scarica: la differenza tra i tracciati ottenuti con un pari numero di depolarizzazioni e iperpolarizzazioni della stessa ampiezza dà la *gating current*. Infatti, come è illustrato schematicamente in fig. 17, questa corrente è tipicamente asimmetrica se si parte da una condizione iniziale in cui tutti i canali selettivi per un certo ione si trovano nella condizione di chiusura. In un tipico esperimento di *voltage clamp*, poiché l'apertura dei canali per il K^+ si verifica con notevole ritardo e gradualità, in pratica nei primissimi istanti della depolarizzazione la *gating current* che si misura è esclusivamente attribuibile all'apertura dei canali per il Na^+.

Fig. 18. *In alto*: modello fisico che simula le proprietà elettriche passive di un tratto di fibra nervosa. *In basso*: potenziale transmembranario a varie distanze da AB allorché questi due punti siano connessi ad un generatore di corrente e sia trascorso un tempo sufficiente perché si sia raggiunta la condizione di equilibrio. Infatti in ogni punto il potenziale finale non si raggiunge istantaneamente, ma in accordo con la legge temporale illustrata in fig. 19. Le frecce di questo grafico stanno appunto ad indicare l'aumento graduale nel tempo del potenziale nei vari punti. Per ulteriori spiegazioni, v. testo.

Caratteristiche elettriche passive della fibra nervosa

Il potenziale di riposo di una fibra nervosa può essere variato facendo passare attraverso la membrana assonica una corrente elettrica, come si può vedere ponendo la fibra in contatto con due elettrodi di stimolazione situati a una certa distanza l'uno dall'altro, connessi rispettivamente col polo positivo (*anodo*) e col polo negativo (*catodo*) di una sorgente di forza elettromotrice, e registrando il voltaggio a poca distanza dagli elettrodi stimolanti. Impiegando correnti di bassa intensità, tali che non determinino l'insorgenza del potenziale d'azione, si osserverà che quando si dà inizio al passaggio della corrente (*chiusura* del circuito) in una zona circostante il catodo, nella quale la corrente applicata esce dalla membrana assonica, si produce una rapida depolarizzazione della membrana; l'ampiezza di questa depolarizzazione decresce mano a mano che ci allontaniamo dal catodo; quando si interrompe il passaggio della corrente (*apertura* del circuito) la depolarizzazione catodica scompare. Durante la depolarizzazione e la successiva ripolarizzazione il potenziale di membrana varia con legge approssimativamente esponenziale. In una zona circostante l'anodo si producono fenomeni simili ma di segno opposto (la corrente entra dalla membrana e si produce un'iperpolarizzazione in luogo di una depolarizzazione). Questi cambiamenti di potenziale vengono detti potenziali elettrotonici (rispettivamente *anelettrotono* sotto l'anodo e *catelettrotono* sotto il catodo). Si tratta di modificazioni del potenziale di membrana causate dall'aggiunta e dalla sottrazione di cariche elettriche dagli elettrodi stimolanti, modificazioni di fronte alle quali la membrana si comporta passivamente, come un circuito elettrico formato da semplici resistenze e condensatori.

Lo studio dei potenziali elettrotonici ha consentito di definire già da alcuni decenni le caratteristiche elettriche passive delle fibre nervose. La fibra nervosa amielinica può infatti essere assimilata a un lungo conduttore (l'assoplasma) ricoperto da un isolante non perfetto (l'assolemma), immerso in un mezzo conduttore (il liquido extracellulare). L'analisi del suo comportamento elettrico passivo deve ovviamente tener conto sia delle caratteristiche fisiche dei materiali di cui essa è composta, sia delle loro dimensioni: la resistenza di 1 cm² di membrana vale qualche kΩ; la capacità di 1 cm² di membrana è pari a ca. 1 μF; la resistività dell'assoplasma è ca. 50 Ω · cm per cui 1 cm di assoplasma avente una sezione di 80 μm² avrà una resistenza di 60-70 MΩ.

Prescindendo dalla presenza del potenziale di membrana che, di fatto, ai fini della conduzione passiva della corrente nella fibra nervosa, può essere ignorato, la fibra potrà essere rappresentata (fig. 18) da una rete di resistenze disposte in una successione di maglie, ciascuna delle quali corrisponde a un piccolo tratto della sua lunghezza. In ogni maglia, R_i rappresenta la resistività dell'assoplasma, R_e la resistività del mezzo esterno, R_m la resistenza di 1 cm² di membrana nel tratto di fibra considerato e, in parallelo ad R_m, C_m rappresenta la capacità di 1 cm² di assolemma. L'ipotesi che la fibra nervosa possa essere rappresentata da questo circuito va sotto il nome di *teoria del cavo*.

Se applichiamo bruscamente una corrente fra A e B, questa si suddividerà nei vari rami delle maglie; allontanandoci dal generatore, la corrente che scorre lungo le resistenze R_i sarà sempre minore poiché una parte della corrente ritorna al generatore tramite R_m; ad es., la corrente che scorre tra D e F è minore di quella che scorre tra B e D perché una frazione di questa esce dalla membrana attraverso DC. D'altra parte, la corrente che scorre

Digitized by Google

lungo R_m sarà tanto minore quanto minore è la corrente che scorre lungo la R_i che la precede; perciò, ad es., la corrente che scorre tra F ed E sarà minore della corrente che scorre tra D e C. La differenza di potenziale ehe si genera ai capi di R_m sarà perciò tanto minore quanto più ci si allontana dal generatore.

Nelle condizioni di stato stazionario, allontanandoci dal punto in cui è applicata la corrente, V decade in modo esponenziale:

$$V = V_0 \cdot \exp\,(-x/\lambda)$$

dove V_0 è il valore del voltaggio nel punto in cui è applicata la corrente, x è la distanza da questo punto e λ è la *costante di spazio* della fibra, pari a $\sqrt{\dfrac{R_m}{R_i + R_e}}$.

Minore è λ, maggiore è l'attenuazione di V allontanandoci dal punto di iniezione della corrente; la costante di spazio di una fibra amielinica del diametro di 10 μm vale ca. 1 mm per cui, a una distanza di ca. 3 mm, V è quasi nullo.

I condensatori disposti in parallelo non influenzano il valore finale di V che si misura ai eapi delle diverse R_m ma fanno sì che sia necessario un certo periodo di tempo per raggiungere tale valore.

Se R_i ed R_e sono trascurabili, V raggiunge il valore finale con legge esponenziale:

$$V = V_0 \cdot (1 - e^{-t/\tau})$$

dove τ è la *costante di tempo* della fibra ed è pari a $R_m C_m$. τ è stata oggetto di misure sperimentali in varie specie animali e risulta compresa tra 0,7 e 5 msec. Occorre però precisare ehe se R_i ed R_e non sono trascurabili rispetto ad R_m, come di fatto avviene nelle fibre nervose, il processo di carica della membrana differisce da tale semplice legge, sebbene in modo spesso non sostanziale, ed è riportato graficamente in fig. 19.

Il rapporto tra il voltaggio raggiunto nel punto di iniezione della corrente e la corrente iniettata è detto *resistenza d'ingresso* R_{in} della fibra.

Eccitabilità

L'eccitabilità di una fibra nervosa consiste nella sua capacità di rispondere a uno stimolo adeguato con una modificazione elettrica caratteristica, il potenziale d'azione o potenziale a punta o *spike*. Esso costituisce la risposta attiva delle fibre allo stimolo e l'energia ehe in esso si libera, di gran lunga superiore all'energia contenuta nello stimolo che l'ha provocato, proviene dalle fibre stesse.

Sebbene *in vivo* ogni fibra nervosa venga eccitata dalla cellula nervosa dalla quale si origina o dai recettori coi quali è connessa, essa è in grado di rispondere a stimoli artificiali diversi (meccanici, elettrici, chimici, etc.), con minore o maggiore facilità a seconda della loro natura; è necessario, però, ehe per evocare un impulso nervoso ognuno di questi stimoli sia in grado di determinare una depolarizzazione della membrana assonica di una certa intensità minima.

L'intensità minima ehe ogni stimolo deve avere per determinare l'insorgenza del potenziale d'azione (*stimolo liminare*) definisce la *soglia* delle fibre ed è diversa per fibre di diverso tipo. L'insorgenza del potenziale d'azione avviene secondo la *legge del tutto o nulla*; questa stabilisce che, quando lo stimolo non raggiunge la soglia (*stimolo sottoliminare*), non si osserva alcuna risposta da parte della fibra nervosa (*nulla*); quando invece lo stimolo raggiunge la soglia, si genera un impulso, la cui ampiezza è la massima di cui la fibra è capace (*tutto*), e non cresce, quindi, al crescere dell'intensità dello stimolo superiore alla soglia (*stimolo sopraliminare*).

In accordo con la teoria ionica del potenziale d'azione, la soglia delle fibre nervose è definita dall'entità della depolarizzazione che occorre imporre alla membrana per generare un potenziale d'azione. Poiché una depolarizzazione allontana il potenziale di membrana dal potenziale di equilibrio per il K^+ e per il Cl^-, essa determinerà un flusso uscente di ioni K e un flusso entrante di ioni Cl, cioè una corrente ionica diretta verso l'esterno dell'assoplasma; contemporaneamente, però, una depolarizzazione determina anche un aumento della conduttanza (apertura di canali) per il Na^+, e ciò provocherà un flusso entrante di ioni Na, cioè una corrente ionica diretta verso l'interno dell'assoplasma. L'intensità di quest'ultima corrente cresce al crescere della depolarizzazione imposta. Quando la depolarizzazione non raggiunge la soglia di eccitamento, la corrente uscente supera in intensità la corrente entrante, e perciò, terminato l'impulso di stimolazione, la membrana assonica si ripolarizzerà al suo valore di riposo. La soglia di eccitamento corrisponde a quella depolarizzazione della membrana in corrispondenza della quale la corrente entrante di Na^+ supera in intensità la corrente uscente di K^+ e Cl^-; la corrente ionica netta invertirà allora la sua direzione e comincerà a fluire verso l'interno, depolarizzando ulte-

Fig. 19. I due grafici rappresentano l'andamento temporale del potenziale di membrana di una fibra nervosa a diverse distanze dal punto di iniezione di un gradino di corrente che viene fornito al tempo 0. In *A*, le curve sono riferite alla stessa scala di ampiezze assolute ed è evidente sia la riduzione dell'ampiezza finale raggiunta sia la diversa legge temporale con cui aumenta il potenziale all'aumentare della distanza. Quest'ultimo aspetto è più evidente in *B*, in cui le curve sono espresse come percentuale del valore finale raggiunto ad ogni distanza dal punto di iniezione della corrente. L'unità di misura della distanza è λ, la costante di spazio della fibra e l'unità di misura dei tempi è τ, la costante di tempo della fibra.

Digitized by Google

riormente la membrana e innescando perciò il processo rigenerativo che determina il potenziale d'azione.

L'efficacia di uno stimolo (ed è opportuno limitare la discussione agli stimoli elettrici i cui parametri possono essere meglio determinati) non dipende solamente dalla sua intensità, ma anche dal tempo per il quale esso agisce sulle fibre nervose: con una corrente elettrica di notevole intensità si può ottenere una risposta anche se lo stimolo è di breve durata; come si diminuisce l'intensità della corrente, è necessario, per poter evocare una risposta, aumentare la durata della stimolazione. La relazione che esprime il rapporto tra l'intensità della corrente e il tempo necessario per raggiungere la soglia di stimolazione prende il nome di *curva intensità-durata* o *curva di eccitabilità*.

Purché la durata della stimolazione sia superiore a qualche millesimo di secondo, l'intensità liminare si mantiene costante (la curva intensità-durata si mantiene parallela all'asse dei tempi). L'intensità minima necessaria per stimolare il n. con una corrente di durata praticamente infinita prende il nome di *reobase*; la curva, inoltre, diviene parallela all'asse delle intensità per una durata di stimolazione molto breve, che è detta *soglia dei tempi*. Ciò significa che le fibre nervose non potranno essere eccitate con un'intensità di corrente inferiore alla reobase, qualunque sia la durata della stimolazione; d'altro canto, con durate inferiori alla soglia dei tempi, non si arriverà a stimolare un n., qualunque sia l'intensità della corrente. Quest'ultima proprietà del n., e dei tessuti eccitabili in genere, consente di utilizzare in terapia le correnti alternate ad alta frequenza (MHz) per scaldare i n. e i muscoli per effetto Joule senza eccitarli; infatti la durata di ogni ciclo di queste correnti è al di sotto della soglia dei tempi di tutti i tessuti eccitabili attraversati.

Per ciascuna intensità di stimolo, la durata minima di applicazione capace di provocare l'insorgenza di un potenziale d'azione si chiama *tempo utile*. Un comodo parametro per definire il grado di eccitabilità di un tessuto eccitabile, e di un n. in particolare, è la *cronassia*, definita come la durata minima efficace di una corrente di intensità pari al doppio della reobase. Per le più grosse fibre mieliniche la cronassia è di 0,1-0,2 msec, mentre per le fibre mieliniche meno eccitabili, è di 0,5-1 msec (v. CRONASSIA).

L'andamento della curva intensità-durata può essere spiegato tenendo presenti le *proprietà di cavo* delle fibre nervose e in particolare il fatto che, quando la corrente comincia a fluire nel circuito di stimolazione, la depolarizzazione della membrana del cilindrasse si stabilisce gradualmente nel tempo (fig. 19); appare perciò evidente che la depolarizzazione critica verrà raggiunta tanto prima quanto più intensa sarà la corrente che attraversa la membrana.

Accomodazione

Se, invece di applicare a un n. un gradino di corrente depolarizzante, come è stato finora sottinteso, si applica una rampa di corrente, cioè se, invece di applicare bruscamente lo stimolo, lo si fa aumentare lentamente, occorre raggiungere, in linea di massima, un grado di depolarizzazione molto maggiore per superare la soglia di eccitamento.

Questo fenomeno viene detto *accomodazione* poiché la soglia delle fibre nervose «si accomoda» ai potenziali che vengono instaurati progressivamente invece che in modo improvviso. La velocità con cui aumenta la corrente stimolante può anche essere resa così bassa che il n. non entri mai in eccitamento perché l'accomodazione annulla progressivamente l'effetto stimolante della depolarizzazione che si instaura lentamente (*correnti progressive* sottoliminari).

Il fenomeno dell'accomodazione può essere spiegato, in base alla teoria ionica dell'eccitamento, col processo di inattivazione dei canali al Na^+, che segue la depolarizzazione con un certo ritardo: se la depolarizzazione operata dallo stimolo elettrico si stabilisce molto gradualmente, come avviene con le correnti progressive, l'inattivazione può portare all'interdizione dei canali al Na^+ mano a mano che vengono attivati dalla progressiva depolarizzazione e impedire così l'insorgenza del potenziale d'azione.

Fattori che modificano l'eccitabilità

La *veratridina*, che rende la membrana assonica più permeabile al Na^+, aumenta l'eccitabilità e bastano stimoli d'intensità molto piccola per provocare l'insorgenza del potenziale d'azione; talvolta, in presenza di veratridina, le fibre nervose divengono così eccitabili da generare spontaneamente impulsi, senza alcuna stimolazione esterna. Un'altra condizione che comporta l'esaltazione dell'eccitabilità del n. è una ridotta concentrazione degli ioni Ca nel mezzo extracellulare; in pazienti affetti da rachitismo, o privi di paratiroidi, la calcemia può ridursi a tal punto da fare insorgere nelle fibre nervose numerosi impulsi spontanei, causando spasmi muscolari. Questa condizione, nota come *tetania* ipocalcemica, è anche aggravata dalla ridotta accomodazione che le fibre nervose presentano in carenza di Ca^{2+}, per cui un singolo stimolo potrà provocare l'insorgenza di attività ripetitiva.

Vi sono alcuni fattori, noti come *agenti stabilizzanti*, capaci di deprimere l'eccitabilità del n. Un'aumentata concentrazione di ioni Ca agisce in questo senso; anche una riduzione della concentrazione di K^+ nei liquidi extracellulari, aumentando il potenziale di riposo delle fibre nervose, condiziona in modo negativo l'eccitabilità della membrana assonica. La *paralisi familiare periodica* è una condizione ereditaria per cui la potassiemia è così bassa da determinare vere e proprie paralisi; queste tuttavia regrediscono prontamente in seguito all'infusione endovenosa di soluzioni potassiche. Tra i più importanti agenti stabilizzanti devono essere ricordate tutte le sostanze che presentano un'azione anestetica locale come la *cocaina*, la *procaina*, la *xilocaina*, etc.; questi farmaci riducono direttamente la permeabilità delle membrane nervose agli ioni Na e quindi ne diminuiscono l'eccitabilità.

Si possono infine provocare variazioni dell'eccitabilità polarizzando la membrana delle fibre nervose (catelettrotono ed anelettrotono). La risposta anelettrotonica, iperpolarizzante, eleva la soglia di eccitamento e quindi riduce l'eccitabilità, mentre la risposta catelettrotonica, depolarizzante, riduce la soglia e quindi aumenta l'eccitabilità. Anche durante il potenziale postumo negativo l'eccitabilità è aumentata (periodo di eccitabilità sopranormale) in accordo con la depolarizzazione che la membrana subisce durante questa fase del potenziale d'azione, mentre durante il potenziale postumo positivo, che si accompagna a un'iperpolarizzazione della membrana, l'eccitabilità è ridotta.

Refrattarietà

Se viene applicato uno stimolo elettrico di intensità liminare a una fibra nervosa (*stimolo condizionante*) e a questo viene fatto seguire un secondo stimolo (*stimolo test*) di intensità liminare a diversi intervalli di tempo dal primo, ci accorgiamo che per un certo periodo dopo essere stata eccitata la fibra non è in grado di erogare un

Digitized by Google

secondo potenziale d'azione. Si dice, perciò, che sussiste un periodo, che accompagna e segue il potenziale d'azione, durante il quale la fibra nervosa è refrattaria alla stimolazione.

Se invece di impiegare una corrente di intensità liminare come stimolo test impieghiamo una corrente sopraliminare di intensità variabile, possiamo distinguere due successivi periodi di refrattarietà associati al potenziale d'azione. Durante il 1° msec del potenziale d'azione nessuno stimolo, di qualsiasi ampiezza esso sia, sarà in grado di evocare un secondo potenziale d'azione; si dice in questo caso che il n. si trova in uno stato di *refrattarietà assoluta*.

A questo periodo segue un intervallo durante il quale è possibile evocare un secondo potenziale d'azione, purché lo stimolo test abbia un'ampiezza considerevolmente superiore alla soglia. Questo è noto come il periodo di *refrattarietà relativa* e può durare anche 10-20 msec.

I meccanismi responsabili dei periodi di refrattarietà sono correlati con le modificazioni dell'intima struttura della membrana assonica che, alterandone la permeabilità al Na^+ ed al K^+, determinano la genesi e la propagazione del potenziale d'azione. Il periodo di refrattarietà assoluta corrisponde al periodo in cui nella membrana aumenta la conduttanza al Na^+: poiché questa procede in modo rigenerativo, e già porta all'apertura tutti i canali al Na^+ disponibili nella membrana alla massima velocità consentita, un'ulteriore depolarizzazione applicata durante la prima fase del potenziale d'azione non sarà in grado di modificare né la velocità di salita né l'ampiezza dell'impulso nervoso. Il periodo di refrattarietà assoluta continua anche nella prima fase della ripolarizzazione del potenziale d'azione perché in tale periodo l'inattivazione dei canali al Na^+ è massima. Quando l'inattivazione del Na^+ comincia a regredire, compare il periodo di refrattarietà relativa, che continua nelle fasi successive del potenziale d'azione mentre l'inattivazione del Na^+ ritorna gradualmente al suo valore di riposo e la permeabilità al K^+ si mantiene più elevata che in condizioni di riposo. Infatti, nel periodo in cui la permeabilità al K^+ è superiore alla norma, la resistenza della membrana assonica è minore che in condizioni di riposo; occorrerà perciò una corrente di intensità maggiore per provocare una depolarizzazione di ampiezza liminare.

I periodi di refrattarietà limitano il numero dei potenziali d'azione che si possono produrre in una fibra nervosa in un certo periodo di tempo: ad es., un periodo di refrattarietà assoluta di 1 msec comporterà in teoria una massima frequenza di scarica di 1000 imp/sec. Registrazioni eseguite *in vivo* da fibre nervose isolate indicano che la maggior parte di esse rispondono agli stimoli fisiologici a frequenze non superiori a 100 imp/sec sebbene alcune di esse possano funzionare, per brevi periodi di tempo, a frequenze molto superiori, ovviamente compatibili con la durata del periodo di refrattarietà assoluta.

Conduzione

Nel tratto di fibra ove si trova l'impulso nervoso la membrana possiede una polarizzazione inversa alle regioni circostanti in riposo: di conseguenza si genera un flusso di correnti elettrotoniche che tende a depolarizzare, in ambedue le direzioni, la fibra nervosa (fig. 20). Le proprietà di cavo della fibra nervosa fanno sì che a distanze molto brevi da un segnale elettrico presente nella membrana la sua ampiezza risulti considerevolmente ridotta; tuttavia questa limitata propagazione delle correnti elettrotoniche associate a un impulso nervoso è largamente sufficiente a permettere la sua propagazione. Infatti la

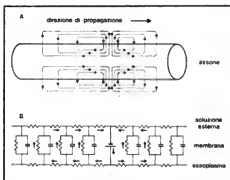



Fig. 20. *A*) Correnti elettrotoniche che circolano fra un tratto di fibra occupato dal potenziale d'azione (*zona in grigia*) e le zone circostanti. Il senso delle correnti elettrotoniche è in accordo col fatto che l'interno della membrana assonica è positivo nella zona occupata dal potenziale d'azione, negativo nelle zone in riposo. *B*) Modello elettrico che illustra l'andamento nel circuito locale delle correnti elettrotoniche, indicate dalle frecce. Il potenziale d'azione è rappresentato da una batteria inserita nella membrana assonica.

depolarizzazione che si instaura nelle regioni adiacenti è maggiore della loro soglia di eccitamento, ed è quindi in grado di determinare in esse l'insorgenza di un nuovo impulso nervoso. Il potenziale d'azione, quindi, «si rigenera» mano a mano che procede, e, poiché esso obbedisce alla legge del tutto o nulla, la conduzione avviene *senza decremento*. Questa ipotesi sul meccanismo di conduzione è nota come *teoria del circuito locale*.

Per quanto riguarda la *direzione* di propagazione del potenziale d'azione, è da precisare che mentre in condizioni fisiologiche l'eccitamento viene generato a livello del soma del neurone cui la fibra appartiene, e condotto alla periferia, oppure, per le fibre afferenti, viene generato a livello delle terminazioni sensoriali e percorre le fibre procedendo verso i centri nervosi, in condizioni sperimentali un n. può venire stimolato in qualsiasi punto e l'impulso nervoso si propaga in ambedue le direzioni (*legge della conduzione indifferente*). Si definisce, però, conduzione *ortodromica* quella che avviene nella direzione che si ha in condizioni fisiologiche, *antidromica* quella che avviene in senso opposto.

Una volta innescata la conduzione del potenziale d'azione in una certa direzione, questa procede solo nella zona antecedente al potenziale d'azione perché la zona retrostante si trova nel periodo di refrattarietà.

In generale il potenziale d'azione che si propaga lungo una fibra non provoca l'eccitamento nelle fibre adiacenti (*legge della conduzione isolata*); in condizioni eccezionali, tuttavia, è stata dimostrata la trasmissione di impulsi da una fibra nervosa a un'altra vicina (*trasmissione efaptica*).

La *velocità* con cui si propaga l'impulso nervoso dipende, sostanzialmente, dal tempo necessario perché la zona attiva porti al livello critico di eccitamento la zona vicina; questo tempo dipende: *a*) dall'ampiezza del potenziale d'azione (maggiore è l'ampiezza, maggiore è l'intensità delle correnti elettrotoniche); *b*) dalla costante di spazio (maggiore è λ, maggiore è l'ampiezza della depolarizzazione nelle zone adiacenti, e quindi il potenziale d'azione si rigenera più lontano dalla zona in eccita-

Digitized by Google

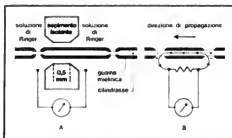



Fig. 21. *A*) Illustrazione schematica del metodo impiegato da Huxley e Stämpfli per registrare le correnti longitudinali all'esterno di una fibra nervosa mielinica. La distanza tra due nodi di Ranvier nelle fibre mieliniche di rana è di ca. 2 mm. *B*) Circuito equivalente del sistema di registrazione schematizzato in *A*, durante il passaggio di un potenziale d'azione. La resistenza extracellulare tra i due elettrodi è ca. 0,5 MΩ.

mento); *c*) dalla costante di tempo (maggiore è τ, più rapidamente verrà raggiunto il livello critico). Perciò, a parità di altre condizioni, la velocità di conduzione è correlata positivamente col diametro della fibra nervosa, e in particolare, in una fibra amielinica, è proporzionale alla radice quadrata del diametro. Infatti, nelle fibre amieliniche, λ cresce approssimativamente con la radice quadrata del diametro, mentre τ è indipendente dalle dimensioni della fibra.

Conduzione saltatoria nelle fibre nervose mieliniche

La presenza della guaina mielinica modifica sostanzialmente le proprietà elettriche passive di una fibra nervosa. La membrana della cellula di Schwann avvolta intorno al cilindrasse agisce infatti come una catena di resistenze e di capacità disposte in serie con R_m e C_m nella membrana assonica, cosicché la resistenza trasversale è considerevolmente aumentata (1 cm² di membrana mielinizzata ha una resistenza di ca. 150.000 Ω) e la capacità è ridotta (la stessa superficie presenta una capacità di ca. 0,0025 μF). D'altro canto, nei tratti di fibra non ricoperti dalla

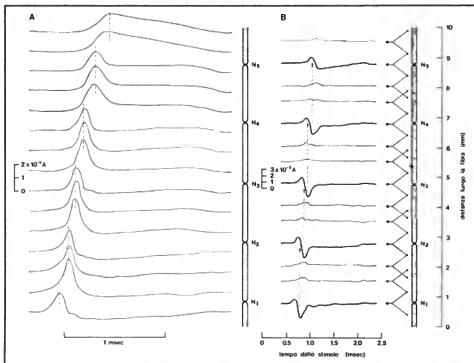



Fig. 22. *A*) Registrazioni delle correnti longitudinali extracellulari, durante il passaggio di un potenziale d'azione, ottenute direttamente col metodo illustrato in fig. 21. Ogni traccia oscillografica è riportata a fianco del punto della fibra nervosa dove si trovava il sepimento isolante al momento della registrazione. I picchi delle tracce ottenute dallo stesso internodo sono quasi sincroni tra loro (*linee verticali tratteggiate*); cambiando internodo si ha un brusco spostamento dei picchi. *B*) Correnti transmembranarie, ottenute dalla differenza tra le correnti longitudinali registrate tra due punti, distanti tra loro 0,75 mm, indicati a destra. Ogni freccia tratteggiata parte dal picco negativo del potenziale d'azione in un nodo di Ranvier (N_1, N_2, etc.) e raggiunge la fase di corrente uscente dalla membrana nel nodo successivo, allo scopo di illustrare il sincronismo tra questi due segnali.

Digitized by Google

cellula di Schwann (*i nodi di Ranvier*) in cui la membrana assonica è direttamente in contatto con la soluzione esterna, il flusso di corrente transmembranaria incontra solo le resistenze e le capacità della membrana assonica (R_m ca. 20 $\Omega \cdot$ cm e C_m ca. 3 $\mu F/cm^2$). Di conseguenza dobbiamo attenderci che il flusso delle correnti transmembranarie sia molto maggiore nei nodi di Ranvier che nei tratti internodali, e quindi i nodi di Ranvier saranno le sole regioni dove si verifica l'insorgenza del potenziale d'azione. In una fibra mielinica la conduzione, perciò, sarà un processo discontinuo, che interessa, uno dopo l'altro, esclusivamente i nodi di Ranvier; in ciò consiste la *conduzione saltatoria*.

La verifica sperimentale di queste considerazioni fu ottenuta mediante eleganti esperimenti condotti da ricercatori giapponesi che per primi, con grande abilità, svilupparono la tecnica di dissezionare una singola fibra nervosa per una certa lunghezza; questi lavori furono in seguito estesi da Huxley e Stämpfli nel 1949. Il principio su cui si basa il metodo è di tirare con un micromanipolatore la fibra isolata attraverso un foro del diametro di ca. 40 µm, ricavato in un sepimento isolante dello spessore di ca. 0,5 mm tra due pozzetti di Ringer, e di misurare la differenza di potenziale ai due lati del sepimento durante il passaggio del potenziale d'azione (fig. 21). Poiché la resistenza della soluzione che attornia la fibra nel foro è relativamente elevata, la corrente longitudinale che fluisce all'esterno della fibra tra due nodi di Ranvier successivi determinerà una d.d.p. non trascurabile (dell'ordine del mV) ai due lati del sepimento. Spostando la fibra lungo il foro si può eseguire una serie di misure del flusso di corrente longitudinale in punti diversi lungo la fibra. Si osserva così che in tutti i punti all'esterno di ogni internodo il flusso di corrente è approssimativamente lo stesso, sia in ampiezza che come decorso temporale, ma presenta un ritardo di ca. 0,1 msec rispetto al flusso di corrente che si misura dall'internodo precedente, e un pari anticipo rispetto a quello che si misura dall'internodo successivo (fig. 22).

Per determinare il flusso di corrente che attraversa la membrana assonica in punti diversi della fibra mielinica, coppie contigue di registrazioni possono essere sottratte l'una dall'altra; infatti la differenza tra le correnti longitudinali in due punti distinti è sempre dovuta a una corrente che entra nel cilindrasse o che ne esce attraverso la membrana assonica nel tratto intermedio.

Questo procedimento indica che in corrispondenza degli internodi vi è solo una debolissima fuga di corrente verso l'esterno, mentre in corrispondenza d'ogni nodo di Ranvier vi è dapprima un flusso di corrente verso l'esterno, seguito da un flusso di corrente verso l'interno, di ampiezza maggiore. Quest'ultimo è il potenziale d'azione che interessa il nodo di Ranvier considerato. Si noti che il potenziale d'azione, una volta raggiunto un nodo di Ranvier, funge da sorgente per il flusso di corrente uscente dall'internodo successivo (corrente elettrotonica del circuito locale) il quale a sua volta determina l'innesco, in questo nodo di Ranvier, di un nuovo potenziale d'azione; questo presenta un ritardo, rispetto al precedente, di ca. 0,1 msec.

La velocità di conduzione nelle fibre mieliniche è normalmente molto maggiore, a parità di diametro, di quella delle fibre amieliniche. La ragione è da ricercare nella notevole estensione delle correnti locali associate al potenziale d'azione nelle fibre mieliniche: essendo aumentata R_m, la costante di spazio è molto grande; inoltre il manicotto di mielina diminuisce C_m e quindi favorisce ulteriormente la conduzione riducendo la costante di tempo. La velocità di conduzione nelle fibre mieliniche è, grosso modo, proporzionale al loro diametro, e non, come nelle amieliniche, alla radice quadrata del diametro. Ciò implica che per diametri molto piccoli la velocità di conduzione nelle fibre amieliniche può superare quella delle mieliniche di pari diametro. Il diametro critico, al di sotto del quale la mielinizzazione non conferisce alcun vantaggio, è pari a ca. 1 µm, che effettivamente è quello delle più grosse fibre amieliniche e delle più piccole fibre mieliniche nei n. periferici dei mammiferi.

Oltre a essere più veloce, la conduzione saltatoria è anche più efficiente della conduzione che si ha nelle fibre amieliniche poiché l'entrata di ioni Na e l'uscita di ioni K, durante il potenziale d'azione, interessa solo una frazione ridotta della superficie totale della fibra mielinica: quindi, nel complesso, i processi metabolici necessari per restaurare le condizioni iniziali dopo il passaggio di un potenziale d'azione sono, nelle fibre mieliniche, meno intensi.

Classificazione delle fibre nervose

Lo studio istologico dei n., l'analisi elettrofisiologica dei potenziali d'azione composti in condizioni normali e dopo la degenerazione che consegue alla sezione delle radici spinali dorsali e ventrali e alla sezione dei n. periferici, unitamente al controllo delle deficienze neurologiche che si manifestano in queste condizioni, hanno permesso di catalogare le funzioni e le proprietà morfologiche e funzionali delle fibre nervose che li costituiscono.

Esistono, purtroppo, due diverse classificazioni e ciò ha ingenerato qualche confusione. Secondo la prima classificazione le fibre nervose sono suddivise in tre gruppi: A, B e C. Le fibre del gruppo A sono le caratteristiche fibre mieliniche dei n. spinali e sono ulteriormente suddivise in fibre del tipo α, β, γ e δ a seconda del loro diametro. Le fibre $A\alpha$ ed $A\gamma$ possono essere sensoriali o motrici mentre le fibre $A\beta$ ed $A\delta$ sono esclusivamente sensoriali. Le fibre del gruppo B sono anch'esse mieliniche e costituiscono le fibre pregangliari del sistema nervoso autonomo. Esse hanno un piccolo diametro e dal punto di vista elettrofisiologico si differenziano dalle fibre $A\delta$ per il fatto che presentano un potenziale postumo negativo. Le fibre amieliniche, che appartengono al gruppo C, sono molto sottili e presentano una velocità di conduzione molto bassa; la totalità delle fibre postgangliari del sistema nervoso autonomo e più della metà delle fibre sensoriali appartengono a questo gruppo.

I diametri, le velocità di conduzione e le funzioni delle diverse fibre nervose sono riportati nella tab. I.

Le fibre mieliniche di diametro maggiore ($A\alpha$), che innervano i muscoli scheletrici con funzione motoria e sensoriale propriocettiva, possono condurre potenziali d'azione a una velocità superiore ai 400 km/h, mentre le fibre amieliniche più sottili possono impiegare più di 1 sec per condurre un impulso dalla punta di un dito di una mano al gomito (3,6 km/h). Poiché ca. 2/3 delle fibre nervose periferiche appartengono al gruppo C, l'enorme quantità di informazione proveniente dalla superficie del corpo viene trasmessa al S.N.C. prevalentemente tramite fibre nervose molto sottili. Ciò va a discapito della velocità con cui questa informazione viene trasmessa, ma consente una grande economia di spazio: infatti, se tutte le fibre nervose fossero del tipo A, i n. periferici e il midollo spinale dovrebbero avere un diametro più di 10 volte superiore.

Quasi tutte le componenti descritte sono chiaramente riconoscibili nel potenziale d'azione composto, derivato da un punto sufficientemente lontano dal punto di stimolazione (fig. 23).

Oltre che per il diametro e la velocità di conduzione, le fibre nervose differiscono per la loro sensibilità all'ipossia, alla compressione e all'azione degli anestetici locali. Le fibre del gruppo C sono le più resistenti all'ipossia ed alla compressione, mentre sono le prime su cui agiscono le sostanze con azione anestetica locale; queste ultime,

Digitized by Google

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE FIBRE NERVOSE SECONDO ERLANGER, GASSER E GRUNDFEST

Gruppo	Diametro (micron)	Velocità di conduzione (m/sec)	Funzione
A α	13-20	70-120	Motoria per le fibre muscolari scheletriche; propriocettiva
A β	8-13	40-70	Tatto, pressione
A γ	4-8	15-40	Tatto, pressione; motoria per i fusi neuromuscolari
A δ	1-4	5-15	Sensibilità termica, dolore puntorio, pressione
B	1-3	3-14	Autonoma pregangliare
C	0,2-1	0,2-2	Autonoma postgangliare; dolore profondo, caldo (?), pressione (?), olfatto

applicate a un n. in dose opportuna, possono quindi abolire le sensazioni dolorose senza deprimere la conduzione nelle fibre A, lasciando perciò inalterata la motilità e le sensazioni di tatto e pressione. Le fibre del gruppo A, invece, sono in assoluto le più sensibili alla compressione e più sensibili delle fibre C all'ipossia. La compressione dei n. e dei vasi di un arto potrà perciò determinare la perdita della motilità e della sensibilità tattile e pressoria, lasciando tuttavia inalterata la sensibilità dolorifica; una condizione di questo tipo, che si verifica non infrequentemente durante un sonno profondo, associato eventualmente a intossicazione alcolica, in individui che abbiano dormito a lungo con un braccio sotto il corpo o sotto il capo, prende il nome di *sindrome del weekend*.

La classificazione delle fibre nervose secondo la tab. I è quella classica di Erlanger e Gasser, completata da Grundfest. Successive ricerche hanno dimostrato che le fibre sensoriali A possono essere distinte in due sottogruppi, mentre, applicando gli stessi criteri che consentono questa distinzione, le fibre Aβ ed Aγ appaiono omogenee tra di loro. Perciò nella classificazione delle fibre sensoriali si ricorre spesso a un secondo sistema che è riportato qui di seguito.

Gruppo Ia: fibre provenienti dalle terminazioni anulospirali dei fusi neuromuscolari; hanno un diametro di poco superiore ai 15 μm; appartengono al gruppo Aα della precedente classificazione.

Gruppo Ib: fibre provenienti dagli organi tendinei del Golgi; il loro diametro è circa uguale a quello del precedente gruppo Ia; corrispondono anch'esse al tipo Aα della precedente classificazione.

Gruppo II: fibre provenienti dalle terminazioni a fiorami dei fusi neuromuscolari e da recettori per la fine sensibilità tattile e pressoria della cute; hanno un diametro di poco inferiore ai 10 μm; corrispondono alle fibre Aβ ed Aγ sensoriali della precedente classificazione.

Gruppo III: fibre provenienti da recettori per la sensibilità tattile grossolana, termica e dolorifica (dolore puntorio); hanno un diametro di ca. 3 μm; corrispondono alle fibre Aδ della precedente classificazione.

Gruppo IV: fibre amieliniche provenienti da recettori per la sensibilità dolorifica (dolore profondo), nonché da recettori per la sensibilità tattile grossolana, sia superficiale che profonda; hanno un diametro massimo di 1 μm e corrispondono alle fibre C della precedente classificazione.

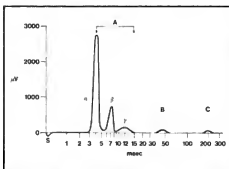
Fig. 23. Potenziale d'azione composto, in un n. sciatico di rana, derivato da più di 13 cm dal punto di stimolazione. Il tempo, espresso in msec, è riferito a una scala logaritmica. Sono riconoscibili tutte le componenti della classificazione di Erlanger e Gasser, tranne quella dovuta alle fibre Aδ. S) Artefatto di stimolazione. Per ulteriori spiegazioni, v. testo.

Processi energetici del nervo

Durante lo stato di riposo il consumo energetico delle fibre nervose serve per mantenere il potenziale di membrana sufficientemente negativo da garantire il loro stato di eccitabilità; a tal fine, poiché dalle fibre nervose esce continuamente K^+ e in esse entra continuamente Na^+, avviene consumo di ossigeno e produzione di anidride carbonica per rifornire dell'energia necessaria le *pompe ioniche* che nella membrana assonica espellono gli ioni Na e reintroducono gli ioni K nella misura necessaria per mantenere costante la loro concentrazione nell'assoplasma.

Il passaggio di ogni impulso nervoso determina l'entrata nell'assoplasma di una quantità supplementare di Na^+ e l'uscita di una quantità supplementare di K^+, ed è quindi necessario che dopo ogni impulso nervoso avvengano nelle fibre *processi di ristoro* intesi a ripristinare l'equilibrio ionico preesistente. Questi consistono, essenzialmente, in un'aumentata attività della pompa ionica di scambio Na^+/K^+; ciò comporta un'esaltazione del dispendio energetico a riposo delle fibre nervose. Deve essere sottolineato che il dispendio energetico delle fibre nervose, confrontato con quello degli altri tessuti, è molto ridotto: anche in condizioni di attività, ad es., esso è ca. 100.000 volte inferiore a quello delle fibre muscolari in contrazione e ciò spiega la relativa *inaffaticabilità* delle fibre nervose rispetto a quelle muscolari.

Poiché anche nelle fibre nervose tutti i processi metabolici mettono capo, in ultima analisi, a reazioni ossidative esotermiche, il dispendio energetico totale può essere misurato valutandone la produzione di calore. Questa misura, data l'esiguità del calore prodotto, anche se eseguita su interi n. costituiti da molte migliaia di fibre, richiede l'impiego di metodi termoelettrici estremamente sensibili.

Durante lo stato di riposo il calore prodotto è pari a

Digitized by Google

ca. $2 \cdot 10^{-5}$ cal per g di n. per sec. Durante l'attività la liberazione di calore avviene in due fasi distinte: la prima fase, detta *calore iniziale*, è di brevissima durata, coincide col passaggio del potenziale d'azione e comprende solo il 4% del calore totale liberato. La seconda fase è detta *calore ritardato*, rappresenta la maggior parte del calore totale, e si verifica lentamente, dopo il potenziale d'azione, in un periodo di qualche secondo. Il calore iniziale continua a essere prodotto anche in condizioni di ipossia ed è probabilmente espressione dell'energia che si libera negli scambi ionici e nelle modificazioni dell'organizzazione molecolare della membrana che determinano l'impulso nervoso; il calore ritardato, invece, è espressione delle reazioni chimiche ossidative che accompagnano i processi di ristoro delle fibre nervose: esso, infatti, scompare in assenza di ossigeno.

Si ritiene che anche le fibre nervose utilizzino, come fonte immediata di energia per mantenere le condizioni di riposo e durante l'attività, l'idrolisi dell'ATP e del creatinfosfato (CP). Per quanto riguarda le sostanze utilizzate per la resintesi di questi fosfati organici ad alta energia, si può dimostrare che in condizioni di riposo il n. utilizza il glicogeno ed il glicoso disponibile; non esistono prove, invece, che durante l'attività vi sia un aumentato consumo dei glicidi. Nelle fibre nervose è stata comunque dimostrata la presenza di tutti gli enzimi necessari per l'utilizzazione dei glicidi e dei lipidi, e in particolare gli enzimi del ciclo di Krebs. Il n. non possiede invece il corredo enzimatico per la sintesi proteica (v. *biochimica*); infatti, al fabbisogno proteico delle fibre nervose sopperisce interamente il flusso assonico che apporta fino alle terminazioni di ogni fibra le proteine sintetizzate nel soma neuronale ad opera dell'apparato ribosomale.

È opportuno ricordare che il bassissimo metabolismo caratteristico delle fibre nervose non trova riscontro in quanto avviene nel soma e nei dendriti delle cellule nervose, nelle quali, invece, il metabolismo, soprattutto durante l'attività, è elevatissimo ed estremamente dipendente dalla disponibilità di ossigeno e glicoso. Per questo i centri nervosi sono sensibilissimi sia all'ipossia che all'ipoglicemia.

Bibliografia

Aidley D. J., *The Physiology of Excitable Cells*, 1978, Cambridge Univ. Press, London.
Armstrong C. M., *Q. Rev. Biophys.*, 1975, **7**, 179.
Bernstein J., *Pfluegers Arch.*, 1902, **92**, 521.
Erlanger J., Gasser H. S., *Electrical Signs of Nervous Activity*, 1937, Univ. Pennsylvania Press, Philadelphia.
Grundfest H., *Modern Trends in Physiology and Biochemistry*, 1952, Appleton, New York.
Hodgkin A. L., Huxley A. F., *J. Physiol. (Lond.)*, 1952, **116**, 449; 473; 497.
Hodgkin A. L., Huxley A. F., *J. Physiol. (Lond.)*, 1952, **117**, 500.
Hodgkin A. L., Katz B., *J. Physiol. (Lond.)*, 1949, **108**, 37.
Huxley A. F., Stämpfli R., *J. Physiol. (Lond.)*, 1949, **108**, 315.
Keynes R. D., *J. Physiol. (Lond.)*, 1951, **114**, 119.
Kuffler S. W., Nicholls J. G., *From Neuron to Brain*, 1977, Sinauer Assoc., Sunderland.
Mountcastle V. B., *Trattato di fisiologia medica*, 1977, Piccin, Padova, p. 40.

VANNI TAGLIETTI

BIOCHIMICA

SOMMARIO

Generalità

I n. periferici assicurano la comunicazione tra il S.N.C. e le altre zone dell'organismo. Lungo il decorso dei n. periferici, oltre a un succedersi di segnali elettrici che si propagano dal S.N.C. o vi pervengono, ha luogo un importante movimento di molecole. Ne deriva che gli assoni rappresentano una via unica, non solo per la conduzione degli impulsi nervosi, ma anche per la circolazione e il movimento di macromolecole tra il S.N.C. e gli organi periferici.

La fibra nervosa non può mantenersi in uno stato di stabilità se non a condizione di spendere energia, anche durante il periodo di inattività.

In genere, tale energia viene fornita dalle reazioni di ossidazione, che servono al mantenimento della polarizzazione superficiale, indispensabile per la conduzione (v. BIOELETTRICITÀ; MEMBRANE BIOLOGICHE; NERVOSO SISTEMA; v. anche sopra: *fisiologia*) e nella fase di restaurazione che segue la propagazione di un impulso. Le reazioni ossidative, inoltre, sono necessarie anche ai meccanismi di sintesi macromolecolare, quali quelli a carico delle proteine, lipidi complessi, acidi nucleici, etc.

Nella presente trattazione, dopo aver passato in rassegna gli aspetti fondamentali della costituzione chimica del n., si esamineranno gli aspetti metabolici, e infine si tratterà della dinamica metabolica del flusso assonale.

Costituzione chimica

Introduzione

La costituzione chimica e la dotazione enzimatica del n. periferico non sono di facile delucidazione. A causa, infatti, delle sue piccole dimensioni, il n. costituisce spesso un materiale difficile da trattare per analisi precise. Inoltre, la maggior parte degli studi eseguiti sul n. è stata condotta su un materiale altamente eterogeneo, formato dall'assone, dalla mielina, dalle cellule di Schwann e da altre membrane limitrofe. Il problema è stato in parte risolto esaminando n. amielinici, benché essi non siano completamente privi di mielina e inoltre contengano cellule satelliti. Un altro approccio sperimentale può essere quello di studiare la sola mielina del n., ma, anche in questo caso, è ancora difficile ottenere mielina priva di porzioni assonali e di membrane assolemmatiche (Friede, 1966; Porcellati, 1970; Gould, 1981; Lajtha, 1981).

La maggior parte dei dati elencati si riferisce, pertanto, al n. nella sua interezza, comprendendo, quindi, non la sola fibra nervosa ma anche le strutture adiacenti.

Proteine

Le proteine sono presenti nel n. in proporzione di ca. il 35% del peso secco. Le principali proteine sono le globuline, presenti in diverse molecole individuali. Nelle membrane dei n. periferici, le proteine, quali componenti fondamentali di esse, si ritiene siano organizzate come descritto da Singer e Nicolson (1972), secondo il modello a mosaico fluido che offre una rappresentazione adeguata e dinamica dei suoi componenti molecolari.

Le proteine sono fondamentali per le funzioni assonali, come l'elettrogenesi (v. BIOELETTRICITÀ), la sintesi e la liberazione dei neurotrasmettitori (v. MEDIATORI CHIMICI). Esse vengono sintetizzate nei corpi cellulari e trasportate poi lungo l'assone ai siti nei quali debbono agire (v. sotto).

Una proteina molto studiata è la *proteina basica* della mielina, formata da 170 residui di aminoacidi e del p. m. di ca. 18.400. Essa forma con i lipidi della membrana mielinica legami ionici e associazioni apolari. La stabilità

Digitized by Google

e la specificità delle interazioni proteine-lipidi dipendono dalla struttura conformazionale delle proteine, dalla specie lipidica e dalle catene degli acidi grassi dei lipidi stessi. In alcuni casi la proteina basica della mielina può indurre la separazione di fase dei fosfolipidi acidi e neutri. La proteina basica della mielina sembra essere coinvolta nella patogenesi di alcune malattie neurologiche.

La risposta immunitaria alle proteine basiche è variabile. A volte una lieve variazione della loro struttura può alterare le risposte delle cellule T e influire sulla produzione di anticorpi.

Le proteine sono abbondantemente presenti nell'assoplasma, oltre che nelle varie membrane del n. L'assoplasma occupa, generalmente, ca. l'80-90% del volume del neurone, estendendosi dal corpo cellulare del neurone (centrale o periferico) alle terminazioni nervose. Le proteine principali del citoscheletro assonale sono oltre a varie altre, le *neurotubuline*, le proteine dei *neurofilamenti*, la *neuroactina*, una *miosina* specifica dell'assone.

Enzimi

Il n. contiene, essenzialmente, tutti i più importanti enzimi del metabolismo glicidico, lipidico, proteico e terminale (od ossidativo). La loro localizzazione a livello delle varie strutture del n. è ancora un dato molto controverso, anche a causa delle notevoli difficoltà tecniche; la maggior parte dei dati a disposizione proviene da esperimenti istologici e istochimici. Gli enzimi del n. servono alle reazioni biochimiche alle quali partecipano i costituenti fondamentali e tutte le sostanze attive del nervo.

Molti degli enzimi, quali le *lipasi*, le *fosfolipasi*, le *proteinasi*, le *fosforilasi*, e altri (Porcellati, 1970; Lajtha, 1981) svolgono funzioni degradative. Essi sono responsabili della degradazione di proteine, lipidi, glicidi; spesso presentano un gradiente di attività prossimo-distale (Porcellati, 1967). La fosforilasi interviene nel metabolismo di vari composti glicidici, quali glicogeno e vari saccaridi (v. GLICIDI).

Particolarmente importante è l'ATPasi (v. FOSFORILAZIONE), che interviene nel metabolismo di composti fosforilati ad alto contenuto energetico. La stabilità di struttura di questo enzima è dovuta alla presenza dei fosfolipidi (v.), in quanto si è notato che la loro assenza dal complesso enzimatico conduce all'inattività dell'enzima stesso.

Tutti gli enzimi del metabolismo ossidativo sono presenti nel N.: così, ad es., la citocromossidasi, i vari citocromi, la succinicodeidrogenasi, la malicodeidrogenasi, l'insieme degli enzimi della β-ossidazione degli acidi grassi, etc. Buona parte di essi è localizzata a livello dei mitocondri assonali e terminali.

Importante enzima che si trova nella matrice citoplasmatica dell'assone, o assoplasma, è la *colinacetiltransferasi* o *colinacetilasi* che controlla la sintesi dell'*acetilcolina* (v.) nei n. motori. L'enzima catalizza la suddetta sintesi partendo dalla *colina* e dall'acetilcoenzima A (*acetil-CoA*), forma attivata del radicale acetilico. Pertanto, la sintesi necessita di un accoppiamento col metabolismo energetico. Probabilmente, la colina, necessaria alla sintesi dell'acetilcolina, proviene dai fosfolipidi (v.), ma il meccanismo preciso del suo rilascio dalla fosfatidilcolina (v. LECITINE) non è ancora noto.

Il n. possiede gli enzimi che sintetizzano i lipidi neutri, il colesterolo e i fosfolipidi, dai loro vari precursori (Porcellati, 1967; 1970). Essi sono, principalmente, la *colinachinasi*, la *colinafosfotransferasi*, la *glicerofosfatoaciltransferasi* e la *colinafosfatocitidililtransferasi*. Analoghi enzimi sono presenti per la sintesi di altre classi fosfolipidiche, quali la fosfatidiletanolamina, la fosfatidilserina, etc. Anche il sistema enzimatico che sintetizza gli acidi grassi è presente nel n.

Enzima molto importante del n. è l'*acetilcolinesterasi*, che scinde l'acetilcolina (v.) in colina e acetato. Il suo ruolo è fondamentale, in quanto l'enzima provvede con enorme velocità all'idrolisi, e quindi alla rimozione dai terminali nervosi della eccessiva quantità di acetilcolina che potrebbe notevolmente impedire il passaggio dello stimolo nervoso e condurre quindi a paralisi motoria. Il quantitativo di acetilcolinesterasi si misura in base alla quantità di acetilcolina idrolizzata per grammo di tessuto fresco e per h. Nella buona parte dei n. essa è compresa tra 5 e 50 mg/h/g. L'enzima è presente in tutti i tessuti conduttori, compresi i n. sensitivi; è localizzato nelle membrane del n. (Boell e Nachmanson, 1940), mentre la colinacetilasi, che sintetizza l'acetilcolina (v. sopra), è localizzata nell'assoplasma (v. anche: COLINESTERASI).

Lipidi

I lipidi, e in particolare i fosfolipidi, svolgono un ruolo importante per la fluidità delle membrane del n. Correlata al concetto di fluidità è poi l'applicazione della teoria termodinamica di Prigogine (1975) e della sua scuola, riguardante, in particolare, i fenomeni di eccitazione. In sintesi, un sistema in equilibrio instabile, che subisce improvvise transizioni, modifica costantemente le proprietà molecolari delle membrane.

Poiché i lipidi svolgono un ruolo di grande importanza nella struttura del n., e poiché quest'ultimo è fondamentalmente distinguibile in una parte mielinica e in una assonale-sinaptica, è significativo il fatto che, tra i lipidi, i *cerebrosidi* (v. LIPIDI) sono costituenti tipici della *mielina*, mentre i *gangliosidi* (v. LIPIDI) sono tipici delle membrane assonali, e in particolare di quelle *sinaptiche* (v. SINAPSI). I *fosfolipidi* (v. FOSFOLIPIDI; SFINGOLIPIDI) sono distribuiti sia in una struttura che nell'altra, ma la fosfatidilcolina, la fosfatidiletanolamina e il fosfatidilinositolo predominano nelle membrane assonali e sinaptiche, mentre la fosfatidilserina, la sfingomielina ed i plasmalogeni sono più abbondanti nella mielina.

Gli *acidi grassi* distribuiti nelle varie classi di lipidi sono differenti nelle diverse membrane e, inoltre, la mielina contiene più acidi grassi saturi rispetto alle altre strutture nervose. Chapman (1975) ha indicato che le variazioni nelle composizioni lipidiche di varie membrane biologiche significano un aspetto funzionale delle differenti classi di lipidi. Pertanto, la struttura compatta, a basso contenuto di colesterolo, della membrana mielinica favorisce l'isolamento e permette il controllo stretto della permeabilità. La presenza in talune catene terminali di gruppi glicidici dei gangliosidi, che predominano nelle strutture sinaptiche, può essere importante per il riconoscimento interneuronale.

I valori dei *lipidi* e *fosfolipidi* totali del n. nell'animale adulto sono stati riportati da vari AA. (Porcellati, 1970). La tab. II riporta alcuni dati relativi al n. sciatico di coniglio, insieme al contenuto di colesterolo, gangliosidi e residuo non-lipidico (Yates e Thompson, 1978). I valori relativi ai vari n. non presentano differenze notevoli. Il contenuto lipidico totale nei vari n. oscilla tra 150 e 220 mg/g di tessuto fresco, e quello dei fosfolipidi totali tra 40 e 80. I n. amielinici, o poco mielinizzati, come quelli di aragosta, granchio, e i n. splenico e vago, contengono ca. 1/6 dei lipidi totali e dei fosfolipidi del n. mielinizzato. Il n. sciatico umano contiene ca. 150 mg/g di lipidi totali e 40-45 mg/g di fosfolipidi totali.

Il *colesterolo* è presente in grandi quantità nei n. Quelli

Digitized by Google

TAB. II. CONCENTRAZIONE DI ALCUNI COSTITUENTI CHIMICI NEL NERVO SCIATICO DI CONIGLIO

Costituente	Concentrazione (mg/g tessuto fresco)
Lipidi totali	179,0 ± 19,0
Residuo non-lipidico	93,3 ± 7,1
H_2O	728,0 ± 24,1
Gangliosidi *	91,3 ± 8,6
Fosfolipidi	53,3 ± 0,3
Colesterolo	28,5 ± 1,0

* I dati dei gangliosidi sono espressi in μg di ac. sialico per g di nervo.

mielinizzati contengono una concentrazione notevolmente maggiore di colesterolo (in media 15-40 mg/g di tessuto fresco) rispetto ai n. amielinici (3-8 mg/g). Ciò è, ovviamente, in rapporto con l'abbondanza di colesterolo che si trova nella guaina mielinica periferica.

Il contenuto dei singoli fosfolipidi nel n. è stato studiato da vari AA. (tra i tanti, Berry e coll., 1965; Porcellati e Mastrantonio, 1964; Klein e Mandel, 1976). La tab. III offre un esempio di distribuzione nei n. di alcune specie animali.

I *gangliosidi* (v. LIPIDI) sono stati determinati nei n. in tempi relativamente recenti per difficoltà tecniche (Ledeen e Yu, 1976). Gangliosidi sono stati trovati nel n. sciatico umano (McMillan e Wherrett, 1969), nel n. femorale umano (Svennerholm *et al.*, 1972), nel n. sciatico del coniglio (Yates e Wherrett, 1974) e nel n. sciatico del ratto (Klein e Mandel, 1976). Le quantità vanno da un minimo di 40 a un massimo di 80 μg di ac. sialico per grammo di tessuto fresco.

Glicidi

I *glicidi* sono scarsamente rappresentati nel n. Il *glicogeno* è contenuto per il valore di ca. 0,1 ÷ 0,2% in peso secco; gli altri glicidi uniti insieme, per ca. il 2%. Il substrato fondamentale per la generazione di energia nell'assone è il *glicoso* che viene metabolizzato tramite la glicolisi (v. GLICIDI). L'*ac. lattico*, prodotto ultimo della glicolisi, è contenuto nel n. per il valore di ca. 0,3% in peso secco. I nodi di Ranvier, lungo i n., posseggono un fabbisogno particolarmente elevato di energia, che ricavano dalla glicolisi.

Ioni inorganici

L'attività elettrica delle membrane nervose dipende dall'alto livello interno del potassio e dal basso livello del sodio, mantenuti dalla pompa del sodio e da drastiche variazioni della permeabilità di membrana che determinano l'apertura e la chiusura dei canali per il *sodio* e per il *potassio* (v. BIOELETTRICITÀ). Queste vie ioniche sono molto selettive e risultano formate da molecole proteiche che attraversano il doppio strato fosfolipidico impermeabile agli ioni (v. MEMBRANE BIOLOGICHE).

Le concentrazioni nel n. degli ioni inorganici più importanti, quali potassio, sodio e cloro, sono riportate sopra (v. *fisiologia*; v. anche: BIOELETTRICITÀ).

Altri componenti

L'*acetilcolina* (v.) è presente nei n. *colinergici* e in tutte le sinapsi colinergiche. È un classico neurotrasmettitore, contenuto nei n. in quantità variabili a seconda del tipo di n. Nell'uomo, il n. sciatico ne contiene ca. 1 μg/g, mentre nel gatto ne contiene 4-6 μg/g. Le fibre motrici contengono quantità molto più elevate di acetilcolina di quelle sensitive.

L'*adrenalina* (v.) e la *noradrenalina* (v.) sono contenute nelle fibre *adrenergiche*, quali sostanze d'azione nelle fibre ortosimpatiche postgangliari in genere: nel n. è presente, in media, un quantitativo pari a 30-100 μg/g di adrenalina. Anche l'*istamina* (v.) è presente nel n. in concentrazioni molto variabili.

Gli aminoacidi sono componenti azotati molto importanti, che, allo stato libero, sono presenti in notevoli con-

TAB. III. COMPOSIZIONE FOSFOLIPIDICA DEL NERVO PERIFERICO

(da Porcellati, 1970)

Fosfolipide	Origine						
	Granchio	Aragosta	Vacca (splenico)	Coniglio (sciatico)	Pecora (sciatico)	Scimmia (sciatico)	Gallina (sciatico)
Fosfatidilcolina	30,6	25,9	32,5	13,1	10,0	13,0	14,6
Colina plasmalogeno	1,1	1,6	—	—	—	—	—
Fosfatidiletanolamina	7,1	5,1	5,0	5,4	3,8	3,9	4,1
Etanolamina plasmalogeno	14,4	14,8	11,9	24,8	22,1	26,9	30,3
Fosfatidilinositolo	2,8	0,6	3,6	1,1	3,0	—	—
Fosfatidilserina	5,4	5,6	10,7	11,8	14,8	16,1	11,3
Sfingomielina	11,0	12,8	14,2	19,7	25,5	30,2	22,1
Ac. fosfatidico	3,1	3,3	0,5	1,3	2,2	0,2	1,3

I dati sono espressi in % del fosforo fosfolipidico totale

TAB. IV. AMINOACIDI LIBERI DEL NERVO SCIATICO DI GALLINA

Aminoacido	Concentrazione (μg N-NH_2/g)
Ac. aspartico	15,7
Ac. glutammico	23,6
Glutammina	13,8
Ac. γ-aminobutirrico	2,1
Alanina	6,1
Taurina	7,3
Serina	4,8
Glicina	7,8
Valina	2,1
Leucina	1,9
Tirosina	tracce
Treonina	2,8

Digitized by Google

centrazioni nel n. (Porcellati e Thompson, 1957; Porcellati, 1970). La tab. IV riporta un elenco dei principali aminoacidi insieme alle loro concentrazioni. L'ac. glutammico (v. GLUTAMMICO ACIDO), la glutammina (v.), l'ac. aspartico (v. ASPARTICO ACIDO) e l'ac. γ-aminobutirrico (v. γ-AMINOBUTIRRICO ACIDO), sono gli aminoacidi più importanti dal punto di vista quantitativo. Anche la taurina (v.) è un aminocomposto presente in notevoli concentrazioni sia nei n. di vertebrati che in quelli di invertebrati. L'ac. acetilaspartico (v. ASPARTICO ACIDO) e alcuni peptidi, dalle funzioni finora sconosciute, sono anch'essi presenti nel n.

Metabolismo

Ciascun n. è formato da numerose fibre nervose che costituiscono un'estensione eccezionalmente lunga del corpo cellulare del neurone. Tuttavia, il citoplasma assonale è distinto dal citoplasma del corpo cellulare principalmente in quanto i componenti essenziali del meccanismo di sintesi delle macromolecole, e cioè i poliribosomi, il reticolo endoplasmatico rugoso e l'apparato del Golgi, non sono presenti nell'assone.

Le macromolecole, quali le proteine, le lipoproteine (v.), le glicoproteine (v.) e i lipidi in genere, devono pertanto pervenire all'assone, o dalle cellule satelliti e glia, o dalla migrazione dal corpo cellulare (*flusso assonale*). È stato ormai notato, con quasi certezza, nei n. periferici che il trasferimento intercellulare di macromolecole dalle cellule di Schwann all'assone esiste, sebbene esso non fornisca una sufficiente quantità di materiale assonale nei n. periferici. Si è infatti osservato che le cellule satelliti possono sintetizzare materiale proteico o lipidico e trasferirlo alla mielina e quindi all'assone (Droz e coll., 1979; Brunetti e coll., 1981). Tale processo è però limitato, per cui la maggior parte delle macromolecole assonali sono sintetizzate nel corpo cellulare e quindi avviate lungo l'assone.

Una sintesi locale di proteine e lipidi è stata postulata, ma essa è principalmente dovuta alle cellule satelliti e di Schwann. I meccanismi preposti alla biosintesi delle proteine e dei lipidi sono gli stessi di quelli riportati in altri tessuti (v. FOSFOLIPIDI; LIPIDI; PROTEINE). Per ora non si conosce con sicurezza se gli assoni isolati siano in grado di attuare *ex novo* la loro sintesi proteica e lipidica. Porcellati e Mastrantonio (1964) hanno dimostrato nel n. sciatico di gallina che la sintesi fosfolipidica è più elevata nell'ac. fosfatidico e decresce nel seguente ordine: fosfatidilinositolo, fosfatidilcolina, fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina (tab. V).

Da quanto detto è chiaro che il principale sistema di sintesi di componenti assonali è costituito dal *flusso assonale*.

Il catabolismo è molto efficiente nel n. Sia le proteine

TAB. V. SINTESI DI FOSFOLIPIDI DA [³²P] ORTOFOSFATO IN VITRO NEL NERVO SCIATICO DI GALLINA
(da Porcellati e Mastrantonio, 1964)

Fosfolipide	Attività specifica (disintegrazioni per minuto/μg P)
Fosfatidilcolina	621 ± 26
Fosfatidiletanolamina	48 ± 4
Fosfatidilserina	59 ± 3
Fosfatidilinositolo	2221 ± 165
Ac. fosfatidico	4150 ± 213
Cardiolipina	175 ± 16

sia i lipidi sono attivamente degradati nel n. da enzimi specifici, quali le *proteinasi* e le *lipasi.* La degradazione delle proteine a pH acido avviene preferibilmente a livello delle membrane assonali, mentre quella a pH neutro ha luogo anche nella mielina. Le proteinasi relative prendono il nome, rispettivamente, di *proteinasi acide* e *proteinasi neutre* (Porcellati, 1967).

Flusso assonale

Abbiamo detto in precedenza che la maggior parte delle macromolecole e molecole assonali sono sintetizzate nel corpo cellulare del neurone, indi avviate lungo l'assone e distribuite nelle sedi funzionali. Sia le proteine, sia i lipidi, glicoproteine e acidi nucleici subiscono questo flusso, detto *flusso assonale* o *assoplasmatico.*

L'esistenza di un trasporto, o flusso, assonale *normogrado* od *ortogrado* è stata dimostrata grazie all'uso degli isotopi radioattivi atti a marcare le macromolecole di sintesi recente, dell'autoradiografia ad altissima risoluzione, che permette di localizzare le macromolecole neosintetizzate nell'interno dell'assone, e di metodologie biochimiche che permettono di identificare le macromolecole trasportate per via assonale. Quali traccianti radioattivi sono stati usati la *lisina* o la *leucina* per il trasporto delle proteine, il *fucosio* per quello delle glicoproteine e dei complessi macromolecolari glicidici, il *glicerolo*, la *colina* e l'*etanolamina* per il trasporto dei fosfolipidi, la *glicosamina* per il flusso dei gangliosidi. Oltre al trasporto ortogrado, è stato anche dimostrato un trasporto assonale *retrogrado* di molecole dalle terminazioni nervose ai corpi cellulari. In tal modo, gli assoni del n. periferico costituiscono le vie di un traffico molecolare bidirezionale.

I componenti principali che svolgono un loro ruolo nel trasporto assonale sono tre: 1) l'assoplasma; 2) i mitocondri dell'assone; 3) il reticolo endoplasmatico liscio, detto anche *reticolo assoplasmatico.* Notevoli contributi su questo aspetto sono stati dati da Cuènod, 1972; Ochs, 1975; Droz e coll., 1979; Schwartz, 1979.

Gli elementi che compongono il citoscheletro dell'assoplasma, quali neurofilamenti, microtubuli e microfilamenti, sono inseriti nella matrice assoplasmatica contenente proteine ed enzimi solubili. Le componenti principali del citoscheletro assonale, *tubuline,* proteine dei *neurofilamenti* e sostanze tipo *actina* e *miosina* sono trasportate a bassa velocità (1-4 mm al giorno). Quindi l'assoplasma assicura il trasporto lento assonale delle proteine solubili e delle componenti citoscheletriche.

I mitocondri assonali sono sparsi lungo la fibra nervosa. Essi sono animati da rapidi movimenti pendolari in un senso e nell'altro, come si è potuto dimostrare con la cinematografia *in vivo* degli assoni. A parte queste oscillazioni distrettuali, i mitocondri subiscono anche un netto e lento spostamento lungo l'assone, provvedendo, pertanto, al trasporto di lipidi e proteine intrinseche.

Il reticolo endoplasmatico liscio costituisce un sistema dinamico di condotti intrassonali che corrono paralleli all'asse longitudinale dell'assone. Esso contiene la più elevata concentrazione di radioattività relativa al trasporto assonale rapido di proteine, glicoproteine e fosfolipidi marcati (Droz e coll., 1979; Brunetti e coll., 1981). Tale trasporto rapido (200-400 mm al giorno) trasferisce i costituenti di membrana, quali: fosfolipidi, glicolipidi, glicoproteine della superficie cellulare, enzimi di membrana, lipoproteine. Questi costituenti vengono trasferiti all'assolemma lungo tutto il corso delle fibre nervose, o sono inviati alle terminazioni nervose, nelle quali vengono incorporati nelle membrane plasmatiche presinaptiche e nelle vescicole sinaptiche (v. SINAPSI). Il reticolo endo-

Digitized by Google

plasmatico liscio svolge il ruolo di veicolo per i composti legati alla membrana sia in direzione ortograda che in direzione retrograda.

Il trasporto assonale, in genere, non è un processo di diffusione, persiste nei segmenti nervosi dopo la separazione dai corpi cellulari e, almeno quello rapido, è dipendente da energia. La velocità del trasporto assonale è in rapporto diretto con la temperatura, e la sua selettività è assoluta: cioè, le proteine solubili e gli elementi del citoscheletro sono trasportati a basse velocità in direzione normograda, mentre i costituenti di membrana e le proteine e lipidi a essi legati sono convogliati a velocità rapida sia in direzione ortograda che retrograda.

Secondo Lasek e Hoffman (1976), il meccanismo alla base del trasporto assonale risiederebbe nel lavoro di determinate proteine contrattili assoniche. L'*actina* sarebbe ancorata all'assolemma mentre la *miosina* sarebbe legata ai neurofilamenti. L'interazione molecolare ripetitiva fra actina e miosina, regolata dalla concentrazione intrassonale del Ca^{2+}, potrebbe produrre forze propellenti per i componenti assonici.

Come si è detto, il trasporto assonale rapido assicura la convezione dei componenti di membrana destinati a rinnovare l'assolemma e le terminazioni sinaptiche. Tuttavia, la maggior parte del materiale trasportato per via assonale è fornito dal flusso assoplasmatico lento che rinnova i costituenti dell'assoplasma. Nei mammiferi in via di sviluppo l'allungamento degli assoni e l'aumento del diametro assonale richiedono un apporto supplementare di materiale trasportato. Nell'animale giovane, e quindi anche nell'uomo, la quantità di proteine sintetizzata nei corpi cellulari e trasportata lungo gli assoni aumenta, e pertanto la velocità del flusso lento risulta essere da 2 a 3 volte superiore.

Durante il trasporto assonale rapido, varie macromolecole vengono cedute all'assolemma per tutta la lunghezza delle fibre, mentre altre vengono destinate alla parte terminale dell'assone e quindi alle strutture sinaptiche. Non è ancora chiaro se durante il trasporto assonale dei n. periferici i lipidi e le proteine siano trasferiti integralmente, e senza previa scissione e resintesi, dagli assoni alle cellule di Schwann, e quindi alla mielina. Sembra chiarito, comunque, che i derivati dalla scissione delle macromolecole proteiche possono essere riutilizzati dalle cellule di Schwann adiacenti (Droz e coll., 1979). I fosfolipidi sono invece trasferiti integralmente dall'assone agli strati interni della mielina (Brunetti e coll., 1981); inoltre la colina, liberata nell'assone dalla fosfatidilcolina (v. FOSFOLIPIDI), è captata dalle cellule di Schwann e reincorporata nei fosfolipidi mielinici di recente formazione (Brunetti e coll., 1981).

Nel caso del trasferimento assone-cellule di Schwann-mielina, le incisure di Schmidt-Lanterman hanno un ruolo importante facilitando il passaggio di tali molecole. Lo scambio di molecole e macromolecole tra assone e mielina e l'erogazione di precursori idrosolubili, quale, ad es., la colina, alle cellule di Schwann mielinizzanti contribuiscono alla *funzione trofica* esercitata dal neurone sulla propria guaina mielinica.

La gran parte delle molecole trasportate per via assonale sono metabolizzate e degradate entro il proprio territorio neuronale; un piccolo numero viene trasferito anche agli elementi postsinaptici. Questo trasferimento transinaptico di molecole, macromolecole o prodotti catabolici influenza la differenziazione delle cellule a livello dei muscoli. La scissione dei complessi macromolecolari consente la riutilizzazione delle piccole molecole. Le molecole trasportate per via retrograda, sia quelle rimosse dalle terminazioni assonali presinaptiche che quelle liberate dalle cellule postsinaptiche, esercitano una grande influenza sull'attività metabolica dei corpi cellulari.

Da quanto detto deriva una straordinaria e affascinante dinamica metabolica che pone in continuo, intenso ed ordinato contatto l'assone, il suo corpo cellulare, le cellule satelliti e la guaina mielinica adiacente.

È interessante, a questo punto, dare alcuni cenni della *biochimica patologica* del flusso.

Le alterazioni del trasporto assonale hanno un ruolo nello sviluppo delle *neuropatie periferiche* (v. NEVRITI). Studi eseguiti con vari agenti tossici indicano che la sintesi proteica del tessuto nervoso diminuisce, che il flusso assoplasmatico lento rimane inalterato, che il trasporto assonale rapido rallenta e che pertanto l'utilizzazione del materiale trasportato tramite l'assone risulta diminuita.

La dinamica del flusso consente all'assone di preservare l'integrità delle connessioni neuronali e di favorire la loro plasticità. Gli scambi intercellulari di molecole specifiche tra assoni e cellule di Schwann contribuiscono al metabolismo della mielina.

Vari meccanismi assicurano il controllo del traffico molecolare nelle fibre dei n. periferici, e cioè: *a*) la regolazione della sintesi delle macromolecole nei corpi cellulari; *b*) la circolazione di macromolecole in entrambe le direzioni; *c*) il raggiungimento di un equilibrio tra l'afflusso e l'efflusso molecolare. Quando questo meccanismo regolatore viene a mancare, l'equilibrio stesso assonale si altera e il difetto può contribuire all'insorgere di neuropatie. V. anche: BIOELETTRICITÀ; ELETTROFISIOLOGIA; MEMBRANE BIOLOGICHE.

Bibliografia

Berry J. F., Cevallos W. H., Wade R. R. jr., *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 1965, **42**, 492.
Boell D. J., Nachmanson D., *Science*, 1940, **92**, 513.
Brunetti M., Di Giamberardino L. *et al.*, *Brain Res.*, 1981, **213**, 580.
Chapman D., in Weissman G., Claiborne R. eds., *Cell Membranes, Biochemistry, Cell Biology and Pathology*, 1975, H. P. Publ., New York, p. 13.
Cuénod M., *Int. J. Neurosci.*, 1972, **4**, 77.
Droz B., Koenig H. *et al.*, *Prog. Brain Res.*, 1979, **49**, 23.
Friede R. L., *Topographic Brain Chemistry*, 1966, Academic Press, New York.
Gould R. M., in Lajtha A., *Handbook of Neurochemistry*, **1**, 1981, Plenum, New York.
Lajtha A. ed., *Handbook of Neurochemistry*, 1981, Plenum, New York.
Lasek R. J., Hoffman P. N., in Goldman R. *et al.* eds., *Cell Mobility*, 1976, Cold Spring Harbor, New York, p. 1021.
Ledeen R. W., Yu R. K., in Witting L. A. ed., *Glycolipid Methodology*, III, 1976, Amer. Oil Chem. Soc., Champaigne, p. 187.
Klein F., Mandel P., *Lipids*, 1976, **11**, 506.
McMillan U. H., Wherrett J. R., *J. Neurochem.*, 1969, **16**, 1621.
Ochs S., in Tower D. B. ed., *The Nervous System*, **1**, 1975, Raven, New York, p. 137.
Porcellati G., in Peeters H. ed., *Protides of the Biological Fluids*, vol. 13, 1966, Elsevier, Amsterdam, p. 115.
Porcellati G., *Prog. Biochem. Pharmacol.*, 1967, **3**, 49.
Porcellati G., in Lajtha A. ed., *Handbook of Neurochemistry*, **II**, 1970, Plenum, New York.
Porcellati G., Mastrantonio M. A., *Ital. J. Biochem.*, 1964, **13**, 332.
Porcellati G., Thompson R. H. S., *J. Neurochem.*, 1957, **1**, 340.
Prigogine I., Lefever R., in Nicolis G., Lefever R. eds., *Membranes, Dissipative Structure and Evolution*, 1975, Wiley, New York, p. 1.
Schwartz J. H., *Ann. Rev. Neurosci.*, 1979, **2**, 476.
Singer S. J., Nicolson G. L., *Science*, 1972, **175**, 720.
Svennerholm L., Bruce A. *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1972, **280**, 626.
Yates A. J., Thompson D. K., *J. Neurochem.*, 1978, **30**, 1649.
Yates A. J., Wherrett J. R., *J. Neurochem.*, 1974, **23**, 993.

GIUSEPPE PORCELLATI

Digitized by Google

SEMEIOTICA

SOMMARIO

Introduzione

Le lesioni dei n. periferici comportano un complesso di disturbi soggettivi e oggettivi che possono essere di notevole valore diagnostico, anche se non è sempre facile compito decidere se una lesione anatomica sia irreversibile o meno; questo è il quesito che assilla il medico, soprattutto il chirurgo, che deve decidere, nel caso di lesione di continuo di n., l'indicazione all'intervento e scegliere la tecnica più appropriata. Per brevità si considereranno, in questa sede, i dati generici di semeiotica più importanti e utili nella pratica, rinviando per una trattazione più approfondita alle voci corrispondenti ai singoli n.

Disturbi della motilità

Nelle lesioni dei n. spinali, a conduzione mista, il deficit motorio rappresenta il disturbo più importante; tuttavia non sempre sono facili il rilievo e un'adeguata valutazione semeiotica del disturbo. Nelle figg. 24 e 25 è illustrata l'innervazione radicolare e tronculare dell'arto superiore e dell'arto inferiore. Alterazioni della funzione del muscolo, indipendenti dalla lesione del n., possono a volte trarre in inganno, come pure le alterazioni del tono del muscolo. Soprattutto l'accertare difetti motori, specie se limitati, può essere particolarmente difficile; si aggiunga poi che, in alcuni casi, manca la possibilità di far eseguire movimenti adatti a svelare piccole insufficienze, come nei bambini o in alcune persone che non riescono a compiere movimenti delicati anche in condizioni normali (ad es., movimenti separati dell'alluce). Ma la causa più frequente di errore e di incertezze è costituita dal fatto che molti movimenti dipendono da più n., così che sono possibili efficaci supplenze; né va trascurata l'importanza che ha la funzione degli antagonisti nel mettere in evidenza il deficit motorio di alcuni gruppi muscolari e in alcuni casi di simularli (la flessione delle dita della mano può essere compromessa nella paralisi del radiale per la limitazione dell'estensione dei meta-

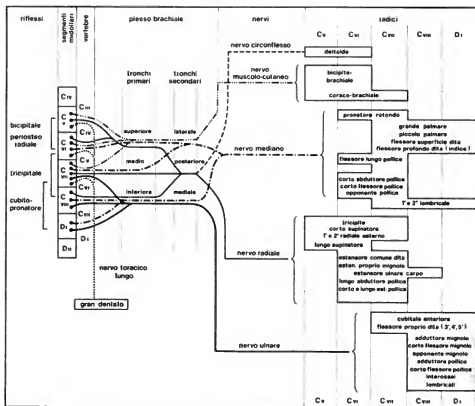



Fig. 24. Innervazione dei muscoli dell'arto superiore. (*Da Sacchi, ridisegnata*).

Digitized by Google

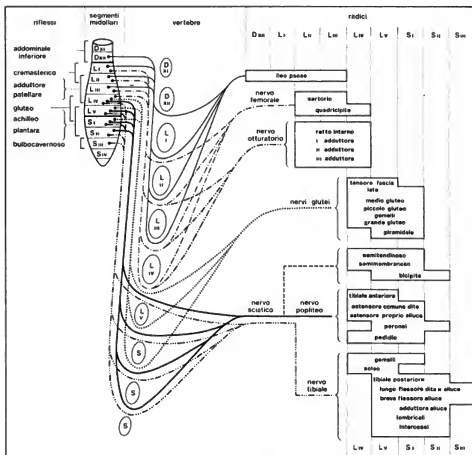



Fig. 25. Innervazione dei muscoli dell'arto inferiore. (*Da Sacchi, ridisegnata*).

carpi, che è indispensabile perché la flessione delle dita sia valida e facile). Tra gli artifici semeiologici utili a evitare le supplenze vanno ricordati: per il *n. muscolocutaneo*: la flessione dell'avambraccio, per compenso del lungo supinatore, è meno efficace se la mano è supina; per il *n. mediano*: la flessione delle falangi distali non può essere secondaria a quella delle falangi basali, se si fan flettere le dita a palmi affrontati e a dita incrociate; per il *n. ulnare*: onde evitare che i muscoli flessori delle dita collaborino all'abduzione e gli estensori all'adduzione si deve praticare la prova ab-adduzione, mentre la mano è appoggiata a piatto su un piano resistente.

Ha inoltre notevole importanza l'osservare se si profilano o no, durante i tentativi di movimento, la contrazione del muscolo e la tensione dei tendini.

Va poi ricordato che nelle nevriti (v.) raramente il disturbo motorio è limitato a un solo n.; il più delle volte interessa in modo diverso più n. contemporaneamente, sia dello stesso arto che di più arti.

Le forme motorie pure nelle lesioni delle radici sono rare; in genere, e soprattutto nelle forme tumorali, i disturbi motori, per lo più di tipo paretico, si accompagnano a quelli della sensibilità e più spesso si istituiscono dopo questi.

Alla deficienza motoria si associa l'ipo- o l'atonia muscolare. Oltre a essere paretici o paralitici e ipotonici, i muscoli presentano precocemente i segni dell'atrofia (o dell'ipotrofia); anzi il disturbo trofico salta all'occhio già all'ispezione, così che certe diagnosi possono essere fatte alla prima occhiata. Va in genere notato che le lesioni dirette localizzate (da traumi, tumori) determinano atrofie più evidenti e notevoli di quelle prodotte dalle nevriti. Il grado di atrofia non ha valore prognostico, nel senso che il muscolo notevolmente ridotto di volume può riacquistare la propria capacità funzionale e il primitivo volume, purché, tuttavia, lo stato di atrofia (e di denervazione) non sia durato troppo a lungo, non più di 18-24 mesi, dopo i quali, fatti di neoproduzione connettivale nella compagine del muscolo ne alterano profondamente la struttura anatomica e le capacità funzionali. Le

Fig. 26. Anestesia da lesione totale del n. ulnare. La linea continua delimita l'area di anestesia tattile; i punti, l'area di anestesia dolorifica. (*Osservazione Miserocchi*).

Fig. 27. Anidrosi in territorio ulnare anestetico, resa evidente mediante la prova della sudorazione (metodo di Minor). (*Osservazione Miserocchi*).

alterazioni trofiche muscolari possono portare a retrazioni che limitano sempre più i movimenti articolari, dando luogo ad atteggiamenti fissi, a volte caratteristici, ad es., gli atteggiamenti determinati dalle paralisi e dall'azione degli antagonisti di alcuni muscoli (artiglio ulnare; piede cadente nelle lesioni dello sciatico popliteo esterno, etc.).

Quanto alle fibrillazioni e alle fascicolazioni, talora presenti nelle lesioni dei n., si vedano le voci: FASCICOLAZIONE (VI, 897) ed ELETTROMIOGRAFIA (V. 1053).

V. BRACHIALE PLESSO (III, 161); CERVICALE PLESSO (III, 1904); LOMBOSACRALE PLESSO (VIII, 2351).

Disturbi del tono muscolare

La valutazione del tono muscolare è assai importante nelle malattie del n. L'ipotonia è un dato semeiologico caratteristico a carico dei muscoli affetti da deficit motorio, sebbene sia difficile stabilire una proporzionalità tra paresi e ipotonia; va considerato anche il valore del disturbo nella trasmissione degli impulsi afferenti in lesioni dei n. misti. L'ipertonia, oltre che manifestarsi nei muscoli antagonisti a quelli deficitari (rilievo, questo, che può assumere una certa importanza semeiotica nelle sindromi irritative motorie o sensitive, soprattutto algiche), può rappresentare il primo sintomo di condizioni morbose che evolvono in spasmo, dopo un periodo di paresi o paralisi (ad es., spasmo dei muscoli innervati dal facciale).

Disturbi dei riflessi

Naturalmente nelle lesioni periferiche, sono alterati i riflessi, che possono venir interrotti sia sulla via afferente (di senso) sia su quella efferente (di moto). Bisogna sottolineare che spesso l'indebolimento dei riflessi precede apprezzabili alterazioni della motilità e della sensibilità, il che ha notevole valore come allarme diagnostico, soprattutto nei tumori. Un cenno particolare meritano i riflessi pilomotori: nelle lesioni dei n. periferici manca il riflesso pilomotore generale (ad es., esponendo il corpo al freddo) nel territorio cutaneo appartenente al n. leso (soprattutto se questo è nettamente reciso). Se il riflesso pilomotore manca, in genere, nelle lesioni traumatiche dei n. periferici nelle zone anestetiche, nelle nevriti spesso è conservato anche là dove la sensibilità è seriamente compromessa.

V. anche: RIFLESSI NERVOSI.

Disturbi della sensibilità

Tralasciando di considerare i disturbi della sensibilità protopatica, alterata ma spesso non del tutto abolita anche a n. reciso, nelle lesioni periferiche sono interessate le sensibilità epicritiche, termica, dolorifica e tattile, cioè le sensibilità superficiali nelle loro fini discriminazioni.

Per recisione di un determinato n., sono appunto queste sensibilità epicritiche ad essere alterate su più vasta area; quelle protopatiche, al più sono compromesse nelle zone centrali delle aree di ipoestesia epicritica.

Le aree di distribuzione ci sono indicate dall'anatomia dei singoli n. (fig. 26) ma va notato che esistono notevoli variabilità da caso a caso. La distribuzione del disturbo sensitivo ha, come è largamente noto, grande importanza per distinguere le lesioni dei tronchi nervosi da quelle delle radici (distribuzione tronculare o distribuzione radicolare); basta un'occhiata a una delle usuali mappe della topografia sensitiva per convincersi della differenza e della utilità del rilievo semeiologico. Nella massima parte dei casi vi è, nel territorio anestetico, la scomparsa, o la notevole riduzione, della secrezione sudorale, cosicché l'area anidrosica ci dà l'esatta forma e dimensione dell'area anestetica (v. sotto) (fig. 27). E poiché l'esame della sensibilità richiede da parte dell'esaminatore e dell'esaminato una notevole pazienza, in pratica può, per le fini delimitazioni, esser sostituito dall'esame della secrezione sudorale.

Si tengano presenti, per quanto riguarda la sensibilità, quei disturbi sensitivi legati a concomitanti disturbi trofici cutanei e a quelli che accompagnano l'alterata circolazione sanguigna di un arto o di un distretto cutaneo. Il quadro dei disturbi della sensibilità si complica nei casi in cui il n. (o parte di esso) è in fase di rigenerazione. In tali casi si può giungere fino a una dissociazione delle varie sensibilità, di diverso tipo. Nel corso della ri-

Digitized by Google

presa della sensibilità dopo lesione traumatica di un n. periferico può darsi il caso che, oltre il miglioramento più precoce della sensibilità profonda sulla superficiale, si abbia una ripresa più rapida di quella tattile e termica rispetto alla dolorifica (quando già viene bene avvertito il contatto col pennello e il paziente sa distinguere se la provetta contiene acqua calda o fredda, non è ancora avvertito il dolore da puntura o il bruciore da acqua bollente). Dissociazioni della sensibilità a tipo siringomielico si possono osservare a volte per processi nevritici, che interessano in modo parziale o irregolare il n.

Disturbi del trofismo

Abbiamo già fatto cenno al disturbo trofico muscolare, parlando delle alterazioni della motilità. Va tenuta anche presente l'ipotrofia da inazione prolungata (ad es., da ingessatura); in questi casi la fibra muscolare, seppur ridotta di volume, è integra come pure la fibra nervosa, per cui recupera totalmente con l'esercizio (v. FISIOTERAPIA). Quanto al trofismo cutaneo, già s'è ricordata l'alterata secrezione sudorale: la cute anestetica, oltre che asciutta, è per lo più liscia, assottigliata, con tendenza alla desquamazione, mentre altre volte è spessa ed edematosa. Le ulcerazioni non sono rare, soprattutto in quelle parti che sono sottoposte all'azione continua del contatto con corpi duri o della gravità. Queste alterazioni trofiche sono estremamente lente a guarire e a volte determinano processi settici cronici, che impongono la necessità di amputazioni. Anche gli annessi cutanei (unghie, peli) vanno incontro ad alterazioni.

Le lesioni trofiche ossee sono, per paralisi di un solo n., generalmente modeste e di scarsa importanza pratica; non così quelle articolari (a volte con grossolane calcificazioni), dei legamenti, dei tendini, delle aponeurosi palmare e plantare, che, se non sono tempestivamente corrette da appropriata ginnastica, soprattutto passiva, possono dar luogo a limitazioni funzionali gravi, che compromettono la ripresa della capacità di valersi dell'arto, in quei casi in cui il n. rigenera e ricupera la sua funzione dopo un lungo periodo di inattività. Disturbi trofici articolari e aponeurotici compaiono anche per lesioni di natura nevritica.

Disturbi vasomotori, pilomotori e della secrezione sudorale

Tutti questi disturbi sono evidenziabili nei territori anestetici. S'è già detto del valore pratico della prova della sudorazione (reazione della salda d'amido sulla cute pennellata con una soluzione di iodio e spolverata con amido: là dove la sudorazione è conservata si ha colorazione in blu, distinguibile, là dove non si ha sudorazione, dal color giallo-scuro dovuto allo iodio. Naturalmente, alterazioni della sudorazione e della vasomotricità si associano ad alterazioni della termoregolazione, di non usuale accertamento nella pratica clinica.

Notevole interesse pratico hanno invece quei disturbi soggettivi, per lo più a tipo causalgico, che si accompagnano alle lesioni traumatiche dei n. periferici, quando è contemporaneamente leso il simpatico perivasale. In alcuni casi il paziente lamenta solo moleste parestesie nei territori cutanei dei n. lesi, a netta distribuzione periferica; in altri si giunge a crisi dolorose particolarmente intense, per lo più scatenate da stimoli tattili o termici (contatto con acqua fredda o calda) a non ben precisata localizzazione ma descritti come profondi, erodenti, che si spingono alla periferia interessando in modo particolare le falangi distali delle ultime 4 dita della mano o la pianta e le dita del piede. È una delle più gravi conseguenze, spesso renitente ad ogni terapia, delle lesioni dei n. periferici, o meglio dei tronchi vascolonervosi (ad es. n. mediano e arteria omerale, al braccio).

Esame elettrodiagnostico

Nonostante le molteplici cause di errore, l'esame elettrodiagnostico, per la facilità di esecuzione, per l'enorme esperienza acquisita, per la sua universale diffusione, etc., conserva ancora un certo valore diagnostico, come sussidio che integra l'esame neurologico; tuttavia esso non può, di per sé, fornire elementi diagnostici e prognostici definitivi. Più importanti e significative delle alterazioni quantitative dell'eccitabilità elettrica dei n. e dei muscoli sono quelle qualitative, che sono comprese nella *reazione degenerativa* (R. D.), che può essere parziale o totale (v. ELETTRODIAGNOSTICA, V, 947).

Si è attribuito alla R. D. il significato di manifestazione elettrica attestante, oltre alla gravità dell'alterazione funzionale, anche un valore prognostico. Tuttavia bisogna ricordare che si son dati casi di paralisi da lesioni gravi del n. con lievi modificazioni dell'eccitabilità elettrica e anche casi, seppur rari, di dimostrabile grave alterazione dell'eccitabilità elettrica, nei quali esisteva la continuità anatomica del n., né vi erano certi segni di alterazione anatomica intrinseca dello stesso.

Nelle lesioni da ferita con sezione totale di un n. si assiste a un progressivo evolvere dell'alterazione dell'eccitabilità elettrica, che segue in genere queste fasi: eccitando il n. al disotto del punto leso, nei primi giorni che seguono la lesione, si può osservare o reazione normale o aumento dell'eccitabilità sia faradica che galvanica, alla quale segue, nei giorni successivi, una progressiva diminuzione dell'eccitabilità, che si completa, nel senso dell'ineccitabilità, verso la fine della seconda settimana. Eccitando il muscolo, l'eccitabilità faradica diminuisce dal momento della lesione in poi, lentamente ma progressivamente fin che si annulla nella 3ª settimana, mentre l'eccitabilità galvanica, che durante la 1ª settimana tende a diminuire, ha una successiva ripresa, che può perdurare a lungo, per ridiscendere poi successivamente e lentamente fino a completa scomparsa (se non vi sarà accenno a rigenerazione del n.). La presenza di una R. D. totale non implica, tuttavia, un'irreparabile lesione anatomica: essa è semplicemente indice della grave compromissione funzionale del neurone in quel dato momento. L'esperienza sui feriti di guerra ha dimostrato che la presenza della R. D. completa non sempre è sostenuta da interruzione totale del n., né autorizza ad affermare che senza intervento chirurgico il n. non potrà riacquistare la sua funzione. Ha tuttavia maggior significato l'accertarla, insieme con gli altri segni di lesione, dopo 7-8 mesi dal trauma per i n. dell'arto superiore, 15-16 mesi per quelli dell'arto inferiore, perché, dopo questi periodi, i casi che son destinati a ricuperare spontaneamente la funzione, per la maggior parte sono già in via di ripresa e il persistere di una R. D. fa porre una prognosi infausta circa il ricupero funzionale. Nei muscoli gravemente atrofici dopo parecchi mesi dalla lesione spesso non è possibile dimostrare la presenza di risposte allo stimolo elettrico, anche galvanico (*reazione cadaverica*).

Nei casi in cui si va ristabilendo la funzione si assiste spesso alla ripresa della contrazione muscolare quando ancora la R. D. è presente. Queste considerazioni sui casi più semplici dal punto di vista patogenetico (quali quelli da sezione meccanica del n., per quanto spesso complicati dalle esuberanti reazioni connettivali per gli stimoli dei processi infiammatori locali, dell'azione irritante dei corpi estranei, dell'ustione da proiettile, etc.) giustificano la variabilità dei reperti in casi aventi lo stesso tipo di lesione. In moltissimi casi, comunque, è dato di osservare il recupero funzionale e contemporaneamente la progressione in senso favorevole delle reazioni elettriche (la R. D. completa si trasforma in R. D. incompleta, e in seguito scompaiono, oltre le alterazioni qualitative, anche quelle quantitative dell'eccitabilità elettrica).

Cronassia

Lo studio dell'eccitabilità elettrica in funzione del tempo, permette di ovviare agli inconvenienti dell'incertezza legata alla variabilità della soglia di eccitabilità sostituendo quest'ultima con il più stabile fattore della durata minima (ai fini della contrazione) di uno stimolo sicuramente efficiente e consente pertanto di accertare stati deficitari con maggiore sensibilità rispetto al comune esame elettrodiagnostico e, secondo il concetto di «ripercussione» di Bourguignon, di svelare anche alterazioni in neuroni indenni ma funzionalmente associati a quello leso.

Ma questa accentuata sensibilità non costituisce, in pratica, un notevole vantaggio; e quei problemi prognostici, che l'esame elettrodiagnostico comune non riesce a risolvere, non vengono meglio chiariti dalla cronassia, perché anch'essa permette di riconoscere l'alterazione funzionale di un determinato gruppo di neuroni in un determinato momento, ma non di accertare se la disfunzione dimostrata sia sostenuta o meno da una lesione anatomica irreversibile. Ed è questo il problema che interessa chi deve prospettare una prognosi (e decidere un intervento).

V. anche: CRONASSIA (IV, 1598).

Più modernamente l'indagine elettrodiagnostica con il metodo della *valutazione intensità/tempo* (e la costruzione delle curve

Digitized by Google

i/t), sia con l'uso di correnti rettangolari che esponenziali, e con la determinazione dell'*accomodabilità* (rapporto tra soglia del tetano galvanico e reobase), permettono di seguire meglio alcuni fenomeni della patologia del n., sia al fine diagnostico che, almeno in parte, prognostico (ad es. la progressiva degenerazione del muscolo), e con maggior esattezza che non con i precedenti mezzi. Secondo alcuni AA. (ad es. Sanden) per la loro maggiore praticità sono sufficienti a ben sostituire, nei reparti meno attrezzati, le più costose e impegnative apparecchiature elettromiografiche, ormai tuttavia indispensabili per uno studio veramente completo della funzione del neurone periferico e del muscolo.

Elettromiografia

L'*elettromiografia* (EMG), è ormai il metodo d'elezione per lo studio della funzione del n. e del muscolo. Va affidata tuttavia a persone di specifica e sperimentata competenza in materia. Essa permette di rispondere con sufficiente esattezza ai più importanti quesiti (essa integra e completa i reperti della stessa biopsia muscolare, e nelle lesioni interessanti il neurone di II ordine non dovrebbe essere omessa), soprattutto se associata alla misurazione della velocità di conduzione dei vari tronchi nervosi. In caso di interruzione totale del n. si rileva, infatti, assenza di ogni attività volontaria e nessun impulso è raccolto con la stimolazione del n. stesso, mentre da 2 a 3 settimane dopo l'interruzione compaiono i segni elettromiografici della degenerazione (potenziali di fibrillazione, potenziali positivi di denervazione). In caso di blocco della sola funzione (da contusione) mancano segni di denervazione, mentre nelle lesioni parziali del n. si osserva una correlazione positiva tra la «densità» dei segni di attività elettrica al massimo della contrazione volontaria e la gravità della lesione.

Buchthal ritiene che, quando «la mancanza di potenziali di fibra si accompagna a potenziali isolati, di durata normale, dopo 3 settimane (dalla lesione), un disturbo nervoso deve far pensare a una semplice inibizione temporanea della conduzione». Solo quindi l'elettromiogramma permetterebbe di sapere se il disturbo nervoso è realmente provocato da una lesione del n. e se questa lesione è definitiva. Altre alterazioni elettromiografiche (povertà del tracciato, mancanza di interferenza, comparsa di onde polifasiche di recupero, etc.), pur avendo notevole significato, non sarebbero caratteristiche (Babret J.).

L'EMG risulta utile anche per stabilire con sufficiente esattezza il livello della lesione lungo il percorso di un determinato n., mediante sistematiche derivazioni dai muscoli corrispondenti al suo distretto di innervazione.

Infine l'indagine è utile per diagnosticare i segni della ripresa della funzione del n., cioè consente di dimostrare la presenza dei piccoli potenziali polifasici di reinnervazione, che si manifestano *prima* dei segni clinici di recupero funzionale e hanno notevole valore prognostico, oltre a contribuire validamente al giudizio di indicazione operatoria.

Pure preziosa è la determinazione della velocità di conduzione delle fibre motorie e sensitive dei n. periferici. Nel normale il valore medio è compreso tra i 40 e i 70 m/sec; diminuisce notevolmente nelle lesioni traumatiche, fino a 0, quando vi sia demielinizzazione.

V. anche: ELETTROMIOGRAFIA (V, 1053).

Bibliografia

Pinelli P., *Elettrodiagnostica*, in Fieschi A., *Diagnostica medica differenziale*, 1959, Wassermann, Milano.
Rossi O., *Le malattie dei nervi periferici*, in *Trattato di medicina interna*, 1931, Soc. Ed. Libraria, Milano.
Sacchi U., *Diagnostica differenziale delle malattie nervose*, 1947, Cisalpino, Milano.
Sacchi U., Soriani S., *Le malattie delle radici e dei nervi periferici*, in Fieschi A., *Diagnostica medica differenziale*, 1959, Wassermann, Milano.
Sacco G., *Elettromiografia clinica*, in Fazio C., Loeb C., *Neurologia*, I, 1977, SEU, Roma, p. 328.
Schmogl S., *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1966, **20**, 537.
Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology — Nerves*, voll. VII; VIII, 1970, Elsevier, New York.
Wartenberg R., *Neurologische Untersuchugsmethoden*, 1958, Thieme, Stuttgart.

ULRICO SACCHI

PATOLOGIA

SOMMARIO

Lesioni traumatiche

La biologia del n. periferico lamenta ancor oggi alcune oscurità e incompletezze, soprattutto nel campo delle conoscenze riguardanti il fenomeno degenerativo e rigenerativo. Molti fenomeni che si osservano in clinica (ad es., perché un determinato n. abbia buona tendenza alla rigenerazione dopo sutura, mentre un altro, nello stesso individuo, si comporta in modo opposto; perché il processo rigenerativo di un determinato n. impieghi tempi notevolmente diversi da caso a caso) non sono esaurientemente spiegabili alla luce delle conoscenze teoriche attuali. Pur considerando conclusa a vantaggio della prima la disputa tra teoria centralista e teoria periferica della rigenerazione, poiché oggi si ammette che la rigenerazione dei cilindrassi (o assoni) dipende dalla parte della fibra che è unita al corpo cellulare, si deve riconoscere che la teoria centralista non è esauriente in ogni caso se posta al vaglio dell'esperienza clinica.

Una delle classificazioni delle lesioni del n. più seguite, proposta da Seddon, distingue le seguenti tre categorie.

a) *Neuroprassia*: il trauma ha prodotto una temporanea perdita della funzione del n. senza alterazione della struttura.

b) *Axonotmesi*: il trauma ha prodotto lesione dell'assone senza interruzione anatomica degli involucri connettivali. Ciò previene la formazione del neuroma e costituisce un vantaggio in quanto l'involucro funge da guida alla rigenerazione dell'assone.

c) *Neurotmesi*: il trauma ha prodotto interruzione totale o parziale anche degli avvolgimenti connettivali della fibra nervosa con formazione del *neuroma*, indubbio ostacolo alla rigenerazione.

Spesso, tuttavia, capita di osservare neuromi a forma di fuso allungato nella compagine di n. i cui involucri sono apparentemente indenni. La distinzione tra le due ultime forme è in pratica di scarsa realizzazione in sede diagnostica, mentre può essere di utilità quando la si accerti con sicurezza, *de visu*, a cielo scoperto. In queste condizioni sarà prezioso il risultato della stimolazione elettrica diretta del n. a monte della lesione e la misurazione, con l'ausilio dell'EMG, della conduzione del n. interessato dal processo patologico.

La classificazione di Sunderland (fig. 28) perfeziona quella di Seddon. La neurotmesi comprende un terzo, quarto e quinto grado. Nel terzo la interruzione interessa i cilindrassi, le guaine mieliniche e i canali endoneurali, ma non il perinevrio e l'endonevrio. Nel quarto grado è risparmiata solo l'integrità dell'epinevrio. Nel quinto l'interruzione è totale.

Degenerazione. — Dopo pochi giorni dalla recisione i due monconi (prossimale e distale) della fibra si ritirano e assumono un andamento serpiginoso, mentre sulle superfici di taglio del n. si sviluppa una massa di tessuto connettivo di provenienza in gran parte dall'endonevrio. La degenerazione del cilindrasse interessa fin dai primi giorni quella parte che non è più collegata col pirenoforo (moncone distale): degenerazione walleriana (o secondaria) diretta (o, impropriamente detta, discendente); più tardivamente interessa anche quella del tratto centrale del n. rimasta collegata al pirenoforo: degenerazione walleriana (o secondaria) indiretta (o ascendente).

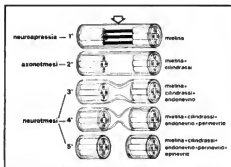



Fig. 28. Rappresentazione schematica delle lesioni traumatiche di un n. periferico secondo la classificazione di Sunderland. (*Da Morelli e Corrado*).

Nel *moncone periferico* i cilindrassi si frammentano, la mielina si altera e si vacuolizza e finisce con lo scomparire, fagocitata dagli elementi di Schwann della guaina esterna della fibra nervosa e da elementi connettivali immigrati; in questo stesso modo vengono anche fagocitati i frammenti dei cilindrassi. Se la connessione anatomica tra capo centrale e capo periferico non viene ripristinata si ha il processo di alterazione del moncone distale: la guaina perde la sua cavità tubulare (verso il 5°-6° mese) e si trasforma in un cordone solido di cellule di Schwann, che, a ca. 1 anno dalla sezione, per la metaplasia mesenchimale, risulta costituito da un fascio di elementi connettivali. Macroscopicamente il n. appare come un cordone fibroso di calibro molto inferiore a quello del n. integro. Anche le *placche motrici* vanno rapidamente incontro a degenerazione walleriana e si alterano profondamente, mentre notevoli alterazioni strutturali compaiono precocemente nelle *fibre muscolari*. Queste, già a pochi giorni dalla sezione del n., perdono la striatura trasversale caratteristica e in seguito vengono avvolte da fibre connettivali neoformate che inglobano i residui dell'originaria fibra muscolare. In corrispondenza della sezione del n., dalla parte distale, si sviluppa una formazione a tipo cicatriziale (il cosiddetto «glioma»), dovuta alla reazione ipertrofica del tessuto connettivale dell'endonevrio, perinevrio ed epinevrio, alla mancanza dei cilindrassi, e che macroscopicamente appare come un nodulo più o meno sferico o allungato, di dimensioni per lo più inferiori a quelle del neuroma centrale che, a sua volta, si forma all'estremità del moncone centrale. In genere il glioma è di consistenza particolarmente dura dopo molti mesi dalla lesione (v. sotto).

Il *moncone centrale* del n. va pure incontro a profonde alterazioni, le quali però, a eccezione di quelle fino al 1° restringimento di Ranvier, sono istologicamente documentabili più tardi (qualche mese se la fibra è stata violentemente contusa o strappata; fino a 12 mesi se la recisione è stata netta). Influiscono pure sul fenomeno: la natura delle fibre (se di moto o di senso, in quanto queste ultime degenerano più precocemente), la distanza della lesione dal corpo cellulare e, soprattutto, il fatto fondamentale che non si sia ristabilita la continuità anatomica del n. suturando i due monconi. Anche nel moncone centrale, cilindrassi e guaine mieliniche sono i primi a presentare alterazioni: i cilindrassi presentano nodosità lungo il loro percorso, con scomparsa della struttura fibrillare; poi si frammentano, mentre gli elementi di Schwann distruggono progressivamente il manicotto mielinico e vi si sostituiscono, cosicché la fibra nervosa si riduce alla sola guaina di Schwann; questa, in una fase ulteriore, va incontro ad un processo di metaplasia che trasforma il n. in un cordone connettivale. Benché, come si è detto, i fatti degenerativi nel moncone centrale inizino più tardivamente che non in quello periferico, va tuttavia sottolineato che delle alterazioni sono comunque documentabili soprattutto nella mielina, anche poche settimane dopo la lesione.

Il *pirenoforo* prende parte ai fenomeni degenerativi in modo più evidente e significativo di quanto non accada nella stessa fibra nervosa; già a pochi giorni dall'interruzione del cilindrasse, nucleo e citoplasma si rigonfiano mentre la sostanza tigroide assume meno facilmente il colore e zolle cromofile cominciano a disgregarsi in una zona perinucleare (*cromatolisi centrale*). Il nucleo si sposta alla periferia della cellula mentre l'apparato neurofibrillare si altera. Se non interviene il processo di rigenerazione, perché il cilindrasse non può più raggiungere il segmento distale del n., il pirenoforo giunge a uno stadio irreversibile di atrofia secondaria e non è più riconoscibile come cellula nervosa (degenerazione retrograda) perché il citoplasma non ha più affinità per i coloranti, il nucleo è picnotico, manca la sostanza tigroide e l'intera cellula va incontro a un processo di disfacimento per l'azione fagocitaria della glia. Se invece si è ristabilita la continuità del n., si inizia la fase riparativa, sempre che i monconi non siano stati separati per un periodo troppo lungo (al massimo ca. un paio d'anni): il nucleo ritorna alla sua sede normale centrale, si riforma la sostanza tigroide, si ripara l'apparato neurofibrillare.

Tale partecipazione della cellula all'interruzione dell'assone è tanto più precoce e grave quanto più la lesione è vicina al corpo cellulare.

Rigenerazione. – Se una *fibra nervosa* è recisa, ma viene ristabilita la continuità ponendo i due monconi a contatto, si assiste a una serie di fenomeni che differiscono da quelli che sono osservabili se la separazione dei monconi è tale che la progressione delle fibre in via di rigenerazione sia resa impossibile. La rigenerazione, inoltre, è in funzione del tempo intercorso tra sezione del n. e sutura dei monconi: facile, anche se non sempre assolutamente certa, se la sutura è immediata; difficile se molto procrastinata, con differenze sensibili tra n. e n. (difficilissima per l'ulnare, meno per il radiale); addirittura impossibile se l'intervallo oltrepassa un certo periodo di tempo, dell'ordine, tuttavia, di parecchi mesi.

I cilindrassi del moncone centrale si allargano all'estremità e danno luogo a quella formazione che va col nome di *clava terminale di accrescimento*, fornita di attività ameboide. Essa avanza, senza rivestimento, nel tessuto indifferenziato della cicatrice e poi nel moncone distale del n., del quale imbocca una guaina periferica. Il fatto che il diametro dei cilindrassi dei n. motori è notevolmente maggiore di quello dei n. di senso, è invocato da vari AA. quale base per spiegare perché i cilindrassi motori penetrino in guaine periferiche di moto e non in quelle di senso (non escludendo tuttavia che vi possa aver parte anche un fattore neurotropo). Se si verifica il caso che un cilindrasse di moto penetri nella guaina di una fibra di senso, è ovvio che non si possa ricuperare la funzione motoria di quel cilindrasse. Nel suo procedere nella guaina il cilindrasse incontra i resti della mielina, che ne ostacolano la marcia; ma il maggior ostacolo è costituito dalla presenza di travate connettivali che a

Digitized by Google

volte obbligano i cilindrassi a deviazioni e perfino a invertire il loro cammino nella ricerca di un passaggio libero. Quando il cilindrasse ha raggiunto la fibra muscolare, si ricostruisce la *placca motrice*, ma la percentuale delle placche motrici che vengono reinnervate è inversamente proporzionale alla durata del tempo di atrofia (*quanto più lungo è il tempo di inerzia funzionale tanto più scarso il numero delle placche che riprendono la loro funzione* [Gutman e Young]), tanto da diventare praticamente nulla oltre i 18 mesi. Cellule mesenchimali hanno, nel contempo, avvolto il cilindrasse nel suo tratto di percorso senza protezione, mentre nella guaina tubulare che avvolge il cilindrasse ricompaiono i primi blocchi di mielina (che completeranno poi l'intero avvolgimento mielinico) riportando il n. alla struttura originaria. Di particolare interesse, anche per i riferimenti alla pratica, è la *velocità di progressione del cilindrasse* in via di rigenerazione: si ritiene che la velocità media della sua progressione sia di ca. 2 mm al giorno (alcuni AA. la ritengono maggiore, altri minore), ma che tale velocità non sia costante (più veloce nei primi tempi che nei successivi). Essa sarebbe molto ridotta a livello della superficie di sutura per l'ostacolo meccanico del connettivo e si ridurrebbe anche in funzione della distanza dal centro trofico: la velocità andrebbe scemando man mano che ci si allontana dal pirenoforo; incide sulla velocità di progressione la tecnica della sutura dei monconi. Un altro particolare teorico che può avere riferimenti pratici è quello della *dicotomia della fibra nervosa*; è accertato che il numero delle fibre è maggiore in un tratto periferico che in un tratto più centrale di uno stesso n., e da questa situazione di fatto può derivare la speranza che la sutura di un moncone centrale di un n. possa valere a reinnervare il moncone periferico di un altro n. di dimensioni maggiori.

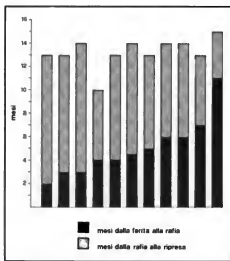



Fig. 29. Diverso comportamento di 11 casi di lesione totale del n. sciatico popliteo esterno operati di rafia allo stesso livello e rigenerati con una buona ripresa funzionale. (*Da Miserocchi e Sacchi, ridisegnata*).

Come si è detto, la presenza di tessuto connettivo può ostacolare la rigenerazione dei cilindrassi; tale presenza e la sua compartecipazione quantitativa possono dipendere da molti fattori, ma prima di tutto va considerata la ricchezza originaria in connettivo di ogni singolo n., che, nello stesso soggetto, varia da n. a n. Leghissa definisce *rapporto connettivale* (per un determinato n. e a un determinato suo livello) il rapporto tra la superficie occupata dal connettivo in una sezione trasversale e la superficie occupata dai fasci nervosi. Tale rapporto va decrescendo, nell'uomo, dal n. radiale al mediano, all'ulnare, allo sciatico, al peroniero comune e, infine, ai rami di quest'ultimo (è cioè maggiore nell'arto superiore che in quello inferiore). Tale rapporto, nello stesso n., aumenta con l'età (a 70 anni è oltre 4 volte maggiore che a 10). Il rapporto connettivale del n. sano si modifica notevolmente nei due tronchi (prossimale e distale) di un n. reciso: in quello prossimale tende ad aumentare solo dopo parecchi mesi dall'interruzione, mentre in quello distale raggiunge valori notevoli già dopo 3-4 mesi. Questa tendenza alla connettivizzazione del moncone distale, che varia anche da individuo a individuo, è un fattore negativo che ostacola la rigenerazione del n. Ma i fattori che incidono sulla capacità del n. a rigenerare sono molteplici; citiamo inoltre l'NGF (*Nerve Growth Factor*) della Levi-Montalcini (v. NERVOSO TESSUTO). Ed è perciò che nella pratica clinica assistiamo a fatti che non sono spiegabili alla luce delle nostre conoscenze. Si sono dati, per es., casi di lesioni del n. peroniero comune allo stesso livello: in uno di essi, la cui sutura fu praticata dopo 2 mesi dalla ferita, la rigenerazione avvenne dopo 11 mesi dalla rafia; mentre in un altro, suturato dopo 11 mesi, la rigenerazione si ebbe entro altri 3 soli mesi (Miserocchi e Sacchi) (fig. 29). Premessa questa insufficienza delle teorie più accreditate a spiegare appieno i fenomeni, non rimane che attenerci a quelli che sono i dettami dell'esperienza clinica, sottolineando che anche qui v'è qualche discordanza tra gli AA. Si aggiunga ancora che in clinica ciò che conta è la riparazione funzionale, la ripresa della funzione valida, mentre per il biologo conta più che altro la documentazione istologica dell'avvenuta rigenerazione. I due termini non coincidono sempre: un n. rigenerato parzialmente e tardivamente può non avere efficienza funzionale valida perché insufficiente è il numero delle fibre muscolari reinnervate, e in tal caso la lesione deve essere considerata irreversibile.

In pratica, inoltre, si considera con molto maggior interesse la *funzione motoria*, sia perché i n. prevalentemente motori sono più riparabili dei n. prevalentemente sensitivi, sia perché la ripresa della funzione motoria precede nel tempo quella sensitiva, sia, infine, perché la ripresa motoria comporta un recupero anche lavorativo, certamente di maggior importanza per il malato di quello sensitivo, senza contare che l'insuccesso della ripresa motoria vuol dire, nella quasi totalità dei casi, insuccesso anche della componente sensitiva della funzione di quel determinato n. Oltre alla natura delle fibre, motorie o di senso, conta anche, ai fini della rigenerazione, il *calibro delle fibre*, poiché quelle più grosse hanno una maggiore tendenza alla degenerazione ascendente. Applicando questi principi ai vari n. si può, almeno in parte, prevedere quali saranno le loro caratteristiche rigenerative: si potrà, ad es., presumere che il n. radiale, che è prevalentemente motore e meno fornito di tessuto connettivo, abbia una maggiore tendenza alla rigenerazione che non l'ulnare, che non ha le stesse caratteristiche favorevoli. Si ritiene che la tendenza alla rigenerazione, e quindi alla ripresa funzionale, dei singoli tronchi nervosi sia, in or-

Digitized by Google

dine decrescente, la seguente: radiale, sciatico, tibiale, mediano, peroniero comune, ulnare.

Non tutti gli AA. condividono questo parere: alcuni ritengono il n. peroniero comune quello che meno ha tendenza alla ripresa, mentre nella nostra personale esperienza (d'accordo comunque con altri) i n. a peggiore prognosi sono il mediano e l'ulnare. Va notato che tale comportamento rispetto alla ripresa funzionale si riferisce ai n. suturati un paio di mesi e oltre dopo la sezione del n.; mentre, se la sutura viene eseguita *immediatamente* dopo la sezione, non solo sono enormemente aumentate le probabilità di ripresa, ma meno evidenti sono le differenze rispetto alla tendenza rigenerativa tra n. e n. Una sutura dell'ulnare dopo 2 mesi dalla sezione ha scarse probabilità di successo (fino a ca. 12 mesi, limite oltre il quale più nessuna speranza di rigenerazione dell'ulnare può aversi), mentre sono notevoli se la sutura è eseguita nei primissimi giorni dopo la sezione. Non solo, ma le suture eseguite immediatamente dopo la sezione permettono la ripresa funzionale in un tempo generalmente molto più breve rispetto alle suture eseguite tardivamente. Infatti, per *suture tardive* (oltre i 2 mesi) il tempo di rigenerazione è estremamente capriccioso, con differenze tra caso e caso che sfuggono a una possibilità di previsione, mentre, per le suture eseguite immediatamente, si può, grosso modo, prevedere il tempo che intercorrerà tra rafia e ripresa calcolando il percorso approssimativo del cilindrasse neoformato e supponendo che la velocità media di progressione si aggiri sui 2 mm al giorno.

Il processo di riparazione nel caso delle rafie precoci sembrerebbe quindi presentare notevoli differenze da quello delle rafie che usiamo chiamare tardive (oltre i 2 mesi), ma le nostre conoscenze attuali e le ipotesi accettate dalla maggioranza non ci permettono di spiegare queste differenze di comportamento.

Altro fattore di grande importanza per la prognosi è il *livello della lesione*. Si legge che la capacità rigenerativa è tanto maggiore quanto maggiore è il diametro della fibra nervosa a livello della lesione, che è come dire quanto più prossimale è il livello stesso; ma si fa notare anche la vulnerabilità del neurone per la maggiore facilità dei fenomeni degenerativi ascendenti e a carico del pirenoforo, quando la lesione è più vicina a detto pirenoforo. Nelle lesioni prossimali, se è vero che maggiore è la tendenza rigenerativa, anche più lungo è il percorso che il cilindrasse deve compiere per giungere al muscolo.

Come si vede, da questo coacervo di fatti contrastanti non è possibile trarre una conclusione. L'esperienza convince che, in pratica, hanno minore probabilità di ripresa (se le rafie sono eseguite oltre i 2 mesi) le lesioni prossimali che quelle distali. Le lesioni del plesso brachiale, per es., hanno tutte prognosi grave, anche se interessano tronchi nervosi destinati al radiale, che di per sé ha le maggiori possibilità di ricupero. Può quindi valere l'assioma che *la sutura deve essere tanto più precoce quanto più prossimale è la lesione*, e in pratica il procedimento più utile è quello di intervenire il più presto possibile in ogni caso (fig. 30).

Sulla necessità dell'*intervento precoce* non tutti gli AA. hanno convenientemente insistito (Wexberg); altri ritengono addirittura che convenga sistematicamente attendere 4-6 mesi, perché nella metà dei casi di lesioni di continuo dei n. si ha ripresa spontanea senza necessità di intervento chirurgico (Stahl). Ma se per una lesione distale di determinati n. (ad es.: il radiale) l'attesa di qualche mese non pregiudica l'esito definitivo, per le lesioni prossimali in genere e per le lesioni dei n. che hanno minor tendenza alla rigenerazione (ad es.: l'ulnare) il constatare che la rigenerazione non è avvenuta spontaneamente dopo 6 mesi vuol dire, nella maggior parte dei casi, esser costretti a porre una prognosi estremamente grave quanto a ripresa funzionale, essendo ormai troppo tardi per riparare il danno.

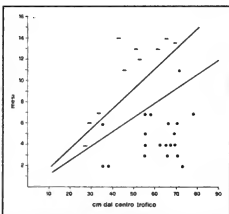



Fig. 30. Grafico che dimostra il comportamento di 30 casi di lesione del n. sciatico popliteo esterno e del n. sciatico operati di rafia a livelli diversi. La situazione di ciascun caso è determinata, nel grafico, da un lato dal tempo intercorso fra la lesione e la rafia (*ordinate*), dall'altro dalla distanza della lesione (e rafia) dal centro trofico (punto di partenza dei cilindrassi: midollo spinale al livello all'incirca della XII vertebra dorsale). I casi con ripresa della funzione sono indicati con un circolo pieno, con il segno — quelli non rigenerati. Le linee oblique rappresentano la velocità massima (2,5 mm al giorno) e minima (1,8 mm al giorno) della progressione dei cilindrassi nei casi osservati. Un intervento può essere eseguito *troppo tardi* sia in funzione del tempo che dello spazio. Infatti tra i casi operati allo stesso livello (disposti cioè sulla stessa ordinata) sono rigenerati quelli operati più precocemente e tra i casi operati dopo lo stesso intervallo di tempo dalla lesione sono rigenerati quelli nei quali la lesione era più lontana dal centro trofico. Si può, da questo grafico, dedurre la regola che l'intervento deve essere tanto più precoce quanto più prossimale è la lesione. (*Da Miserocchi e Sacchi, ridisegnata*).

Molte considerazioni teoriche e le deduzioni dalle esperienze più recenti appoggiano invece l'utilità e l'indirizzo, già sostenuti dall'autorità di Putti e di Adson, dell'intervento precoce. Attualmente poiché il trattamento immediato moderno delle ferite e la terapia antibiotica hanno diminuito il rischio e la gravità delle complicazioni settiche locali, molti AA. sono inclini all'intervento precoce o addirittura immediato.

Anche il *tipo della lesione* traumatica incide sui risultati: questi sono più favorevoli, perché facilitata è l'opera del chirurgo, nelle lesioni nette, come quelle da taglio, contrariamente a quanto avviene nelle lesioni da schiacciamento, da strappamento, etc., che contundono gravemente i tessuti e che danno luogo a cicatrici con notevole ipertrofia connettivale. Infatti, oltre all'azione diretta traumatica e la compressione, anche la torsione e lo stiramento del n. possono lederlo. Va tenuto presente che alcuni AA. ritengono che la sua elasticità permetta un allungamento fino al doppio della sua lunghezza senza che si interrompano gli involucri, ma con lesione degli assoni (axonotmesi), il che si verifica, a volte, nelle le-

Digitized by Google

sioni da parto con conseguenti paralisi ostetriche e nei traumi del plesso brachiale negli spostamenti violenti, dall'avanti all'indietro, della spalla (frequenti negli incidenti motociclistici). A volte lo strappamento è a livello delle radici al loro ingresso nel midollo. L'irrorazione del n., ostacolata dalla compressione, è la causa prima di lesioni dell'assone in parecchie paralisi non passibili di terapia chirurgica; particolarmente gravi le lesioni da laccio emostatico non correttamente, o troppo a lungo, applicato. Anche nelle lesioni conseguenti l'applicazione di apparecchi gessati troppo stretti (come nella sindrome di Volkmann) l'interruzione del circolo ha una parte importante.

Naturalmente la perdita di sostanza nervosa deve essere tale da permettere una sutura che non sia in eccessiva tensione, perché la tensione facilita la formazione di uno strato connettivo tra i monconi, quando anche non determini lo strappamento dei punti di sutura. Entrano in causa fattori biologici di carattere generale: dall'età del soggetto (più favorevole la giovane età) alle sue condizioni generali; fattori alimentari, farmacologici (apporto vitaminico), ete. Sfavorevole alla ripresa è l'immobilità assoluta imposta da altre lesioni o da altre situazioni morbose. I malati più attivi e vivaci, sia per l'età ehe per la loro costituzione motoria, dimostrano una maggior tendenza alla ripresa.

V. anche sotto: *chirurgia*.

Tumori

Fatta astrazione dei tumori secondari (metastatici) e di quei tumori che, provenendo dai tessuti vicini, inglobano i n., interessano, per le possibilità chirurgiche, i tumori primitivi dei n., di varia natura istologica.

Oltre il neuroma, che non può essere considerato un vero tumore ma una reazione riparativa, anehe se alla fine dannosa, i tumori dei n. (complessivamente da considerarsi non frequenti, se si eccettua il neurinoma dell'acustico) sono di vario tipo istologico e diverso comportamento clinico: neurinomi dei n. periferici (o schwannomi, o con altre terminologie elassificati) del tipo I e II di Antoni, i tumori nella neurofibromatosi multipla di von Recklinghausen, il sarcoma neurogeno, il ganglioneuroma, i tumori neuroepiteliali, i melanomi, il leiomioma, il neuroxantoma, il tumore del glomo. Il fibrosarcoma va considerato come un'entità di difficile collocazione per la discussa provenienza (dall'involucro del n. o dai tessuti circostanti?).

Ma non è qui il caso di considerare il lato anatomopatologico del problema, né l'istogenesi della neurofibromatosi (v.), ma piuttosto il lato pratico della terapia chirurgica del tumore del n., che generalmente ha inizio con una sintomatologia dolorosa, cui segue spesso, tardivamente, quella deficitaria. A prescindere dai tumori schiettamente maligni, destinati a riprodursi anehe dopo completa asportazione e per i quali il problema della lesione nervosa passa naturalmente in seconda linea davanti alla gravità *quoad vitam* della malattia, l'interesse pratico sta nella possibilità di lesioni nervose permanenti determinate da tumori biologicamente benigni, ma che interrompono meccanicamente la conduzione. Si può applicare ai tumori quello che si è detto delle lesioni traumatiche: se si vuol salvare la funzione non bisogna attendere. Fatta la diagnosi di tumore interessante un tronco nervoso, occorre intervenire subito nella speranza che l'esplorazione ehirurgiea riveli condizioni locali favorevoli, ehe permettano l'asportazione del tumore e, se è necessario, la recisione di un tratto di n. e naturalmente l'immediata esecuzione di una neurorrafia corretta.

V. anche: NERVOSO TESSUTO.

Bibliografia

Per la bibliografia, v. sotto, col. 527.

ULRICO SACCHI

CHIRURGIA

SOMMARIO

Premessa

La terapia ehirurgica delle lesioni dei n. periferici acquista importanza di primo ordine in tempo di guerra (il 15% ca. delle ferite degli arti interessa anche i n.) ed è in occasione degli eventi bellici che vengono aggiornati i

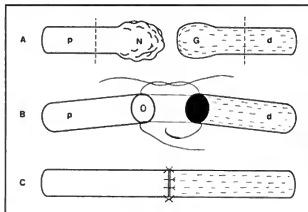



Fig. 31. Schema di neurorrafia. p) Segmento prossimale; d) segmento distale; N) neuroma; G) glioma. I punti interessano il solo epinevrio. *A*) Situazione anatomica iniziale; *B*) dopo l'asportazione del neuroma e del glioma, per giungere su tessuto non cicatriziale, si applicano i punti di sutura; *C*) sutura eseguita.

Digitized by Google

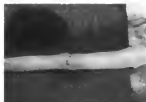



Fig. 32. Esempio di anastomosi nervosa terminoterminale con sutura epinevrale. La presenza dell'epinevrio in sede di sutura può portare a intensa reazione cicatriziale tra i due monconi nervosi. (*Da Morelli e Corrado*).

problemi e le tecniche. L'enorme esperienza delle due guerre mondiali non è riuscita tuttavia a condurre a indirizzi univoci, soprattutto per quanto riguarda l'indicazione all'intervento e l'epoca, rispetto alla data della ferita, in cui deve essere praticato. Lo scopo della chirurgia riparatrice delle lesioni traumatiche dei n. periferici è quello di permettere il ripristino della continuità dei cilindrassi, riunendo i monconi o liberando i n. da aderenze, cicatrici, etc. Si è detto quanto sia difficile la diagnosi di integrità anatomica o meno del n. e come le nostre conoscenze di biologia in materia consiglino l'intervento più precoce possibile; nell'incertezza diagnostica non rimane che l'esplorazione chirurgica al livello in cui, data la natura e la sede del trauma, si può presumere sia la lesione. L'esplorazione di un n. periferico è intervento che comporta ben pochi rischi operatori e costituisce la prima fase di operazioni di vario tipo, nel tempo più utile ai fini del ricupero della funzione. Il n. può essere nettamente reciso, o leso tangenzialmente, o inglobato nel tessuto cicatriziale conseguente alla presenza di un corpo estraneo (ad es.: un proiettile) nelle vicinanze; come pure può essere strappato, con lacerazioni a diversi livelli, benché vicini, di varie unità funicolari, a volte con la conservazione della continuità macroscopica anatomica per la persistenza dell'epinevrio. I diversi tipi di lesione danno luogo a diverse cicatrici nervose (terminali o intermedie), i cui aspetti cambiano a seconda del tempo intercorso tra lesione e ispezione chirurgica.

All'estremità prossimale di un n. reciso si forma, come abbiamo visto, il cosiddetto *neuroma*, formazione rotondeggiante il cui volume aumenta col trascorrere del tempo dopo la lesione.

Anche il neuroma va incontro a vari stadi di evoluzione nel tempo: nei primi mesi prevarranno i fatti conseguenti all'accrescimento dei cilindrassi (le cosiddette fibre insoddisfatte), che cercano invano una via da seguire, come è rivelato dall'aspetto disordinato del loro groviglio; in seguito, esaurendosi la capacità rigenerativa dei cilindrassi, prevale il connettivo, finché alla fine non rimane che un duro nodulo connettivale compatto, impenetrabile ormai a qualsiasi fibra nervosa.

Al capo distale del n. reciso si forma il cosiddetto *glioma*, nel quale prevale naturalmente la reazione connettivale in quanto mancano tentativi di rigenerazione da parte dei cilindrassi. Le sue dimensioni (generalmente inferiori a quelle del neuroma corrispondente) sono influenzate, oltre che dal tempo intercorso tra lesione e ispezione chirurgica, dal genere della ferita e dal rapporto connettivale di quel n. a livello della lesione.

La presenza del neuroma e del glioma aiuta il chirurgo nel riconoscimento dei monconi che a volte, in seguito al trauma, si spostano tanto da renderne indaginosa la ricerca. Ciò ha consigliato ad alcuni AA. del passato la pratica di porre reperi metallici sui capi del n. reciso in un primo intervento esplorativo, se si doveva rimandare nel tempo la neurorrafia.

Neurorrafia

Davanti a una sezione totale del n. è necessario procedere alla *rafia diretta* (*neurorrafia*), quando la perdita di sostanza lo consenta (figg. 31 e 32). In una ferita recente, basterà asportare un piccolo tratto di n., se l'estremità dei monconi appare contusa (nelle ferite da taglio a volte si potrà procedere direttamente alla sutura senza necessità di livellare le superfici di taglio). Se già si son formati il neuroma ed il glioma, come nell'operazione differita, bisognerà asportarli per togliere il connettivo che, se rimanesse nella cicatrice chirurgica, ostacolerebbe la rigenerazione. Buon criterio pratico sarà quello di giungere (procedendo per tentativi successivi) a un livello in cui, oltre a non apparire residui del glioma e del neuroma, l'emorragia dall'arteria centrale del n. dimostri la buona irrorazione del tessuto. Al fattore irrorazione del n. è stato attribuito da alcuni AA. un significato particolare anche per spiegare differenze di tendenza rigenerativa tra n. e n. e in seguito a diversi tipi di intervento operatorio; non è tuttavia sicuramente dimostrato che esistano tra n. e n. differenze di irrorazione tali da spiegare le notevoli differenze di comportamento rispetto al processo rigenerativo.

Asportati il neuroma ed il glioma con tagli netti (mediante taglienti a lama sottilissima), si procederà alla sutura dell'epinevrio (figg. 31 e 32).

La tecnica della neurorrafia si avvale di uno strumentario abbastanza modesto: fini pinze e porta-aghi leggeri, forbici impiegate per la chirurgia oculistica, bisturi a lama sottile (n. 11) o lamette da barba, per la recentatura dei monconi. Alcuni AA. usano particolari binocoli d'ingrandimento, o meglio il microscopio operatore; altri (Ducker) manicotti in Silastic * per la protezione della sutura.

Il materiale di sutura sono il nailon, il polietilene, il tantalio 0,003 *inches*, ma preferita è la seta 5/0 o 6/0 (tipo oculistico) montata su aghi atraumatici.

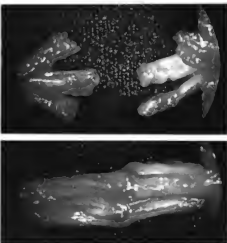



Fig. 33. Esempio di sutura fascicolare. In questo caso di lesione netta del n. ulnare a metà avambraccio, il n., dopo epinevrectomia, è stato diviso in tre gruppi fascicolari principali che sono stati fra di loro anastomizzati. (*Da Morelli e Corrado*).

Digitized by Google

Deve essere usato un numero di punti di sutura dell'epinevrio che sia quello minimo bastante per ottenere l'accurato affrontamento dei due capi. L'uso dei punti di rinforzo o di scarico non è consigliabile.

Recentemente i progressi della microchirurgia (v.) hanno incitato i neurochirurghi a migliorare l'allineamento dei fascicoli con la sutura diretta dei fasci primari o addirittura dei singoli fascicoli dei due capi del n. reciso. Questa sutura (impropriamente detta perinevrale e meglio denominata «fascicolare») è relativamente facile da eseguire negli animali da esperimento e nell'uomo è consigliata solo a livello di n. molto sottili, come ad es. i collaterali digitali (fig. 33). La neurorrafia fascicolare a livello di un n. maggiore (ad es. mediano) richiede molte ore di lavoro e comporta il rischio dell'introduzione di eccessivo materiale estraneo nella composizione del n. (Tupper, 1979) con risultati non buoni.

Alcuni microchirurghi caldeggiano un metodo di compromesso rappresentato dalla neurorrafia epinevrale associata a un minimo di suture fascicolari.

Comunque sia eseguita la neurorrafia, condizione ideale è quella che la sutura non sia in trazione, il che è inevitabile quando vi sia stata notevole perdita di sostanza. Un'opportuna immobilizzazione dell'arto può permettere di guadagnare preziosi millimetri (per es.: la flessione della gamba sulla coscia in apparecchio gessato nelle suture dello sciatico e dei suoi rami).

Trapianti

In parecchi casi, purtroppo, la perdita di sostanza imporrà l'esecuzione di un trapianto. L'inventiva dei biologi e dei clinici si è sbizzarrita nella ricerca di un mezzo di trapianto del n. periferico, ma con risultati poco brillanti al punto che anche recentemente, nel 1970, Rowe ricorda come, nei casi di gravi perdite di sostanza di n. che decorrono lungo ossa come il femore o l'omero, si preferisca addirittura ricorrere ad accorciamenti dell'osso (soprattutto se vi è già frattura), piuttosto che usare i trapianti. Questi si dividono in tre tipi: *a*) *autoplastici*, cioè tra segmenti nervosi provenienti dallo stesso individuo; *b*) *omoplastici*, se il segmento trapiantato proviene da un elemento della stessa specie del ricevente; *c*) *eteroplastici*, se il segmento trapiantato proviene da un elemento di specie diversa.

L'esperienza recente non ha migliorato significativamente la situazione dei trapianti nel campo specifico dei n. periferici, per i quali il problema biologico del rigetto è altrettanto serio che per altri tessuti e forse anche di più per la delicatezza funzionale e le caratteristiche biologiche del n. Accertata l'inutilità degli eterotrapianti, qualche speranza è riposta nei trapianti omoplastici: dall'esperimento (sui ratti e sulle scimmie) si sa (Pollard e coll.) che la rigenerazione si attua solo finché è in atto un'intensa terapia immunosoppressiva; ma non risulta che ricerche in questo senso siano state tentate sull'uomo. Lo studio istologico ha dimostrato la violenta reazione connettivale da parte dei tessuti dell'ospite, facilitata anche dalla ridottissima vascolarizzazione del segmento trapiantato, che viene accolto dall'organismo come un corpo estraneo, cui il connettivo si oppone con una reazione particolarmente vivace, così da trasformare il trapianto in un cordone connettivale, attraverso il quale non potranno più penetrare gli esili cilindrassi.

Migliore è la situazione per gli autotrapianti, anche se raramente sono realizzabili nella pratica corrente; la principale difficoltà del trapianto autoplastico è quella di reperire nello stesso soggetto un n. da trapiantare di calibro sufficiente, così che un tale trapianto è raramente eseguibile con tecniche convenzionali. La suddetta difficoltà è superata dall'innesto nervoso a fascio o a « cavo coassiale » secondo Millesi. In questa tecnica di trapianto autoplastico i prelievi più spesso eseguiti concernono il n. surale o, in seconda scelta, il n. cutaneo mediale dell'avambraccio, il n. safeno, il n. femorocutaneo, gli intercostali. Si usano molti segmenti uguali di un n. anche sottile, poco più lunghi della distanza fra i due monconi del n. da riparare. La perdita di sostanza è colmata a fascio con suture fascicolari tra gli elementi del trapianto e singoli fascicoli dei monconi da anastomizzare (fig. 34).

Fig. 34. Lesione del mediano al polso con perdita di sostanza. La riparazione è effettuata con tre lunghi innesti nervosi autoplastici che colmano lo spazio tra i due monconi nervosi, reciprocamente separati in tre grossi fascicoli nervosi corrispondenti. (*Da Morelli e Corrado*).

In altri casi si potrà ovviare alla perdita di sostanza con una adatta trasposizione dei tronchi nervosi (per es.: il n. ulnare viene sloggiato dalla doccia epitrocleo-olecranica, dove decorre, e trasposto sulla faccia flessoria dell'arto); ma anche questo è un intervento a risultato dubbio e che altera notevolmente l'irrorazione sanguigna del n.

Neurolisi

In molti casi, esplorando un n. supposto reciso, il chirurgo reperirà un n. la cui continuità è conservata. Si presenteranno allora due evenienze: potrà ritenersi, nella massima parte dei casi, sufficiente liberare il n. da eventuali aderenze cicatriziali, asportando tessuto connettivo superfluo e rifacendo il letto sul quale il n., macroscopi-

Digitized by Google

camente intatto, possa adagiarsi senza tensioni, trazioni o contatti con corpi estranei (schegge, etc.) o sporgenze ossee da fratture (*neurolisi*); oppure si riterrà opportuno sacrificare un tratto di n. perché il suo aspetto, la sua consistenza, la presenza di rigonfiamenti riuniti da un ponte più sottile, etc. faranno ritenere che ci si trovi di fronte a quelle formazioni cicatriziali che conseguono alle lesioni di un tronco nervoso per strappamento, in seguito al quale le diverse unità fascicolari vengono lacerate pur conservandosi la continuità dell'epinevrio (axonotmesi). In questi casi le reazioni cicatriziali sono dello stesso tipo di quelle che si verificano quando la sezione è totale e i processi di riparazione spontanea sono ostacolati al punto da essere resi inefficaci dall'esuberante reazione connettivale. Di fronte a lesioni di questo tipo bisognerà procedere all'asportazione del tessuto alterato fino a giungere su n. sano ed eseguire quindi una *neurorrafia*.

I risultati pratici della *neurolisi* sono a volte sorprendenti quanto a ripresa rapida della funzione; è questo un semplice intervento che è il complemento di ogni esplorazione negativa. Alcuni AA. praticano, oltre la neurolisi, anche provvedimenti che mirano a ridurre le probabilità di fatti aderenziali cicatriziali coi tessuti vicini. Della reale utilità di questi provvedimenti non è facile convincersi.

Conclusioni sulla chirurgia dei nervi

Naturalmente le tecniche chirurgiche saranno più o meno indaginose a seconda delle condizioni locali che, determinate come sono da fatti traumatici, complicate a volte da processi infiammatori, si presentano con notevoli diversità da caso a caso. Naturalmente qualsiasi altra causa di compressione del n. (callo di frattura, neoplasia, etc.) impone un intervento di neurolisi e la rimozione di tale causa.

Recentemente Rowe ha riassunto la sua vastissima esperienza sui feriti della II Guerra Mondiale, di quelle di Corea e del Vietnam ribadendo, nel complesso, concetti già noti ed aggiungendo dati statistici, che non modificano le precedenti opinioni. A suo parere l'intervento nei casi in cui, in base ai dati clinici, elettrodiagnostici ed elettromiografici, è da ritenersi probabile la sezione totale del n., deve essere eseguito non oltre i 3 mesi dalla ferita, se si vogliono ottenere buoni risultati. L'esperienza di molti — compreso chi scrive — non esclude vantaggi apprezzabili, anche se meno probabili e completi, da interventi eseguiti al 3° mese (cosiddetta operazione tardiva) dopo il trauma, ma la precocità dell'intervento — ed in teoria l'immediatezza — è da preferirsi in ogni caso (sutura immediata o primaria).

Tuttavia un altro gruppo di operatori (Ducker; Woodhall) è dell'opinione, che è poi quella autorevolissima di Seddon, che la riparazione chirurgica di un n. traumatizzato debba essere eseguita 2 settimane dopo il trauma (riparazione cosiddetta differita). A quella data la ferita è guarita senza infezione, la diagnosi di lesione nervosa clinica e strumentale (EMG) è perfezionata, il 2° neurone spinale ha riacquistato le sue funzioni metaboliche, i tubuli di neurilemma nel segmento distale sono liberi da detriti e pronti ad accogliere i nuovi assoni rigenerati, il neuroma e il glioma sono chiaramente definiti. Questi sono, secondo i suddetti AA., i principali vantaggi dell'operazione differita.

Bateman nel 1962 su un materiale di ca. 2500 casi ha osservato questi risultati della terapia chirurgica (neurorrafia): su 12 suture a livello del plesso brachiale 5 risultati positivi, gli altri parziali; la sutura del n. ulnare ha avuto buoni risultati (ripresa funzionale) nel 41% dei casi; quella del mediano nel 58%; quella del radiale nel 90%. All'arto inferiore buoni risultati per il peroniero comune nel 67%, mentre per la rafia dello sciatico prossimale, solo nel 39%. Queste cifre si riferiscono al recupero motorio totale; in altri casi è stato tuttavia apprezzato qualche miglioramento. È noto che le lesioni dei n. nella traumatologia del tempo di pace hanno prognosi in genere più benigna che non nelle ferite di guerra, probabilmente per la tempestività ed efficienza dei provvedimenti chirurgici. I risultati riferiti da Bateman sono certamente migliori di quelli dei chirurghi «attendisti» della I Guerra Mondiale.

Trapianti tendinei

Quando ormai sia passato tanto tempo dalla lesione da dover abbandonare ogni speranza di ripresa (grosso modo verso il 2° anno dalla lesione, anche se nell'intervallo sia stata eseguita una rafia), si potrà considerare l'eventualità di un trapianto tendineo nelle lesioni del radiale e del peroniero comune. Il trapianto del grande palmare (*flexor carpi radialis*) e del cubitale anteriore (*flexor carpi ulnaris*) rispettivamente sugli estensori-abduttori del pollice e sull'estensore comune delle dita permette una valida flessione dorsale del polso e delle dita, che, associata a una sufficiente abduzione del pollice, dà al malato la possibilità di usufruire delle conservate capacità di flessione delle dita. Così pure, il trapianto del tibiale posteriore sulla regione anteroesterna del tarso, attraverso allo spazio interosseo, permette una flessione dorsale in pronazione del piede sufficiente alla deambulazione senza sussidi ortopedici.

Amputazioni

Le lesioni irreparabili dello sciatico si accompagnano, oltre che al disturbo della funzione motoria, a sintomatologie dolorose e a disturbi trofici cutanei particolarmente gravi, con processi infiammatori torpidi, che spesso sono praticamente inguaribili. A questa triste condizione, molesta e pericolosa, non rimane altra possibilità di rimedio che una tempestiva amputazione, sulla quale ha insistito Putti, che scrisse: «Un moncone di 15 cm di gamba, vitalizzato da una buona protesi, farà certamente il mutilato più felice del paralitico». Decisione certamente importante, ma che non va ritardata quando ormai non rimangono speranze di un ricupero utile.

Monconi di amputazioni

I neuromi che si formano all'estremo di un n. reciso, che non potrà più reinnervare perché l'arto è stato amputato, danno luogo non raramente a disturbi soggettivi (v. ARTO FANTASMA) e a sintomatologie dolorose a volte particolarmente intense, sia di tipo continuo, sordo, a sede nel moncone, sia a distribuzione tronculare, riferita all'arto amputato. In questi casi le riamputazioni, le asportazioni e le alcolizzazioni del neuroma sono quasi sempre senza efficacia; la simpaticectomia periarteriosa dà risultati transitori, mentre maggiori speranze autorizzano le infiltrazioni e soprattutto le asportazioni della catena e dei gangli simpatici corrispondenti.

Per prevenire la formazione di neuromi ipertrofici e dolenti Robertson ha proposto la recisione delle fibre nervose a un livello più prossimale della recisione circolare dell'epinevrio, in modo da poter incapsulare l'estremo del tronco nervoso nell'epinevrio stesso, chiuso sopra la superficie di taglio da opportuna sutura chirurgica.

Digitized by Google

V. anche: MICROCHIRURGIA, *principi di microneurochirurgia* (IX, 1191). Per la rieducazione, la cinesiterapia, etc. v.: CINESITERAPIA (III, 2263); RIABILITAZIONE.

Bibliografia

Bateman J. E., *Trauma to Nerves in Limbs*, 1962, Saunders, Philadelphia.
Ducker T. B. *et al.*, *J. Neurosurg.*, 1969, **30**, 270.
Guth L., *Physiol. Rev.*, 1956, **36**, 441.
Jabaley M., Wallace W. H., Heckler F. R., *J. Hand Surg.*, 1980, **1**.
Kramer W., *Tumours of Nerves*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology - Nerves*, VIII, 1970, Elsevier, New York, p. 412.
Leghissa S., *Degenerazione e rigenerazione dei tronchi nervosi dell'uomo*, 1950, Rizzoli, Bologna.
Manfredi M., *Nervi spinali*, in Fazio C., Loeb C., *Neurologia*, II, 1977, SEU, Roma, p. 1128.
Miserocchi E., Sacchi U., *Chirurgia*, 1946, 6.
Morelli E., Corrado E. M., *Microchirurgia*, in Fegiz G., Zannini G., *Chirurgia clinica*, USES, Firenze (in corso di stampa).
Pollard J. D., Guy R. S., McLeod G., *Peripheral Nerve Grafting*, in *2° Int. Congr. of Muscle Diseases, Perth, 1971*.
Rowe S. N., *The Surgical Treatment of Nerve Lesions*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, 1970, Elsevier, New York.
Scaglietti O., *Chir. Organi Mov.*, 1939, **24**, 391.
Schmogl S., *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1966, **20**, 537.
Seddon H. J., *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1950, **62**, 171.
Seddon H. J., *Peripheral Nerve Injuries*, 1954, H. M. Stationery Service, London.
Seletz E., *Surgery of Peripheral Nerves*, 1951, Thomas, Springfield.
Spinner M., *Injuries to the Major Branches of Peripheral Nerves of the Forearm*, 1979, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
Sunderland S., *Nerves and Nerve Injuries*, 1978, 2 ed., Livingstone, Edinburgh.
Tedeschi C. G. ed., *Neuropathology*, 1970, Little, Brown, Boston.
Young J. Z., *Nature*, 1945, **156**.

ULRICO SACCHI

NERVOSE COMMESSURE

F. *commissures nerveuses*. - I. *nervous commissures*. - T. *Nervenkommissuren*. - S. *comisuras nerviosas*.

SOMMARIO

Premessa

Le commessure nervose sono zone ben precise del S.N.C. dove avviene un incrociamento di fibre (decussazione) oppure un avvicinamento di due antimeri (adesione) o infine un transito di fibre (commessura propriamente detta) da una parte alla controlaterale attraverso la linea mediana.

Distinguiamo vari esempi di c. n. a livello del midollo spinale (commessura bianca e commessura grigia anteriore e posteriore); a livello del bulbo (decussazione delle piramidi e decussazione dei lemnischi); a livello del ponte (corpo trapezoide); a livello del mesencefalo (decussazioni del tegmento e decussazione dei peduncoli cerebellari superiori); a livello del diencefalo (commessura posteriore, adesione intertalamica, commessure sopraottiche e commessura delle abenule); a livello del cervelletto (commessura cerebellare superiore ed inferiore e commessura dei nuclei del tetto); a livello del IV ventricolo (commessura intercinereale); ed infine a livello del telencefalo (commessura anteriore del telencefalo, commessura del fornice e formazioni interemisferiche).

Descriveremo ora in dettaglio le c. n. sopra elencate.

Midollo spinale

Commessura bianca anteriore

È la lamina di sostanza bianca situata tra la fessura mediana anteriore e la commessura grigia anteriore del midollo spinale. Essa è un ponte di unione fra i due cordoni anteriori del midollo spinale; il suo spessore è di circa 0,2 mm, eccetto nel rigonfiamento cervicale e nel rigonfiamento lombare ove è circa 0,6 mm. Le fibre nervose che la attraversano sono tutte ben mielinizzate e con decorso orizzontale, eccetto poche fibre longitudinali che passano nei cordoni anteriori del midollo spinale. È possibile distinguere i seguenti tipi di fibre nervose che attraversano la commessura bianca anteriore del midollo spinale: 1) fibre del fascio piramidale diretto o anteriore che non si sono incrociate nel bulbo e che si incrociano ora nel midollo spinale per dirigersi poi agli α-motoneuroni controlaterali; 2) fibre provenienti dai deuteroneuroni sensitivi il cui pirenoforo è situato nel corno grigio posteriore del midollo spinale ed il cui neurite è diretto ai cordoni anteriori o laterali del lato opposto; 3) dendriti dei motoneuroni α e γ; 4) collaterali di fibre nervose che decorrono nel cordone anteriore o in quello laterale del midollo spinale; 5) collaterali di fibre nervose sensitive della radice posteriore, dirette alle cellule nervose radicolari del lato opposto.

Commessura grigia anteriore

È la lamina di sostanza grigia situata dietro alla commessura bianca anteriore del midollo spinale e localizzata tra questa ed il canale centrale dell'ependima. Essa è un ponte di unione tra le due corna grigie anteriori del midollo spinale. Il suo spessore è costante lungo l'intero midollo spinale ed è compreso tra 0,5 e 1 mm. Le fibre nervose che la attraversano hanno decorso orizzontale e sono o neuriti ipomielinici di neuroni internunciali che assicurano i collegamenti tra i due lati di uno stesso mielomero o sono fibre del fascio spinocerebellare ventrale o crociato. Tali fibre sono costituite dai neuriti del secondo neurone della via della sensibilità propriocettiva incosciente (il neurone spinocerebellare) il cui pirenoforo è situato nelle corna grigie posteriori del midollo spinale ed il cui neurite si porta nel fascio spinocerebellare ventrale controlaterale.

Commessura grigia posteriore

È una sottile lamina di sostanza grigia, situata dietro al canale centrale dell'ependima e localizzata tra questo e la commessura bianca posteriore. La commessura grigia posteriore e quella anteriore formano un tutto unico e cioè sono l'una la continuazione dell'altra. All'interno della commessura grigia è contenuto il canale centrale dell'ependima, circondato dalla sostanza gelatinosa centrale, nella quale sono presenti numerose cellule di nevroglia fibrosa.

Commessura bianca posteriore
È la lamina di sostanza bianca, situata dietro la commessura grigia posteriore. È interamente costituita dal fascio fondamentale del cordone posteriore. Tale fascio, come tutti i fasci dell'apparecchio elementare, è in immediato contatto con la sostanza grigia. Esso è costituito dai neuriti dei neuroni funicolari della colonna posteriore e della sostanza spongiosa.
V. anche: MIDOLLO SPINALE (IX, 1313).

Bulbo

Decussazione delle piramidi
È situata nella porzione inferiore del bulbo o midollo allungato. In essa approssimativamente si incrocia l'85% delle fibre piramidali discendenti che passano da un lato all'altro. La maggior parte dell'incrociamento delle fibre piramidali avviene all'interno del bulbo: perciò la decussazione piramidale è una caratteristica propria delle sezioni trasversali del bulbo eseguite al di sotto delle piramidi. Il rimanente 15% delle fibre piramidali discendenti, che non si è incrociato a livello della decussazione delle piramidi, si incrocerà a livello della commessura bianca anteriore del midollo spinale.

Decussazione dei lemnischi
È situata davanti alla cavità del IV ventricolo, nella parte centrale e profonda del bulbo ed ha il massimo sviluppo nel terzo superiore del bulbo. Pertanto nel terzo superiore del bulbo si incrociano le fibre sensitive, mentre nel terzo inferiore del bulbo si incrociano le fibre motrici. Le fibre che si incrociano nella decussazione dei lemnischi sono le fibre arciformi interne provenienti dai nuclei dei fascicoli gracile e cuneato. Queste fibre formano un rafe sulla linea mediana. Le fibre del nucleo gracile si incrociano più in basso, mentre più in alto si incrociano quelle del nucleo cuneato. Dopo l'incrociamento le fibre formano il lemnisco mediale. La decussazione dei lemnischi fa sì che ognuna delle due metà del corpo sia rappresentata sulle aree sensitive cerebrali controlaterali.
Tra le decussazioni dei lemnischi segnaliamo la commessura di Probst che si attua tra i due nuclei interlemniscali controlaterali annessi al lemnisco laterale cocleare. Parte delle fibre passa anche per la commessura posteriore del diencefalo (v.).

Ponte

Corpo trapezoide
È situato nel terzo medio del ponte dove avviene l'incrociamento di gran parte delle fibre provenienti dal nucleo cocleare ventrale. Si tratta di fibre a decorso trasversale passanti nella parte profonda della calotta pontina. Un secondo contingente di fibre che si incrociano nel corpo trapezoide sono quelle provenienti dalle strie midollari. Tutte le fibre crociate cocleari (che sono circa i 2/3 del totale), unendosi alle fibre dirette cocleari a livello del terzo superiore del ponte, formano il lemnisco laterale. Nel corpo trapezoide ci sono due nuclei in cui si interrompe una parte delle fibre cocleari: essi sono il nucleo ventrale ed il nucleo dorsale del corpo trapezoide. Il nucleo ventrale del corpo trapezoide si chiama anche *nucleo olivare superiore* od *oliva pontina.*

Mesencefalo

Decussazioni del tegmento
Sono la decussazione tegmentale ventrale dei fasci rubrocerebellare, rubropontino, rubroreticolare e rubrospinale e la decussazione tegmentale dorsale del fascio tettospinale. La decussazione ventrale o di Forel è formata dalle fibre afferenti dal nucleo rosso (che si incrociano in avanti nello spazio compreso tra i nuclei rossi dei due lati) e destinate al cervelletto (nucleo emboliforme), al ponte (nucleo faciale), al bulbo (nucleo reticolare laterale) ed al midollo spinale. La decussazione dorsale, o di Meynert, è costituita dalle fibre provenienti dai collicoli superiori (che si incrociano davanti ai fascicoli longitudinali mediali) e dirette al midollo spinale.
Entrambe le decussazioni sono situate nella regione mediana del tegmento.

Decussazione dei peduncoli cerebellari superiori (di Wernekíng)
Le fibre provenienti dai nuclei dentato, globoso ed emboliforme, passano nei peduncoli cerebellari superiori e si portano all'interno del tegmento ove si incrociano a livello dei collicoli inferiori. Dopo l'incrociamento si dirigono in massima parte al nucleo rosso controlaterale per poi ascendere al talamo (nucleo ventrolaterale) che a sua volta proietta verso la corteccia cerebrale. Pertanto le fibre che si incrociano a livello della decussazione dei peduncoli cerebellari superiori sono quelle cerebellocorticali.
V. anche: TRONCO ENCEFALICO.

Diencefalo

Commessura posteriore del diencefalo
È un cordone di sostanza bianca trasversale compreso tra la base dell'epifisi e lo sbocco dell'acquedotto di Silvio; è situata al punto di passaggio tra mesencefalo e diencefalo dietro alla sostanza grigia centrale e sopra lo sbocco dell'acquedotto di Silvio. Sporge in parte verso il III ventricolo ed in parte verso l'acquedotto di Silvio; è coperta dalla base del trigono delle abenule. In basso le fibre vanno verso i collicoli superiori, mentre in alto si prolungano verso il tratto intercalare salendo verso l'epifisi e delimitando il recesso epifisario. Le fibre della commessura posteriore del diencefalo sono a decorso trasversale e parallelo medialmente mentre lateralmente divergono e si portano verso i collicoli superiori ed il talamo. Le fibre originano dai nuclei della commessura posteriore, dai nuclei pretettali, dal nucleo interstiziale di Cajal e dal nucleo di Darkschewitch. L'origine di altri contingenti di fibre non è stata ancora ben identificata. Probst, utilizzando il metodo delle degenerazioni, ha dimostrato che inoltre essa contiene un certo numero di fibre interlemniscali (commessura di Probst, v. sopra).

Adesione intertalamica o massa intermedia o commessura grigia della base
È un ponte di sostanza grigia che unisce le facce mediali dei talami dei due lati. Tale ponte di sostanza grigia attraversa il III ventricolo. Si tratta di una connessione secondaria, non esistente in origine, ed è una vera e propria adesione intertalamica che manca in ca. il 15% dei casi. Non si ha incrociamento di fibre ma solo avvicinamento. Le dimensioni sono di mm 6 × 8 × 4.

Commessure sopraottiche
Sono le commessure di Gudden, di Meynert e di Ganser, tutte situate nella zona del chiasma ottico. La commessura di Gudden fa parte delle vie cocleari e collegherebbe a ferro di cavallo i corpi genicolati mediali dei due lati decorrendo lungo i tratti ottici ed attraversando la parte posteriore del chiasma ottico. Secondo altri AA.

Digitized by Google

almeno una parte di queste fibre deriverebbe dal midollo spinale per terminare nel corpo genicolato mediale controlaterale (sarebbero perciò fibre in decussazione e non commessurali). La commessura di Meynert, dorsale rispetto al chiasma ottico, comprende sia fibre commessurali, di collegamento fra i nuclei ipotalamici dei due lati, sia fibre in decussazione, provenienti dal globo pallido e dal nucleo amigdaloideo. La commessura di Ganser è simile a quella di Meynert, ma è situata al di sopra del chiasma ottico ed è fatta da fibre nervose sottili di incerta provenienza.

Commessura delle abenule o commessura superiore del talamo

È costituita dalle fibre che provengono dalla corteccia olfattiva, passano nella stria midollare del talamo e sono destinate ai nuclei abenulari di entrambi i lati. A tali fibre vanno aggiunte fibre corticoabenulari mediali, fibre corticoabenulari laterali, fibre settoabenulari, fibre amigdaloabenulari, fibre ipotalamoabenulari, fibre preotticoabenulari e fibre tettoabenulari.

V. anche: DIENCEFALO (V, 74).

Cervelletto

Commessura cerebellare superiore ed inferiore

Nel cervelletto sono presenti fibre a decorso commessurale interemisferico. Distinguiamo, rispetto alla posizione che esse assumono all'ilo del cervelletto, una commessura superiore ed una inferiore. In esse, oltre a fibre di collegamento interemisferico, decorrono anche fibre di proiezione crociate appartenenti alle vie cerebellospinali, spinocerebellari e cerebellovestibolari.

Commessura dei nuclei del tetto

I nuclei del tetto o del fastigio del cervelletto dei due lati sono uniti tra loro da fibre commessurali a direzione trasversale.

Pavimento del IV ventricolo

Commessura intercinereale

L'ala grigia o ala cinerea corrispondente al trigono del nervo glossofaringeo e del nervo vago, situata sul pavimento del IV ventricolo, è collegata con quella controlaterale da due fascicoli cinerei, destro e sinistro, che si congiungono lungo la linea mediana costituendo una lamina di sostanza grigia detta commessura intercinereale.

Telencefalo

Commessura anteriore del telencefalo o chiasma olfattorio

È situata nella porzione anteriore del telencefalo, sulla parete anteriore del III ventricolo, davanti alle colonne del fornice. È formata da due braccia anteriori (a forma di U aperta in avanti) e da due braccia posteriori (a forma di U aperta indietro). Il braccio anteriore forma la commessura interbulbare che collega il bulbo olfattivo di un lato con quello controlaterale. La sua funzione è il trasferimento delle informazioni olfattive da un bulbo olfattivo all'altro. La parte posteriore, più grande di quella anteriore, collega il nucleo amigdaloideo di un lato con quello controlaterale. Attraverso essa passano fibre commessurali posteriori di interconnessione tra i nuclei amigdaloidei dei due lati ed anche vere e proprie fibre olfattive crociate che pertanto si controlateralizzano. Inoltre nella parte posteriore della commessura anteriore del telencefalo passerebbero fibre colleganti le aree corticali temporali inferiori dei due lati. La loro funzione quindi sarebbe quella di trasferire da un emisfero all'altro informazioni sensoriali sia olfattive sia di altro tipo.

Commessura del fornice

È chiamata anche *commessura dell'ippocampo* o *psalterium* (dalla somiglianza di questa commessura con un antico strumento musicale a corda, simile alla cetra, detto appunto *psalterium*). È un nastro di sostanza bianca costituito da fibre commessurali che passano da una gamba all'altra del fornice. Ne risulta un'area triangolare che ha per base lo splenio del corpo calloso e per lati le gambe stesse del fornice.

Formazioni interemisferiche

Sono tutte le formazioni che uniscono tra loro i due emisferi cerebrali e comprendono il corpo calloso, il chiasma dei nervi ottici, la losanga otticopeduncolare (che racchiude le seguenti formazioni: *tuber cinereum*, peduncolo ipofisario, *infundibulum*, ipofisi), i tubercoli mammillari ed i peduncoli cerebrali. Fra le formazioni interemisferiche alcuni AA. descrivono anche la sostanza perforata anteriore, situata ai lati del chiasma ottico dorsalmente alla benderella olfattoria, e la sostanza perforata posteriore detta anche fossa interpeduncolare a forma triangolare con base anteriore addossata ai tubercoli mammillari e apice posteriore corrispondente all'angolo di separazione dei due peduncoli cerebrali. Infine, posteriormente troviamo ancora la estremità posteriore del corpo calloso. Soltanto nel corpo calloso passano fibre da un emisfero all'altro ed anche nel chiasma dei nervi ottici si ha un parziale incrociamento di fibre.

Tra le decussazioni delle formazioni interemisferiche segnaliamo la decussazione sopramammillare costituita da fibre che, provenendo dalle zone corticali limbiche, passano nel fascicolo mediale del proencefalo, nel fornice e terminano nel tegmento del mesencefalo dopo aver raccolto fibre che collegano i due nuclei subtalamici di Luys.

Tutte le altre formazioni essendo situate sulla linea mediana hanno la funzione di tener uniti tra loro i due emisferi cerebrali controlaterali e pertanto si chiamano formazioni interemisferiche.

V. anche: CERVELLO.

Bibliografia

Crosby E., Humphrey T., Lauer E., *Correlative Anatomy of the Nervous System*, 1962, Macmillan, New York.
Delmas A., *Vie e centri nervosi*, 1971, UTET-Masson, Torino-Paris.
Everett N. B., *Neuroanatomia funzionale*, 1971, Universo, Roma.
Fumagalli Z., *Guida allo studio dell'anatomia dell'uomo*, II, 1971, Vallardi, Milano.
Ganong W. F., *Fisiologia medica*, 1971, Piccin, Padova.
Guyton A. C., *Textbook of Medical Physiology*, 1971, Saunders, Philadelphia.
Ham A. W., *Istologia*, 1979, USES, Firenze.
Houssay B. A., *Fisiologia umana*, 1965, Pensiero Scientifico, Roma.
Langman J., *Embriologia medica*, 1971, Piccin, Padova.
Lazorthes G., *Le système nerveux central*, 1968, Masson, Paris.
Mountcastle V. B., *Trattato di fisiologia medica*, 1973, Piccin, Padova.
Netter F., *The Nervous System*, in *Ciba Collection of Medical Illustrations*, 1972, CIBA, New York.
Niuwenhuys R., Voogd J., Van Huijzen C., *The Human Central Nervous System*, 1978, Springer, Berlin.
Pansky B., Delmas J. A., *Review of Neuroscience*, 1980, Macmillan, New York.
Sobotta U., *Atlante di anatomia dell'uomo*, 1969, USES, Firenze.
Testut L., Jacob O., *Trattato di anatomia topografica*, I, 1967, UTET, Torino.

CARLO CAVALLOTTI

Digitized by Google

NERVOSI CENTRI E VIE

F. *centres nerveux*; *voies nerveuses*. - I. *nervous centres*; *nervous tracts*. - T. *Nervenzentren*; *Nervenwegen*. - S. *centros nerviosos*; *vías nerviosas*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Centri motori (motilità automatica)	NERVOSI CENTRI E VIE; CERVELLETTO (III, 1577); CERVELLO (III, 1784); EXTRAPIRAMIDALE SISTEMA (VI, 479); MIDOLLO SPINALE (IX, 1324); MOTORIO SISTEMA (IX, 2030); RETICOLARE FORMAZIONE; TRONCO ENCEFALICO
Centri motori (motilità volontaria)	NERVOSI CENTRI E VIE; CERVELLO (III, 1700; 1767); MIDOLLO SPINALE (IX, 1320); MOTORIO SISTEMA (IX, 2030); PIRAMIDALE SISTEMA
Centri sensitivi	NERVOSI CENTRI E VIE; CERVELLO (III, 1797); RETICOLARE FORMAZIONE; TALAMO
Centri vegetativi	NERVOSI CENTRI E VIE; CERVELLO (III, 1789); IPOTALAMO (VIII, 450); MIDOLLO SPINALE (IX, 1320); NEUROVEGETATIVO SISTEMA; RETICOLARE FORMAZIONE
Commessure nervose	NERVOSE COMMESSURE; CERVELLETTO (III, 1595); CERVELLO (III, 1656); DIENCEFALO (V, 74); MIDOLLO SPINALE (IX, 1313); TRONCO ENCEFALICO
Connessioni o associazioni nervose	CERVELLETTO (III, 1581); CERVELLO (III, 1698; 1714; 1841); MIDOLLO SPINALE (IX, 1325)
Unità motoria	MOTORIO SISTEMA (IX, 2031)
Vie centrali del trigemino	NERVOSI CENTRI E VIE; TRIGEMINO NERVO; SENSITIVO SISTEMA
Vie cocleari	NERVOSI CENTRI E VIE; ACUSTICO NERVO (I, 436); CERVELLO (III, 1816); ORECCHIO; UDITO
Vie della sensibilità	NERVOSI CENTRI E VIE; SENSITIVO SISTEMA
Vie della sensibilità dolorifica	NERVOSI CENTRI E VIE; CERVELLO (III, 1812); DOLORE (V, 530); LIMBICO SISTEMA (VIII, 1708); SENSITIVO SISTEMA
Vie della sensibilità tattile	NERVOSI CENTRI E VIE; CERVELLO (III, 1798); SENSITIVO SISTEMA; TATTILE SENSIBILITÀ
Vie della sensibilità termica	NERVOSI CENTRI E VIE; SENSITIVO SISTEMA; CERVELLO (III, 1812)
Vie della sensibilità viscerale	NERVOSI CENTRI E VIE; NEUROVEGETATIVO SISTEMA
Vie gustative	NERVOSI CENTRI E VIE; CERVELLO (III, 1836); GUSTO (VII, 965); LINGUA (VIII, 2010); SENSITIVO SISTEMA
Vie motrici (della motilità automatica)	NERVOSI CENTRI E VIE; CERVELLETTO (III, 1581); CERVELLO (III, 1714); EXTRAPIRAMIDALE SISTEMA (VI, 484); MIDOLLO SPINALE (IX, 1330); MOTORIO SISTEMA (IX, 2030); POSTURA
Vie motrici (della motilità volontaria)	NERVOSI CENTRI E VIE; CERVELLO (III, 1698); MIDOLLO SPINALE (IX, 1324); MOTORIO SISTEMA (IX, 2030); PIRAMIDALE SISTEMA
Vie motrici viscerali ortosimpatiche	NERVOSI CENTRI E VIE; NEUROVEGETATIVO SISTEMA
Vie motrici viscerali parasimpatiche	NERVOSI CENTRI E VIE; NEUROVEGETATIVO SISTEMA
Vie olfattive	NERVOSI CENTRI E VIE; CERVELLO (III, 1836); NASO E SENI PARANASALI; OLFATTO; SENSITIVO SISTEMA
Vie ottiche	NERVOSI CENTRI E VIE; CERVELLO (III, 1822); SENSITIVO SISTEMA; OTTICO NERVO; VISIONE
Vie vestibolari	NERVOSI CENTRI E VIE; ACUSTICO NERVO (I, 439); EQUILIBRIO (VI, 1); ORECCHIO; VESTIBOLARE APPARATO; CERVELLO (III, 1822)

SOMMARIO

DEFINIZIONE DI CENTRI E VIE NERVOSE

La funzione fondamentale del sistema nervoso, secondo Sherrington, è quella di «coordinare i vari segnali che provengono dall'esterno e dall'interno dell'organismo, per creare atti ordinati e adatti ai bisogni dell'essere vi-

Digitized by Google

vente». Per svolgere questa complessa funzione, all'interno del sistema nervoso esistono dei raggruppamenti di cellule nervose (neuroni) che esplicano una specifica funzione: i cosiddetti *centri*, o *nuclei*, *nervosi* (c. n.). Tali centri del sistema nervoso devono essere collegati nelle due direzioni, cioè sia in andata che in ritorno, con tutti i territori periferici dell'organismo.

Questi collegamenti costituiscono le *vie nervose* (v. n.), chiamate anche *circuiti nervosi* o *grandi v. n.* Dal punto di vista morfologico le v. n. sono formate da un certo numero di catene polineuroniche nelle quali i pirenofori dei neuroni sono tra loro vicini e raccolti in determinati luoghi del S.N.C. (i *centri*, o *nuclei*, *nervosi*). Anche i neuriti di tali neuroni sono tra loro vicini e decorrono in zone ben definite del S.N.C. o nei nervi periferici.

Per fornire una idea precisa della complessa organizzazione morfologica e funzionale dei c. n. e delle v. n., descriveremo, nell'ordine, i c. n. motori, quelli sensitivi e quelli vegetativi. Poi illustreremo le vie motrici e sensitive, sia somatiche che viscerali, e infine concluderemo la trattazione con alcune considerazioni funzionali. In questo modo sarà messa in evidenza la fondamentale unità morfologica e funzionale del sistema nervoso e verranno sottolineate le intime correlazioni e la perfetta interdipendenza di tutte le sue parti.

CENTRI NERVOSI

Centri nervosi motori

Il S.N.C. controlla l'attività dei muscoli scheletrici e regola l'esecuzione del movimento. I c. n. destinati al controllo del movimento sono i seguenti:

a) *centri motori corticali*;
b) *centri sottocorticali*;
c) *cervelletto*;
d) *motoneuroni del tronco dell'encefalo e del midollo spinale*.

Nei centri motori corticali (v. CERVELLO) viene programmata l'esecuzione di un movimento. I centri motori

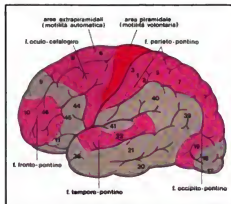



Fig. 1. Centri corticali della motilità automatica (o extrapiramidali) e della motilità volontaria (o piramidale). Le aree motrici extrapiramidali sono state colorate *in viola*, mentre l'area precentrale (o della motilità volontaria) è stata colorata *in rosso*. Sono indicate le aree di origine dei principali fasci (f.) motori extrapiramidali. Le altre aree corticali, non correlate ai sistemi motori sono colorate *in grigio*. (*Da Cavallotti e Amenta*).

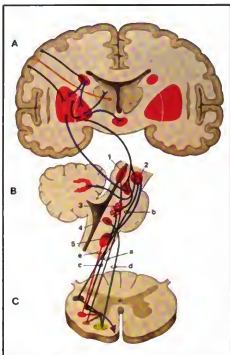



Fig. 2. Vie della motilità automatica convergenti sul neurone periferico. La figura rappresenta anche una complessiva visione dei centri e dei collegamenti della via della motilità automatica. *A*) Sezione frontale dell'encefalo passante per la zona frontale del talamo. *B*) Sezione laterale del tronco cerebrale e del cervelletto. *C*) Sezione trasversa del midollo spinale. 1) Sostanza grigia tettale; 2) nucleo rosso; 3) sostanza reticolare; 4) nuclei vestibolari; 5) oliva bulbare; a) fascio tettospinale; b) fascio rubrospinale; c) fascio reticolospinale; d) fascio vestibolospinale; e) fascio olivospinale. (*Da Cavallotti e Amenta*).

corticali si distinguono in *centri della motilità volontaria* (da cui originano gli impulsi nervosi che consentiranno l'esecuzione di un movimento [v. MOTORIO SISTEMA; PIRAMIDALE SISTEMA]) e *centri della motilità automatica* (dai quali originano impulsi nervosi che, promuovendo la regolazione del tono muscolare, rendono facilmente attuabile un movimento [v. MOTORIO SISTEMA; EXTRAPIRAMIDALE SISTEMA]).

Sia i centri della motilità volontaria che quelli della motilità automatica sono localizzati a livello della corteccia cerebrale (figg. 1 e 4). I centri della motilità volontaria o piramidale corrispondono all'area precentrale, a forma di cuneo con la base rappresentata dal polo frontale degli emisferi cerebrali. L'area precentrale può essere suddivisa in 3 aree più piccole, ciascuna con proprie caratteristiche citoarchitettoniche (aree 4, 4a, 4S). Oltre all'area motrice precentrale principale, è stata descritta un'area motrice postcentrale accessoria accolta nella stessa zona dove è rappresentata anche l'area della sensibilità generale.

Digitized by Google

I centri della motilità automatica o extrapiramidale sono localizzati in varie zone degli emisferi cerebrali (figg. 1, 2 e 4). Distinguiamo infatti: aree frontali (aree 6, 8, 10 e 46); aree parietali (aree 1, 2, 3, 5 e 7); aree temporali (area 22) e infine aree occipitali (area 19). Oltre alle aree sopra nominate, pare che diano origine a fibre motrici extrapiramidali anche il lobo dell'*insula*, l'ippocampo e il giro cingolato.

Gli impulsi originati dai centri della motilità volontaria (o piramidali) raggiungono direttamente i motoneuroni dei nuclei dei nervi motori encefalici e i motoneuroni alfa del midollo spinale.

Gli impulsi originati dai centri della motilità automatica (o extrapiramidali) raggiungono i centri motori sottocorticali (principalmente: nucleo caudato, nucleo lenticolare, subtalamo, nucleo rosso, sostanza nera, formazione reticolare, oliva bulbare) e da questi saranno trasmessi ai

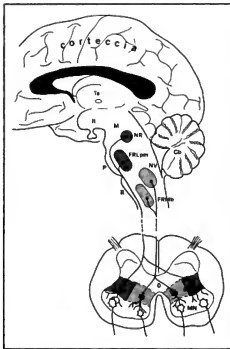



Fig. 3. Rappresentazione schematica dei sistemi motori sottocorticali e delle loro connessioni con la periferia spinale. Il sistema sottocorticale «laterale», originantesi principalmente dalla formazione reticolare laterale pontomesencefalica (FRLpm) e dalla porzione parvicellulare del nucleo rosso (NR), manda fibre agli interneuroni (tN) della porzione laterale intermedia del grigio midollare spinale, controllando in tal modo i motoneuroni (MN) destinati alla muscolatura degli arti. Il sistema sottocorticale «mediale» prende invece origine dal complesso nucleare vestibolare (NV) e dalla formazione reticolare mediale bulbare (FRMb). Esso manda fibre agli interneuroni della porzione mediale intermedia che controllano i motoneuroni destinati alla muscolatura assiale del tronco. P) Ponte; B) bulbo; M) mesencefalo; Cb) cervelletto; Ta) talamo; It) ipotalamo; CC) corpo calloso. (*Originale Ghelarducci*).

motoneuroni alfa e gamma del tronco dell'encefalo (v.) e del midollo spinale (v.) (fig. 3).

Anche il cervelletto (v.) e i nuclei vestibolari, che sono continuamente informati del grado di tonicità dei vari gruppi muscolari e della posizione del corpo nello spazio, partecipano, in associazione al sistema della motilità automatica, alla regolazione delle attività motrici. L'azione del cervelletto si concretizza in una stabilizzazione del movimento.

I motoneuroni alfa e gamma sono localizzati nei nuclei dei nervi motori encefalici (a livello del tronco dell'encefalo) e nelle corna grigie anteriori del midollo spinale. I motoneuroni alfa innervano le fibre muscolari striate, mentre i motoneuroni gamma provvedono all'innervazione delle fibre motrici del fuso neuromuscolare (recettore di stiramento posto nella compagine dei muscoli scheletrici).

I motoneuroni alfa sono 3 milioni per ciascun lato del midollo spinale; i motoneuroni gamma 1 milione per ciascun lato del midollo spinale. Il diametro medio del corpo cellulare di un motoneurone alfa è di ca. 100 μm, quello di un motoneurone gamma è di ca. 60 μm.

Centri nervosi sensitivi

Il S.N.C. deve essere continuamente informato di quanto accade all'esterno e all'interno dell'organismo allo scopo di poter elaborare risposte motrici somatiche e viscerali. Tutte le risposte effettrici del S.N.C. sono una reazione a stimolazioni provenienti sia dall'esterno sia dall'interno dell'organismo.

Le strutture destinate a ricevere le informazioni afferenti sono dette *recettori* (v.). Il problema della classificazione anatomofunzionale dei recettori è oltremodo complesso. Generalmente, sulla base di una classificazione proposta da Sherrington, i recettori si suddividono in *interocettori* (recettori localizzati nelle porzioni del corpo non in diretta comunicazione con l'esterno), *esterocettori* (che ci informano di quanto accade nel mondo esterno) e *propriocettori* (recettori posti nella compagine dell'apparato locomotore o nella porzione vestibolare dell'orecchio interno, le cui informazioni sono indispensabili per il mantenimento dell'equilibrio).

Le informazioni provenienti dai recettori raggiungono il S.N.C. (midollo spinale o tronco dell'encefalo) attraverso la porzione sensitiva o afferente di un nervo spinale o cranico. Mentre i nervi spinali sono sempre misti (sensitivi e motori), alcuni nervi cranici sono sensitivi puri.

Le fibre nervose che trasportano le afferenze al S.N.C. sono dendriti di cellule nervose il cui corpo cellulare è posto in un ganglio spinale o in un ganglio annesso ai nervi encefalici. A tale regola fanno eccezione le vie olfattive e le vie ottiche, che rappresentano una via nervosa intranevrassiale.

L'assone del neurone gangliare contrarrà, a livello della sostanza grigia del midollo spinale o del tronco cerebrale, una sinapsi con un neurone da cui si dipartiranno altre fibre nervose dirette a livelli superiori del S.N.C. e costituenti le vie intranevrassiali di collegamento tra varie porzioni del S.N.C., o, più semplicemente una *v. n. sensitiva*.

Le v. n. sensitive, nel loro decorso, raggiungono alcuni nuclei di sostanza grigia (i *c. n. sensitivi*), e infine raggiungeranno uno dei *centri di integrazione* del S.N.C. I centri di integrazione analizzano, elaborano e coordinano le informazioni ricevute, le immagazzinano e promuovono l'esecuzione di risposte. I centri di integrazione sono: la corteccia cerebrale, la corteccia dei tubercoli quadrigemelli superiori e la corteccia cerebellare.

Digitized by Google

Di tutte le informazioni, che ad ogni secondo raggiungono il S.N.C., soltanto l'1% raggiunge la soglia della coscienza e diviene sensazione cosciente. Le rimanenti afferenze vengono analizzate ed elaborate dai e. n. inferiori, senza che avvertiamo alcuna sensazione.

Le aree corticali deputate alla percezione della sensibilità esterocettiva generale (aree somestesiche) sono due: una principale e l'altra secondaria. La sensibilità percepita a livello corticale è precisa e ben definita, ed è detta *epicritica* (cioè, appunto, secondo l'etimologia greca, 'distinguente').

L'area principale corrisponde alle aree 3, 2 e 1 ed è posta nella circonvoluzione postcentrale, posteriormente al solco centrale di Rolando. Detta area è caratterizzata dalla presenza di cellule stellate o cellule dei granuli.

Nella corteccia somestesica esiste una corrispondenza con le varie zone dell'organismo. Nella porzione ascendente, partendo dalla superficie mediale dell'emisfero, sono infatti proiettate le sensazioni provenienti dalle zone genitale e anale; quindi, via via discendendo, quelle provenienti dall'arto inferiore, dal tronco, dal collo, dalla porzione posteriore della testa, dall'arto superiore, dal volto, dai denti, dalla lingua, dalla faringe e dagli organi addominali.

A livello corticale si chiudono gli archi riflessi evocati dallo stimolo sensoriale e, con la partecipazione delle aree associative, avviene la più fine discriminazione delle sensazioni tattili e termodolorifiche, che vengono riferite a una ben precisa zona dell'organismo, integrate e raffrontate con le esperienze precedenti.

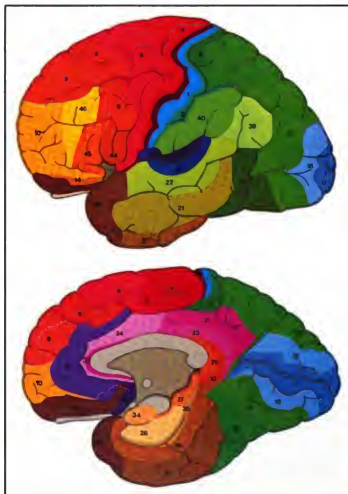



Fig. 4. *In alto*: mappa delle aree citoarchitettoniche della faccia laterale dell'emisfero cerebrale sinistro dell'uomo secondo Brodmann. *In basso*: mappa delle aree citoarchitettoniche della faccia mediale dell'emisfero cerebrale destro dell'uomo secondo Brodmann. Le aree sensitive e sensoriali sono state rappresentate *in blu* o *in azzurro* (aree 1, 17, 18, 41, 42, 43), quelle motrici *in rosso* o *arancione*. (*Da Cavallotti e Amenta*).

Digitized by Google

L'area somestesica secondaria, o supplementare, è posta alla base delle circonvoluzioni pre- e postcentrale. Una sua stimolazione, in pazienti non anestetizzati, causa sensazioni riferibili soltanto al braccio e alla gamba.

È da notare che le fibre provenienti dalla via della sensibilità dolorifica pare si distribuiscano diffusamente in tutta la corteccia cerebrale, sicché non esisterebbe un loro punto preciso di corrispondenza somatotopica.

Oltre alle aree sensitive, sulla corteccia cerebrale sono rappresentate aree sensoriali (fig. 4). Per una loro dettagliata descrizione rimandiamo alle voci CERVELLO; SENSITIVO SISTEMA.

Tutte le forme di sensibilità che raggiungono la corteccia cerebrale (sono le sole informazioni che divengono coscienti) vengono «parzialmente elaborate» a livello del talamo. Il talamo è una struttura del diencefalo su cui convergono tutte le vie sensitive con la sola eccezione delle vie olfattive.

Altra stazione su cui convergono informazioni provenienti da tutti i sistemi sensoriali dell'organismo è la formazione reticolare. Essa è in grado di sincronizzare e rendere funzionalmente efficace l'attività elettrica della corteccia cerebrale.

Centri nervosi vegetativi

Langley propose di chiamare *autonomo* il sistema nervoso vegetativo supponendo in esso un grado d'indipendenza dal S.N.C. molto maggiore di quello che in effetti esiste. Il controllo corticale delle attività vegetative si esercita non solo attraverso le fibre efferenti dalla corteccia, ma anche attraverso il sistema nervoso somatico e la via neuroendocrina. È pertanto opportuno parlare di centri di controllo dell'attività vegetativa. Essi sono situati principalmente nell'ipotalamo (v.; parte ventrale del diencefalo) e sono costituiti dai nuclei sopraottico, paraventricolare e tuberomammillare, dal *tuber cinereum*, dalla sostanza grigia centrale e dalla formazione reticolare ipotalamica (v. RETICOLARE FORMAZIONE). I centri vegetativi dell'ipotalamo sono collegati con le altre parti del S.N.C. mediante vie afferenti provenienti dal sistema olfattivo, dal corpo striato e dal talamo. Le vie efferenti sono destinate, in massima parte, ai centri vegetativi mesencefalobulbospinali e all'ipofisi (sistema periventricolare e fascicolo longitudinale dorsale di Schütz). Ricerche elettrofisiologiche hanno confermato che nei nuclei ipotalamici anteriori sarebbero preminentemente localizzate rappresentazioni di funzioni parasimpatiche (miosi, bradicardia, salivazione, iperperistaltismo intestinale, minzione, defecazione), mentre in quelli della regione laterale e posteriore sarebbero localizzate funzioni simpatiche (midriasi, ipertensione, sudorazione, iperpnea, orripilazione, inibizione della peristalsi intestinale).

Non è però attribuibile ai centri vegetativi un'organizzazione somatotopica analoga a quella delle aree corticali; le funzioni vegetative sarebbero ampiamente rappresentate nella corteccia cerebrale. Le aree alle quali è riconosciuta la partecipazione a funzioni vegetative sono: la circonvoluzione del corpo calloso, la corteccia orbitaria, la faccia mediale del lobo frontale, l'*insula*, la formazione ammonicoamigdaloidea del lobo temporale, le aree motorie precentrali. Qui le rappresentazioni vegetative e somatiche si sovrappongono le une alle altre rendendo possibili correlazioni intime e unitarie tra attività psichiche e attività viscerali.

Pertanto, nel considerare la morfologia funzionale dei c. n. bisogna tener sempre presente che i centri motori, quelli sensitivi e quelli viscerali sono intimamente correlati tra loro e, funzionalmente, rappresentano una sola unità che interagisce in perfetta sincronia.

V. anche: NEUROVEGETATIVO SISTEMA.

VIE MOTRICI

Le *vie motrici* costituiscono i collegamenti tra il S.N.C. e la periferia dell'organismo (collegamenti in andata o in uscita col S.N.C.). Sono chiamate anche *vie centrifughe* o *efferenti* o *effettrici* o *discendenti*.

Le vie motrici possono essere divise in somatiche e viscerali. Le *vie motrici somatiche* conducono alla muscolatura scheletrica striata volontaria gli stimoli motori provenienti dalla corteccia cerebrale.

Le *vie motrici viscerali* conducono alla muscolatura viscerale, in gran parte liscia e in piccola parte striata (miocardio), gli stimoli motori provenienti dai centri corticali e sottocorticali del sistema nervoso vegetativo.

Descriveremo nell'ordine:

1) la via della motilità volontaria o via piramidale o via corticomotrice diretta;

2) la via della motilità automatica o sistema extrapiramidale;

3) la via cerebellare efferente o via corticomotrice indiretta;

4) la via motrice viscerale ortosimpatica;

5) la via motrice viscerale parasimpatica.

Via della motilità volontaria o via piramidale o via corticomotrice diretta

Rappresenta la più compatta via motrice del S.N.C. Il termine *via piramidale* è improprio, in quanto essa contiene anche fibre che hanno il significato morfofunzionale di fibre della motilità automatica.

Per questa via è stata proposta la generica denominazione di *fascio corticospinale* (fig. 5). Ma neppure questa denominazione è idonea a descriverla complessivamente, considerato che dalla corteccia cerebrale si dipartono fasci destinati a far parte della via della motilità automatica e, d'altro canto, un contingente di fibre della via della motilità volontaria non raggiunge il midollo spinale, ma si arresta a livello dei nuclei motori somatici dei nervi encefalici (tali fibre costituiscono il *fascio corticonucleare*, v. sotto).

Riteniamo, di conseguenza, preferibile la denominazione di *via della motilità volontaria*, che meglio ne illustra l'importante funzione. Essa si compone di due contingenti:

a) una via che va dalla corteccia cerebrale ai nuclei motori somatici dei nervi cranici (e da qui ai muscoli scheletrici della faccia e del collo: fascio corticonucleare);

b) una via le cui fibre si portano ai motoneuroni spinali (e poi ai muscoli scheletrici del collo, del tronco e degli arti: fascio corticospinale).

Per ragioni di chiarezza considereremo separatamente le fibre che si arrestano a livello del tronco dell'encefalo (fascio corticonucleare o genicolato), e quelle che vanno, invece, al midollo spinale (fascio corticospinale).

Il *fascio corticonucleare*, detto anche *genicolato* o *corticobulbare* (fig. 6), trasporta impulsi motori volontari dalla corteccia cerebrale ai nuclei motori somatici dei nervi encefalici. È costituito da due neuroni: uno corticale, l'altro nucleare. L'assone di quest'ultimo abbandona il S.N.C. e va alla periferia come nervo encefalico, per innervare le fibrocellule muscolari striate, poste sotto il suo controllo. Le fibre che costituiscono il fascio sono in parte dirette, ma soprattutto crociate.

La sua origine è nella porzione inferiore della circon-

Digitized by Google

voluzione precentrale, dove è posta la zona che presiede ai movimenti del capo.

Abbandonata la corteccia, il fascio corticonucleare passa nella sostanza bianca sottocorticale (centro semiovale), nella parte inferiore della quale subisce una rotazione di 90°; per cui le fibre provenienti dalla parte superiore dell'area motrice si collocano posteriormente, e viceversa. Nella capsula interna il fascio occupa il ginocchio (di qui il nome di fascio genicolato), dove presenta una ben definita disposizione somatotopica. Anteriormente, infatti, sono disposte le fibre destinate ai nervi oculomotore comune, trocleare e abducente; in mezzo quelle destinate ai nervi trigemino e facciale; posteriormente quelle dirette ai nervi glossofaringeo, vago, accessorio e ipoglosso. Nel piede del peduncolo cerebrale le fibre si collocano medialmente alle corticospinali (1/5 mediale del piede).

Le fibre del fascio corticonucleare raggiungono quindi i nuclei di origine delle fibre motrici somatiche dei nervi cranici (fig. 6), dopo essersi incrociate a vari livelli in prossimità della loro terminazione.

Il *fascio corticospinale* (fig. 5) rappresenta il contingente più consistente della via della motilità volontaria. È costituito da due ordini di neuroni: i primi, centrali, i cui pirenofori sono situati in una limitata area della corteccia

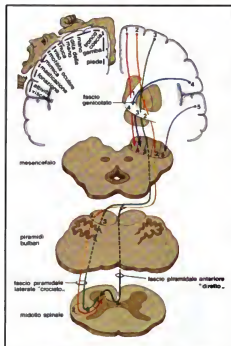



Fig. 5. Il fascio corticospinale o piramidale. Le sezioni mesencefalica, bulbare e del midollo spinale sono raffigurate dalla faccia posteriore. 1) Fibre corticopontine; 2) fibre corticospinali; 3) fibre corticospinali; 4) fibre corticonucleari; 5) fibre corticopontine. (*Da Cavallotti e Amenta*).

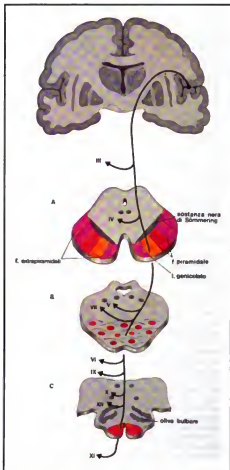



Fig. 6. Il fascio corticonucleare. *A*) Sezione condotta a livello del mesencefalo (tubercoli quadrigemelli inferiori). *B*) Sezione condotta a livello del ponte. *C*) Sezione condotta a livello del bulbo o midollo allungato. Con i numeri romani sono stati rappresentati, realmente o idealmente, i nuclei di origine dei nervi cranici. (*Da Cavallotti e Amenta*).

cerebrale, detta zona motoria o precentrale; i secondi, periferici, i cui pirenofori sono situati nelle corna grigie anteriori del midollo spinale. Per definizione il tratto piramidale è composto dalle fibre nervose (1.200.000 per ciascun lato) che decorrono nelle piramidi bulbari; ma non tutte queste fibre derivano dalle cellule piramidali giganti poste nel giro precentrale della corteccia cerebrale (cellule piramidali giganti di Betz). Infatti le osservazioni di Lasek indicano che solo il 2-3% delle fibre del tratto piramidale ha origine dalle cellule di Betz (che sono da 18.000 a 20.000 per ciascun emisfero); il 23-37% ha ori-

Digitized by Google

gine dalle piccole cellule nel giro precentrale; del rimanente 59-74% non si conosce l'origine.

Nelle piramidi bulbari decorre un complesso di fibre di diversa origine: pertanto, il termine *via piramidale*, sebbene consacrato dall'uso, sarebbe improprio. Sarebbe più opportuno, quindi, chiamarla *via corticospinale* o, meglio, *via della motilità volontaria*.

Prima di passare nelle piramidi bulbari, le fibre piramidali dell'area precentrale decorrono nel braccio occipitale della capsula interna, poi nel terzo quinto, quello di mezzo, del piede dei peduncoli cerebrali, e infine nella decussazione delle piramidi bulbari, sicché ne risulta un fascio piramidale crociato, che scende nel cordone laterale del midollo spinale, e un piccolo fascio piramidale diretto che scende nel cordone anteriore del midollo spinale e che si incrocia, prima di terminare, sui motoneuroni spinali (v. anche: NERVOSE COMMESSURE).

Le fibre terminano nella zona grigia intermedia del midollo spinale contraendo sinapsi con neuroni di associazione, per mezzo dei quali sono connesse ai motoneuroni del corno grigio anteriore del midollo spinale; solo il 10-20% delle fibre prenderebbe sinapsi direttamente con i motoneuroni, senza l'interposizione delle cellule di associazione (fig. 5).

Via della motilità automatica o sistema extrapiramidale

È una via polineuronica complessa. Anche il termine *extrapiramidale* è improprio, sebbene sia consacrato dall'uso. Marshall definisce il sistema extrapiramidale: «tutti i neuroni devoluti alla funzione motoria, esclusi quelli del tratto corticospinale e i motoneuroni spinali». Normalmente la via della motilità automatica è denominata *sistema extrapiramidale* (v. EXTRAPIRAMIDALE SISTEMA), o *sistema sottocorticospinale*, ma è preferibile definirla *via della motilità automatica* per sottolinearne l'importante ruolo fisiologico. È da tenere presente che il termine *sottocorticospinale* è errato in quanto anche la via della motilità automatica ha i suoi centri corticali. Le sue strutture anatomiche e funzionali non sono ancora ben delimitate. Col progredire delle ricerche si accumulano nuove conoscenze su questa via, e si identifica un sempre maggior numero di centri connessi con essa.

La principale differenza che intercorre tra questa via e quella della motilità volontaria è che, al contrario di quest'ultima, che è mononeuronica e costituita da neuroni lunghi, la via della motilità automatica è polineuronica, costituita da una serie di neuroni ad assone breve, attraverso i quali gli impulsi nervosi raggiungono il motoneurone periferico (fig. 7).

Filogeneticamente la via della motilità automatica precede la comparsa di quella della motilità volontaria. Ontogeneticamente la sua mielinizzazione è precedente a quella della via della motilità volontaria (per cui nel bambino, nei primi 3-4 anni di vita, prevale l'azione della via della motilità automatica).

I centri della via della motilità automatica sono disposti in quattro livelli: corteccia cerebrale, nuclei della base, formazioni grigie del tronco cerebrale e midollo spinale. I collegamenti tra questi 4 livelli costituiscono le connessioni della via extrapiramidale e per la loro dettagliata descrizione rimandiamo alla voce EXTRAPIRAMIDALE SISTEMA.

Le fibre componenti dei numerosi fasci della via della motilità automatica terminano in contatto con i motoneuroni delle corna grigie anteriori del midollo spinale o con alcuni motoneuroni del tronco cerebrale.

Non tutti i fasci efferenti percorrono il midollo spinale

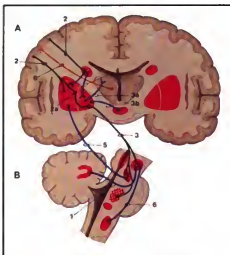



Fig. 7. Le connessioni della via della motilità automatica. *A*) Sezione frontale dell'encefalo passante per la zona intermedia del talamo. *B*) Sezione laterale del tronco cerebrale e del cervelletto. 1) Fascio cerebellorubro; 2) e 2a) fasci corticostriati; 3) efferenze pallidali dirette al nucleo rosso, alla sostanza nera ed alla sostanza reticolare; 3a) fibre pallidotalamiche; 3b) fibre pallidosubtalamiche; 4) fibre di connessione tra le formazioni striate; 5) fibre putaminonigrali; 6) fascio talamocorticale. (Le efferenze sono state rappresentate *in nero*, i fasci di connessione tra i vari centri *in blu*). (*Da Cavallotti e Amenta*).

in tutta la sua estensione. I fasci rubro-, tetto- e olivospinali si arrestano, infatti, a livello del midollo cervicale; quello vestibolospinale raggiunge il midollo lombare. Rispetto alle fibre motrici piramidali, quelle extrapiramidali occupano una porzione di midollo spinale più vasta. Tale diversità è dovuta al fatto che i movimenti automatici sono molto più numerosi di quelli volontari.

I motoneuroni sui quali convergono le fibre della via extrapiramidale sono l'α-motoneurone e il γ-motoneurone.

Via cerebellare efferente o via corticomotrice indiretta

Fa parte della via extrapiramidale, ma per le sue particolarità morfologiche merita una descrizione dettagliata.

Essa origina con fibre corticopontine dalla regione prerolandica. Le fibre giungono ai nuclei dorsali del ponte e la via si continua con fibre pontocerebellari crociate che passano per i peduncoli cerebellari medi. In tale modo le fibre raggiungono la corteccia cerebellare. Da qui parte il fascio crociato cerebellorubro che raggiunge il nucleo rosso, donde prosegue per il midollo spinale come via rubrospinale, che si incrocia nella decussazione di Forel e decorre nel cordone laterale del midollo spinale distribuendosi ai motoneuroni del midollo spinale.

Via motrice viscerale ortosimpatica

È una via bineuronica: il pirenoforo del 1° neurone è localizzato nel nevrasse. Le fibre che fuoriescono dalle radici ventrali sono generalmente mielinizzate; esse penetrano, attraverso i rami comunicanti bianchi, nella catena

Digitized by Google

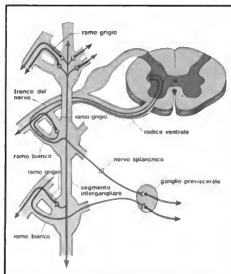



Fig. 8. La via efferente ortosimpatica (*in rosso* sono indicate le fibre pregangliari ortosimpatiche; *in blu* sono indicate le fibre postgangliari ortosimpatiche). (*Da Cavallotti e Amenta*).

laterovertebrale dell'ortosimpatico. I rami comunicanti bianchi sono rami collaterali del tronco del nervo spinale; essi esistono solo tra i mielomeri CVIII e LII, nel tratto, cioè, che corrisponde al corno grigio laterale del midollo spinale, sede dei centri ortosimpatici. Tali fibre pregangliari mieliniche originano, infatti, dalle piccole cellule visceromotrici del midollo spinale, le cui dimensioni sono minori di quelle delle cellule somatomotrici (il rapporto di grandezza è di 1 : 12).

Nella catena laterovertebrale le fibre pregangliari mielinizzate possono seguire 4 destini:

a) piegano a L verso l'alto, entrando nella costituzione del tratto intergangliare e terminano in sinapsi con neuroni di gangli situati cranialmente al punto di arrivo;

b) piegano a L verso il basso e terminano in sinapsi con neuroni gangliari posti caudalmente al punto di arrivo;

c) entrano in sinapsi con neuroni gangliari situati a livello del punto di arrivo;

d) attraversano, senza interrompersi, la catena laterovertebrale (nervi splancnici) ed entrano in sinapsi a livello di gangli previscerali (fig. 8).

Le fibre postgangliari fuoriescono dalla catena laterovertebrale e raggiungono la periferia secondo 2 principali modalità:

a) ritornano nel contesto del nervo spinale mediante i rami comunicanti grigi. Questi sono così detti in quanto scarsamente provvisti di guaina mielinica; queste fibre si distribuiscono con il nervo spinale ai vasi e alle ghiandole cutanee, ai muscoli erettori del pelo, etc.;

b) raggiungono la parete dei visceri con i rispettivi peduncoli vascolari; costituiscono, infatti, caratteristici plessi periarteriosi.

Le modalità delle terminazioni periferiche delle fibre postgangliari, dei nervi splancnici e dell'innervazione dei singoli organi sono riportate nella fig. 9.

V. anche: NEUROVEGETATIVO SISTEMA.

Via motrice viscerale parasimpatica

È una via bineuronica la cui organizzazione è diversa da quella della sezione ortosimpatica. Essa comprende nervi efferenti (motori) viscerali, che esplicano, in genere, azione antagonista rispetto ai nervi ortosimpatici presenti nello stesso territorio.

I centri parasimpatici hanno localizzazione multipla all'interno del S.N.C. Distinguiamo infatti: una porzione craniale, composta da un sistema mesencefalico e da uno rombencefalico, e una porzione sacrale.

Il *sistema mesencefalico* comprende il nucleo di Edinger-Westphal, da cui nascono fibre pregangliari che viaggiano insieme a quelle motrici somatiche del III paio. Escono dalla fossa interpeduncolare e arrivano fino al ganglio ciliare ove contraggono sinapsi. Da qui i nervi ciliari brevi portano le fibre postgangliari al muscolo ciliare e al muscolo sfintere della pupilla.

Il *sistema rombencefalico* è rappresentato da nuclei pontini e nuclei bulbari.

a) *Nuclei pontini*: 1) *nucleo mucolacrimonasale*: è annesso al VII paio, con cui si accompagnano le fibre pregangliari, che poi lo abbandonano passando nel nervo grande petroso superficiale con cui raggiungono il ganglio sfenopalatino; da qui partono fibre postgangliari che, attraverso l'anastomosi zigomaticolacrimale e tramite i nervi palatini e nasali, raggiungono le ghiandole della mucosa del naso, del palato e la ghiandola lacrimale; 2) *nucleo salivatorio superiore*: da qui le fibre decorrono nel tronco del nervo facciale, poi nella corda del timpano e, per breve tratto, nel nervo linguale (V paio di nervi cranici) e terminano nel ganglio sottomascellare; da qui originano le fibre postgangliari destinate alle ghiandole sottomascellare e sottolinguale.

b) *Nuclei bulbari*: 1) *nucleo salivatorio inferiore*: le fibre decorrono nel glossofaringeo; attraverso il nervo di Jacobson e il nervo piccolo petroso superficiale raggiungono il ganglio otico; da qui partono le fibre postgangliari che, attraverso il nervo auricolotemporale del trigemino, raggiungono la parotide; 2) *nucleo motore dorsale del vago*: detto anche nucleo pneumocardioenterico, emette fibre le quali decorrono nei vari rami di questo nervo e nella porzione bulbare dell'accessorio del vago e si distribuiscono ai visceri toracici e addominali.

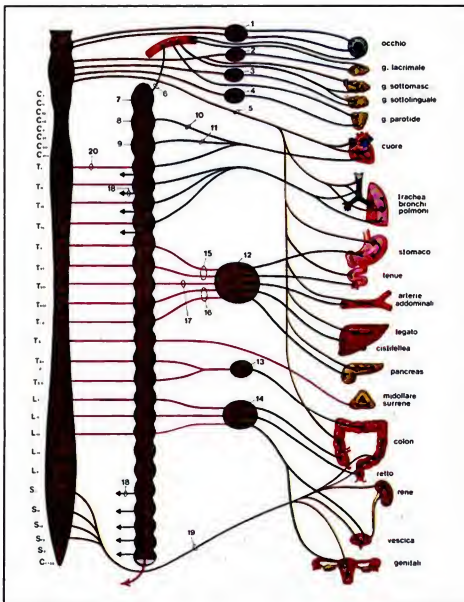
La *porzione sacrale* del parasimpatico è composta da fibre che emergono da Lv a Sv; esse arrivano al plesso ipogastrico e, con le fibre simpatiche e somatiche del nervo pudendo, formano il plesso pudendo che innerva gli organi del piccolo bacino. Esisterebbe inoltre una terza porzione parasimpatica spinale (del Ken-Kuré); le cellule che la costituiscono sarebbero isolate e sparse nella zona grigia intermedia di tutto il midollo spinale senza formare un vero e proprio nucleo. Il neurite di queste cellule esce per la radice posteriore (e non per quella anteriore). Dovrà quindi modificarsi il concetto di radice posteriore esclusivamente sensitiva (essendo essa attraversata anche dai neuriti delle cellule parasimpatiche di Ken-Kuré i cui neuriti sono diretti ai vasi, ove esercitano funzione vasodilatatrice).

V. anche: NEUROVEGETATIVO SISTEMA.

Considerazioni funzionali sulle vie motrici

La via della motilità volontaria, quella della motilità automatica e quella cerebellare efferente non sono tra loro

Digitized by Google

Fig. 9. Le vie vegetative o viscerali (sono riportate *in marrone* le fibre parasimpatiche pregangliari; *in blu* le fibre parasimpatiche postgangliari; *in viola* le fibre ortosimpatiche pregangliari; *in verde* o *nero* le fibre ortosimpatiche postgangliari): 1) ganglio ciliare; 2) ganglio sfenopalatino; 3) ganglio mascellare; 4) ganglio otico; 5) nervo vago; 6) ramo da cui origina il plesso carotico interno; 7) ganglio cervicale superiore; 8) ganglio cervicale medio; 9) ganglio cervicale inferiore; 10) nervo cardiaco ortosimpatico superiore; 11) nervo cardiaco ortosimpatico medio; 12) ganglio celiaco; 13) ganglio mesenterico superiore; 14) ganglio mesenterico inferiore; 15) grande nervo splancnico; 16) piccolo nervo splancnico; 17) medio nervo splancnico; 18) ramo comunicante grigio diretto al nervo spinale; 19) nervo parasimpatico pelvico; 20) ramo comunicante bianco dal midollo spinale. (*Da Cavallotti e Amenta*).

antagoniste, bensì complementari, partecipando ciascuna di esse alla realizzazione di movimenti precisi (fig. 10).

La via della motilità volontaria, o piramidale, comanda con immediatezza agli α-motoneuroni l'esecuzione di un movimento; la via della motilità automatica, invece, interviene nell'elaborazione del tono muscolare, dei movimenti automatici e semiautomatici e nell'inibizione di movimenti involontari sconnessi. Il cervelletto, dal canto suo, ricevendo continue afferenze dai propriocettori generali e speciali, ed essendo, di conseguenza, informato di quanto avviene nella compagine dell'apparato locomotore, attraverso efferenze comuni alla via extrapiramidale, provvede a rendere rispondenti alle concrete esigenze i movimenti, regolando opportunamente l'azione dei muscoli agonisti e antagonisti.

Mentre il sistema piramidale agisce sul movimento a livello «esecutivo», il sistema extrapiramidale ha una funzione «organizzativa» nel senso che esercita una complessa regolazione della funzione motoria.

Recentemente Magoun ha attribuito alla formazione reticolare del sistema extrapiramidale una funzione a carattere inibitorio o facilitatorio sui motoneuroni. Tra le funzioni principali del sistema extrapiramidale rientrano gli aggiustamenti posturali (v. POSTURA), i movimenti involontari associati ai movimenti volontari, il controllo degli stati emotivi degli atteggiamenti del viso e la somiglianza dei movimenti ereditari, i movimenti abituali (automatismi) e, soprattutto, la funzione vicaria, specialmente in caso di lesione del fascio piramidale. Pertanto questa v. n. può essere considerata come via motrice supplettiva alla via piramidale.

Le vie motrici viscerali partecipano alla costituzione degli archi viscerali riflessi e controllano la muscolatura liscia presente nella parete del sistema digerente (con le annesse ghiandole esocrine extraparietali), nel sistema respiratorio, nelle vie urinifere e genitali, nello spessore della parete di arterie, vene e dotti linfatici maggiori. Inoltre, la muscolatura liscia controllata dalle vie motrici

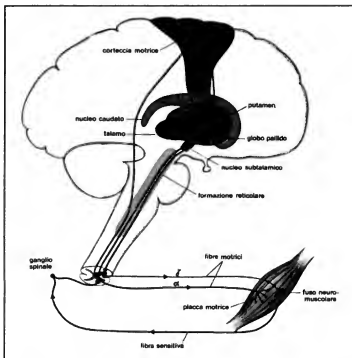



Fig. 10. Figura schematica delle vie motrici convergenti sui motoneuroni α e γ. Sono anche indicate le vie di connessione afferente ed efferente tra midollo spinale e muscolo scheletrico. (*Da Cavallotti e Amenta*).

viscerali è contenuta nella cute, nella capsula e negli involucri connettivali della prostata, della milza, nel legamento largo dell'utero, nella pleura viscerale e nell'iride.

Le vie motrici viscerali controllano, inoltre, la fase secretiva sia delle ghiandole a secrezione esterna che delle ghiandole a secrezione interna.

I nervi motori viscerali, a differenza dei nervi motori somatici, sono poveri o privi di mielina, in sostituzione della quale hanno cellule gangliari isolate che formano un lasso reticolo intorno alle fibre nervose.

Il sistema simpatico è costituito da fibre efferenti motrici, la cui conduzione è bloccata dalla nicotina (Langley). Prima di penetrare negli organi, i nervi motori viscerali compiono numerose digressioni e formano dei plessi molto fitti e forniti di gangli; tali digressioni hanno la funzione di adattarsi alla spostabilità dell'organo, evitando strappamenti, e di essere serbatoi di accumulo del mediatore chimico.

Per altre informazioni sulla morfologia e sulla funzione delle vie motrici somatiche e viscerali rimandiamo alle voci: EXTRAPIRAMIDALE SISTEMA (VI, 479); MOTORIO SISTEMA (IX, 2030); PIRAMIDALE SISTEMA; NEUROVEGETATIVO SISTEMA.

VIE SENSITIVE

Le *vie sensitive* costituiscono i collegamenti tra la periferia e il S.N.C. (collegamento, in ritorno o in entrata, col S.N.C.). Sono chiamate anche *vie centripete*, o *afferenti*, o *ascendenti*.

Esse conducono alla corteccia cerebrale gli stimoli provenienti dall'esterno e dall'interno dell'organismo.

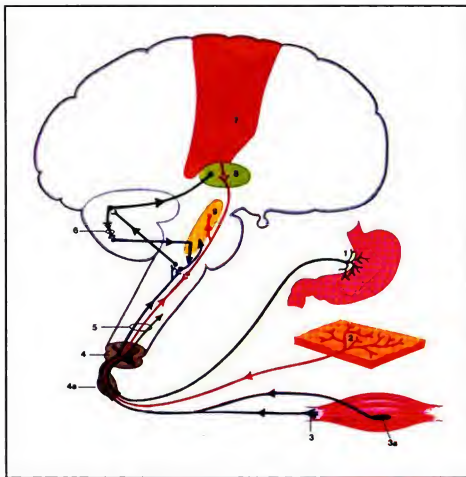
Le vie sensitive possono essere divise in somatiche e viscerali. Le *vie sensitive somatiche* trasportano la sensibilità proveniente dall'esterno dell'organismo o dall'interno dell'organismo o dai fusi neuromuscolari, dalle capsule articolari e dagli organi neurotendinei (fig. 11) o, infine, le sensibilità speciali degli organi dei sensi (gusto, olfatto, vista, udito).

Le *vie sensitive viscerali* trasportano la sensibilità proveniente dai visceri, che si serve del sistema nervoso vegetativo, nella duplice componente ortosimpatica e parasimpatica, per raggiungere i centri corticali.

Descriveremo pertanto brevemente e nell'ordine:

1) la via della sensibilità propriocettiva cosciente o via spinobulbotalamocorticale o via della sensibilità profonda;
2) la via della sensibilità propriocettiva non cosciente o via spinocerebellare o via sensitiva indiretta;
3) la via della sensibilità tattile discriminata;
4) la via della sensibilità tattile indiscriminata;
5) la via della sensibilità termica e dolorifica;
6) la via centrale del trigemino;
7) la via gustativa;
8) la via olfattiva;
9) la via ottica;
10) la via cocleare;
11) la via vestibolare;
12) la via della sensibilità viscerale.

Digitized by Google

Fig. 11. Disegno schematico delle vie sensitive. 1) Schema di recettore posto nella capsula fibrosa di un viscere (per la sensibilità interocettiva); 2) schema di recettore cutaneo (per la sensibilità esterocettiva); 3) schema di organo muscolotendineo (recettore per la sensibilità propriocettiva); 3a) schema di fuso neuromuscolare (recettore per la sensibilità propriocettiva); 4) sezione trasversa di midollo spinale, che dimostra la caratteristica disposizione della sostanza grigia (centrale) e della sostanza bianca (eccentrica); 4a) ganglio spinale; 5) v. n. ascendenti: esterocettiva (*in rosso*); propriocettiva (*in blu*); interocettiva (*in verde*); 6) circuiti cerebellari; 7) aree corticali per la percezione della sensibilità; 8) talamo; 9) formazione reticolare. (*Da Cavallotti e Amenta*).

Via della sensibilità propriocettiva cosciente o via spinobulbotalamocorticale o via della sensibilità profonda

La sensibilità propriocettiva ci dà il «senso di noi nello spazio». I propriocettori situati nelle capsule articolari, nei tendini e nei muscoli scheletrici prendono giunzione citoneurale con il protoneurone il cui corpo cellulare è situato nel ganglio spinale (fig. 12). Il neurite del protoneurone penetra nel midollo spinale e si divide in due branche. La branca discendente partecipa alla costituzione dell'arco riflesso spinale. La branca ascendente sale lungo il fascicolo gracile (mediale) e cuneato (laterale) e arriva fino al bulbo negli omonimi nuclei. In tali nuclei è posto il pirenoforo del 2° neurone della via della sensibilità propriocettiva cosciente, il cui neurite diventa controlaterale (v. NERVOSE COMMESSURE) (ma non tutti i neuriti si controlateralizzano) e va a formare il lemnisco mediale che termina nel nucleo lateroventrale posteriore del talamo. Qui è posto il pirenoforo del 3° neurone di tale via: la via della sensibilità propriocettiva cosciente è infatti una via trineuronica. Nel talamo avviene la percezione della sensibilità protopatica, mentre per la sensibilità epicritica le fibre sono proiettate, attraverso il segmento occipitale della capsula interna, alle aree corticali della sensibilità somestesica.

Via della sensibilità propriocettiva non cosciente o via spinocerebellare o via sensitiva indiretta

È una via bineuronica. Il neurite del protoneurone gangliare penetra nel midollo spinale e si divide in 2 branche. La branca discendente partecipa alla costituzione dell'arco riflesso spinale, mentre la branca ascendente penetra nel corno grigio posteriore e prende sinapsi con il 2° neurone. I neuriti dei secondi neuroni si portano al *palaeocerebellum* attraverso due distinti fasci.

Il fascio spinocerebellare dorsale, o diretto, è disposto eccentricamente nel cordone laterale e copre il fascio piramidale laterale. Esso trasporta sensibilità propriocettiva non cosciente proveniente dagli arti superiori ed inferiori; è costituito prevalentemente da fibre dirette, attraversa il peduncolo cerebellare inferiore e si distribuisce al verme, alla *lingula* e al lobulo centrale del cervelletto, porzione omolaterale.

Il fascio spinocerebellare ventrale crociato è disposto eccentricamente nel cordone laterale e copre il fascio spinotalamico laterale. Esso trasporta sensibilità propriocettiva non cosciente proveniente dal busto; è costituito da fibre crociate che si incrociano nella commessura grigia anteriore del midollo spinale. Passa attraverso il peduncolo cerebellare superiore e si distribuisce al verme superiore, al *culmen* e al *declive* del cervelletto. Prima di distribuirsi al *palaeocerebellum*, le fibre del fascio spinocerebellare ventrale crociate si incrociano ulteriormente, per cui, in definitiva, il cervelletto riceve sempre e solo fibre dalla porzione omolaterale dell'organismo.

Poiché esistono collegamenti cerebellocorticali, anche le vie della sensibilità propriocettiva non cosciente raggiungono comunque, anche se per via indiretta, la corteccia cerebrale dove vengono integrate.

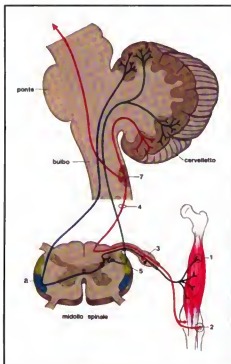



Fig. 12. Le vie della sensibilità propriocettiva. 1) Rappresentazione schematica di un fuso neuromuscolare; 2) rappresentazione schematica di un corpuscolo articolare; 3) ganglio spinale; 4) fibre dei fascicoli gracile e cuneato; 5) fascio spinocerebellare dorsale; 6) fascio spinocerebellare ventrale; 7) nuclei gracile e cuneato. (*Da Cavallotti e Amenta*).

Via della sensibilità tattile discriminata

Tutte le vie della sensibilità esterocettiva, sia tattile, sia termica, sia dolorifica, sono vie trineuroniche (fig. 13) e si servono di vie proprie per raggiungere i centri di percezione.

La sensibilità tattile comprende due differenti forme di sensibilità: la prima, ben localizzata o discriminata, la seconda mal localizzata o indiscriminata. Poiché entrambe queste forme di sensibilità tattile si servono di v. n. proprie per raggiungere i centri di percezione, le descriveremo separatamente.

I recettori della sensibilità tattile sono localizzati nella cute. Essi prendono giunzione citoneurale con il dendrite del protoneurone, il cui corpo cellulare è situato nel ganglio spinale. Il neurite del protoneurone penetra nel midollo spinale e si divide in due branche. La branca discendente, prendendo sinapsi con gli α-motoneuroni, partecipa alla costituzione dell'arco riflesso spinale. La branca ascendente non contrae sinapsi a livello del midollo spinale, resta nella sostanza bianca del cordone posteriore e forma i fascicoli gracile (mediale: riceve fibre provenienti dalle porzioni dell'organismo inferiori a TIV) e cuneato (laterale: riceve fibre provenienti dalle porzioni dell'organismo superiori a TIV).

Tali fasci sono costituiti da grosse fibre (13-20 μm di diametro) abbondantemente mielinizzate e a rapida conduzione, trasportano la sensibilità tattile ben discriminata e arrivano fino al bulbo nei nuclei gracile e cuneato.

In tali nuclei è posto il pirenoforo del 2° neurone della via della sensibilità ben discriminata, il cui neurite diventa controlaterale nella totalità dei casi e va a formare il lemnisco mediale che termina nel nucleo latero-ventrale posteriore del talamo. Qui è posto il pirenoforo del 3° neurone di tale via, il cui neurite, attraversato il braccio posteriore od occipitale della capsula interna, si dirige ai centri di percezione della corteccia cerebrale. Invece nel talamo avviene la percezione della componente protopatica (vaga, mal definita e grossolana) della sensibilità somestesica.

V. anche: SENSITIVO SISTEMA.

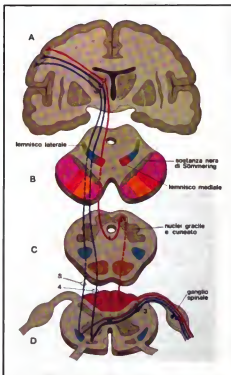
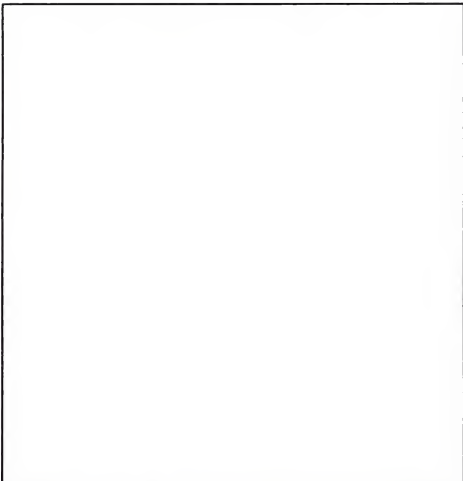



Fig. 13. Le vie della sensibilità generale esterocettiva. *A*) Sezione frontale dell'encefalo passante per la zona intermedia del talamo. *B*) Sezione trasversa passante per il mesencefalo. *C*) Sezione trasversa passante per il bulbo. *D*) Sezione trasversa passante per il midollo spinale. 1) Incrociamento delle fibre d'origine gracile e cuneato; 2) fascicoli gracile e cuneato; 3) sinapsi a livello della testa della sostanza grigia del corno posteriore del midollo spinale tra il 1° ed il 2° neurone della via della sensibilità esterocettiva; 4) fascio spinotalamico anteriore o ventrale; 5) fascio spinotalamico laterale. (*Da Cavallotti e Amenta*).

Digitized by Google

Fig. 14. La via centrale del trigemino. *A*) Sezione frontale dell'encefalo passante per la zona intermedia del talamo. *B*) Sezione del tronco cerebrale (rappresentata dalla faccia posteriore) e raffigurante in trasparenza il nucleo sensitivo del nervo trigemino. *A destra*: a) territorio d'innervazione sensitiva del nervo oftalmico (*in rosso*); b) territorio d'innervazione sensitiva del nervo mascellare (*in verde*); c) territorio d'innervazione sensitiva del nervo mandibolare (*in marrone*). (*Da Cavallotti e Amenta*).

Via della sensibilità tattile indiscriminata

In questo caso, la branca ascendente del protoneurone gangliare, invece di dirigersi verso il bulbo, sale solo per alcuni mielomeri del midollo spinale, poi penetra nelle corna grigie posteriori e contrae sinapsi con il 2° neurone. Da tale neurone si diparte un neurite che, attraversata la linea mediana, si porta nel cordone anteriore del midollo spinale, donde ascende ai centri superiori; il fascio spinotalamico anteriore o ventrale trasporta sensazioni tattili mal localizzate, indiscriminate, e giunge al nucleo lateroventrale posteriore del talamo, dove è posto il pirenoforo del 3° neurone il cui neurite si dirige ai centri di percezione della corteccia cerebrale.

V. anche: SENSITIVO SISTEMA.

Via della sensibilità termica e dolorifica

La branca ascendente del protoneurone gangliare sale per alcuni mielomeri del midollo spinale e penetra nelle corna grigie posteriori dove contrae sinapsi con il 2° neurone (fig. 13).

Il neurite del 2° neurone, nel 95% dei casi, diventa controlaterale attraversando la commessura bianca anteriore, mentre nel 5% dei casi rimane omolaterale. Nell'uomo, le fibre omolaterali sarebbero un piccolo contingente (ca. 1500-2000), del diametro compreso tra 0,5 e 2 μm, a lenta conduzione, e prima di raggiungere il talamo seguirebbero una via multisinaptica i cui neuroni sarebbero localizzati nella sostanza reticolare.

Invece, le fibre crociate raggiungono il cordone laterale del midollo spinale, piegano a L, si dispongono dorsalmente al fascio spinocerebellare anteriore e giungono al nucleo lateroventrale posteriore del talamo, dove prendono sinapsi con il 3° neurone. Le fibre del fascio spinotalamico laterale sono a conduzione veloce, hanno un diametro compreso tra 5 e 15 μm e trasportano sensazioni termodolorifiche (in caso di dolore inguaribile si esegue la loro sezione: cordotomia anterolaterale che provoca anestesia crociata sottostante).

Nel talamo viene percepita la sensibilità protopatica, mentre le fibre della sensibilità epicritica generale, attraversato il braccio posteriore della capsula interna, sono dirette alla corteccia cerebrale (v. sopra, coll. 538-540).

V. anche: DOLORE (V, 530).

Via centrale del trigemino

Si tratta di una v. n. trineuronica che trasporta alla corteccia cerebrale sensazioni tattili, termiche, dolorifiche e propriocettive coscienti (le sensazioni propriocettive non coscienti giungono, invece, alla corteccia cerebellare).

I recettori sono situati nella cute della faccia, nelle regioni frontale, parietale, occipitale e nella bocca, nel naso, nel condotto uditivo esterno e nel bulbo oculare. Il 1° neurone è rappresentato da un neurone a T pseudounipolare il cui pirenoforo è posto nel ganglio semilunare di Gasser. Il pirenoforo del 2° neurone è invece situato nel nucleo sensitivo del trigemino, che ha una porzione

mesencefalica, una pontina e una spinale. In tale nucleo esiste una precisa rappresentazione somatotopica.

I neuriti del 2° neurone si portano al talamo (fasci trigeminotalamico ventrale e dorsale) o al cervelletto (fasci trigeminocerebellare ventrale crociato e dorsale diretto). Le fibre trigeminocerebellari trasportano sensibilità propriocettiva non cosciente; le fibre trigeminotalamiche trasportano tutte le altre forme di sensibilità generale e giungono al nucleo lateroventrale del talamo, nella porzione posteriore, dove è localizzato il pirenoforo del 3° neurone della via. Il suo neurite, attraversato il braccio posteriore della capsula interna, termina nella corteccia cerebrale, al piede della circonvoluzione postcentrale, nell'area somestesica corrispondente alla regione della faccia (fig. 14).

V. anche: TRIGEMINO NERVO.

Via gustativa

Trasporta alla corteccia cerebrale la sensibilità gustativa recepita dai recettori situati nelle papille linguali, nell'epiglottide e in limitate zone dell'orofaringe. Si tratta di una v. n. trineuronica e crociata.

Il pirenoforo del protoneurone è localizzato nel ganglio genicolato del nervo facciale, o nel ganglio petroso o inferiore del nervo glossofaringeo o, infine, nel ganglio nodoso del nervo vago.

Il neurite del 1° neurone penetra nel tronco dell'encefalo e si dirige verso il nucleo del fascicolo solitario, detto anche *nucleo gustativo*, ove prende sinapsi con il 2° neurone. Nel nucleo del fascicolo solitario esiste una precisa disposizione somatotopica delle fibre. Il neurite del 2° neurone attraversa la linea mediana e diventa controlaterale, raggiunge il lemnisco mediale, al quale si associa, e si porta al nucleo lateroventrale posteriore del talamo, dove prende sinapsi con il 3° neurone: il suo neurite, attraversato, assieme alle fibre della sensibilità generale, il braccio posteriore della capsula interna, giunge ai centri di percezione della corteccia cerebrale (fig. 15).

V. anche: GUSTO (VII, 965); LINGUA (VIII, 2010).

Via olfattiva

Trasporta alla corteccia cerebrale la sensibilità olfattiva, i cui recettori sono situati nella mucosa olfattiva. Si tratta di una v. n. bineuronica, in gran parte diretta, in parte crociata, che non passa per il talamo.

Il protoneurone è rappresentato dalle cellule olfattive, il cui neurite decorre nei filamenti olfattivi ed è diretto al bulbo olfattorio ove sono situate le cellule mitrali che rappresentano il 2° neurone della via olfattiva. I neuriti delle cellule mitrali percorrono il tratto olfattivo e formano 3 strie (fig. 16).

La stria mediale è diretta all'area settale situata al disotto del ginocchio del corpo calloso (giro sottocalloso). La stria laterale è diretta all'area entorinale (uncino dell'ippocampo). La stria intermedia diventa controlaterale ed è diretta alla sostanza perforata anteriore.

Dai centri di percezione primari ha inizio il sistema limbico (v. LIMBICO SISTEMA), che è un sistema di associazione con altri centri corticali.

V. anche: OLFATTO; NASO E SENI PARANASALI.

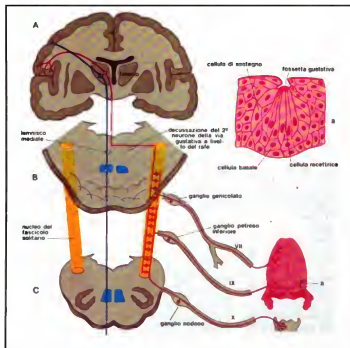



Fig. 15. Disegno schematico delle vie gustative. *A*) Sezione frontale dell'encefalo passante per la zona intermedia del talamo. *B*) Sezione trasversa del ponte. *C*) Sezione trasversa del bulbo. Nel riquadro, posto *in basso, a destra*, indicato con la lettera *a*, è contenuta una papilla circumvallata nella cui mucosa sono situati da 100 a 150 calici o bocciuoli gustativi: uno di essi risulta ingrandito nell'inserto posto *in alto, a destra*. (*Da Cavallotti e Amenta*).

Digitized by Google

Via ottica

Trasporta alla corteccia cerebrale la sensibilità visiva recepita dai fotocettori della retina (v.). Si tratta di una v. n., in parte intraretinica (trineuronica), in parte extraretinica (mononeuronica), in parte diretta, in parte crociata, che passa per il talamo. Il protoneurone è rappresentato dai fotocettori (coni e bastoncelli) il cui prolungamento neuritico prende sinapsi con il 2° neurone (cellule bipolari della retina). Il neurite delle cellule bipolari prende sinapsi con il 3° neurone (cellule multipolari o cellule gangliari della retina) il cui neurite forma il nervo ottico, il chiasma dei nervi ottici (dove avviene un parziale incrociamento delle fibre) e infine il tratto ottico. Il neurite del 3° neurone termina nel corpo genicolato laterale, dove prende sinapsi con il 4° neurone genicolocorticale. Il neurite del 4° neurone (extraretinico) attraversa il segmento retrolenticolare della capsula interna ed è diretto ai centri di percezione dell'area occipitale intorno alla scissura calcarina (fig. 17).

V. anche: OTTICO NERVO; VISIONE.

Via cocleare

Trasporta alla corteccia cerebrale la sensibilità uditiva recepita dai recettori acustici situati nell'organo del Corti. Si tratta di una v. n. polineuronica quasi completamente crociata, tranne un piccolo contingente di fibre nervose dirette omolaterali.

Il corpo cellulare del 1° neurone è localizzato nel ganglio spirale del Corti. Il dendrite di tale neurone contrae giunzione citoneurale con le cellule acustiche (recettore), il neurite raggiunge invece il S.N.C. tramite la componente cocleare del nervo statoacustico (VIII paio dei nervi cranici). Nel bulbo sono situati i nuclei cocleari dorsale e ventrale dove è posto il corpo cellulare del 2° neurone della via acustica. Le efferenze dei nuclei cocleari, formate dai neuriti dei secondi neuroni della via acustica subiscono 3 diversi destini e formano, rispettivamente, le strie acustiche ventrale, dorsale e media (fig. 18).

La stria acustica ventrale è diretta, in parte, all'oliva pontina omolaterale (tramite il fascio denominato *corpo trapezoide*), ma la maggior parte delle fibre diventano controlaterali e sono dirette all'oliva pontina controlaterale. Sia le fibre omolaterali che quelle controlaterali prendono sinapsi nell'oliva pontina con il 3° neurone della via cocleare le cui fibre ascendenti vanno a costituire il lemnisco laterale.

La stria acustica dorsale non passa per l'oliva pontina ed è formata da neuriti del 2° neurone che diventano controlaterali, attraversano la formazione reticolare e si accollano al lemnisco laterale.

La stria acustica media è tutta diretta all'oliva pontina controlaterale. Qui le fibre prendono sinapsi con il 3°

Fig. 16. Le vie olfattive. 1) Cellule mitrali del bulbo olfattivo; 2) fibre del nervo olfattivo; 3) peduncolo olfattivo (benderella olfattiva o tratto olfattivo); 4) area entorinale; 5) sostanza perforata anteriore; 6) area settale; 7) tratto perforante; 8) tratto alveare. (*Da Cavallotti e Amenta*).

Fig. 17. Rappresentazione schematica delle vie ottiche. *In alto, a destra* sono rappresentate le cellule nervose retiniche: a) fotocettori; b) neuroni bipolari; c) neuroni multipolari; d) fibre del nervo ottico. Si osservi il parziale incrociamento delle vie ottiche in corrispondenza del chiasma dei nervi ottici. (*Da Cavallotti e Amenta*).

Fig. 18. Le vie cocleari. *A*) Rappresentazione schematica della catena degli ossicini. *B*) La chiocciola o coclea. *C*) Sezione trasversale della coclea. *D*) Rappresentazione schematica delle vie cocleari. *E*) Ingresso del nervo statoacustico (VIII paio dei nervi cranici) nel tronco dell'encefalo (a livello del solco bulbopontino). (*Da Cavallotti e Amenta*).

neurone olivare della via cocleare il cui neurite ascendente costituisce il lemnisco laterale.

Le fibre del lemnisco laterale sono dirette ai collicoli inferiori, o tubercoli quadrigemelli (o quadrigemini) inferiori, dove è situato il pirenoforo del 4° neurone della via cocleare. Bisogna ricordare che lungo il lemnisco laterale sono situati alcuni nuclei che rappresentano una stazione di connessione sinaptica per gruppi di fibre ascendenti; i nuclei lemniscali dei due lati sono uniti dalla commessura di Probst in cui si ha parziale incrociamento di fibre della via cocleare. In conclusione, ai tubercoli quadrigemelli inferiori arriva ca. un 80% di fibre crociate e un 20% di fibre dirette. I tubercoli quadrigemelli inferiori rappresentano un'importante stazione sinaptica delle vie acustiche ascendenti. Mentre le fibre per i riflessi acustici terminano a livello dei tubercoli quadrigemelli inferiori, le fibre acustiche propriamente dette percorrono, invece, il braccio congiuntivo inferiore e sono dirette al corpo genicolato mediale dove prendono sinapsi con il 5° neurone della via cocleare. Il corpo genicolato mediale rappresenta la principale stazione sottocorticale delle vie acustiche.

I neuriti dei neuroni genicolati attraversano la porzione sottolenticolare della capsula interna e raggiungono i centri di percezione.

V. anche: ACUSTICO NERVO (I, 436); ORECCHIO; UDITO.

Via vestibolare

Trasporta alla corteccia cerebellare, ma anche a quella cerebrale, la sensibilità vestibolare recepita dai recettori situati nel labirinto membranoso vestibolare dell'orecchio interno. Si tratta di una v. n. bineuronica che non si incrocia.

Il pirenoforo del protoneurone è situato nel ganglio vestibolare di Scarpa, situato al fondo del meato acustico interno. Si tratta di neuroni bipolari e pseudounipolari il cui dendrite prende giunzione citoneurale con i recettori vestibolari mentre il neurite è diretto (attraverso la porzione vestibolare dell'VIII paio di nervi cranici) ai nuclei vestibolari del bulbo. Si tratta di un complesso di nuclei (Bechterew, Deiters, Fuse, Schwalbe e Roller) in cui sono situati i pirenofori del 2° neurone della via vestibolare.

I neuriti di tali neuroni possono avere differenti destini (fig. 19):

1) costituiscono le fibre vestibolocerebellari dirette all'*archicerebellum*;

2) costituiscono le fibre vestibolospinali laterali (dirette) e mediali (in parte dirette e in parte crociate) destinate ai motoneuroni spinali delle lamine VII e VIII;

3) costituiscono le fibre vestiboloreticolari destinate al nucleo reticolare e ad alcune regioni talamiche;

4) costituiscono le fibre vestibololongitudinali destinate al fascicolo longitudinale mediale. Sono fibre di associazione con i nuclei motori somatici di alcuni nervi cranici;

5) costituiscono le fibre vestibolocorticali destinate ai centri di percezione della corteccia cerebrale.

V. anche: ORECCHIO; ACUSTICO NERVO, *nervo vestibolare* (I, 439); EQUILIBRIO (VI, 1); VESTIBOLARE APPARATO.

Digitized by Google

Via della sensibilità viscerale

È ormai certo che il sistema nervoso viscerale non deve essere considerato esclusivamente efferente motore, ma è anche afferente sensitivo.

La porzione ortosimpatica ha uno scarso contingente di fibre afferenti sensitive che, di solito, si arrestano a livello del midollo spinale e servono per la costituzione degli archi riflessi viscerali.

Invece, la porzione parasimpatica ha un notevole contingente di fibre afferenti sensitive che conducono ai c. n. la sensibilità viscerale.

Il protoneurone sensitivo viscerale ha il corpo cellulare localizzato, o nei plessi previscerali, o nel ganglio spinale; il dendrite prende giunzione citoneurale con le cellule recettoriali periferiche; il neurite può andare incontro a 4 diverse evenienze (fig. 20):

1) prende sinapsi, a livello del ganglio spinale, con il 1° neurone della via della sensibilità esterocettiva: ciò spiega il dolore viscerale riferito;

2) prende sinapsi, a livello delle corna grigie posteriori del midollo spinale, con il 2° neurone della via della sensibilità esterocettiva: anche questa sinapsi può spiegare la modalità del dolore viscerale riferito;

3) prende sinapsi con neuroni sensitivi viscerali ascendenti che conducono gli impulsi verso livelli superiori del S.N.C. Bisogna notare che le vie viscerali proprie, che,

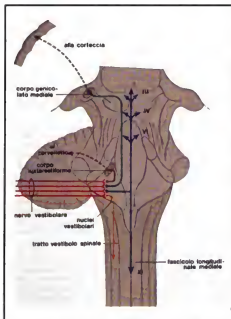



Fig. 19. Rappresentazione schematica del decorso delle vie vestibolari. Le fibre del nervo vestibolare sono rappresentate *in rosso*, quelle dirette al cervelletto (il contingente più numeroso) *in marrone*, quelle dirette alla corteccia cerebrale *in verde*. Le fibre vestibolospinali sono indicate *in giallo*, mentre quelle che partecipano alla costituzione del fascicolo longitudinale mediale *in blu*. (*Da Cavallotti e Amenta*).

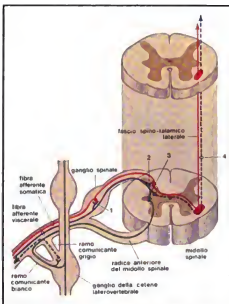



Fig. 20. Vie della sensibilità dolorifica dei visceri: 1) sinapsi a livello del ganglio spinale tra fibra afferente viscerale ed il protoneurone della via della sensibilità generale esterocettiva; 2) sinapsi a livello del corno grigio posteriore del midollo spinale tra la fibra afferente viscerale ed il 2° neurone della via della sensibilità generale esterocettiva; 3) sinapsi a livello del corno grigio laterale del midollo spinale tra la fibra afferente viscerale ed il 1° neurone motore viscerale ortosimpatico; 4) via della sensibilità dolorifica viscerale vera e propria. (*Da Cavallotti e Amenta*).

allo stato attuale dell'evoluzione del sistema nervoso, sono piuttosto scarse, vanno sempre più aumentando di consistenza e di importanza con la progressiva corticalizzazione della sensibilità viscerale;

4) prende sinapsi con il motoneurone viscerale che, attraverso la via bineuronica motrice viscerale, arriva in periferia dove causa liberazione di sostanze istaminosimili. Tali sostanze producono vasodilatazione, dermografismo positivo e stimolazione dei recettori periferici che, attraverso la via trineuronica della sensibilità generale esterocettiva, conducono gli impulsi alla corteccia cerebrale.

Tutte queste evenienze spiegano perché, in genere, il dolore viscerale sia un dolore riferito al dermatomero cutaneo che embriologicamente corrisponde al viscere da cui in realtà parte la stimolazione dolorifica.

V. anche: NEUROVEGETATIVO SISTEMA.

I lemnischi

Il termine *lemnisco* viene impiegato per definire (secondo l'etimologia greca 'benda', 'fascio') un consistente fascio di fibre nervose, sensitive, afferenti, mielinizzate, che unisce regioni del S.N.C. tra loro distanti.

In passato sono stati descritti numerosi lemnischi, ma attualmente tale termine è conservato unicamente nei confronti dei seguenti:

Digitized by Google

1) il *lemnisco spinale*, costituito dai fasci spinotalamici ventrale (o anteriore) e laterale. Tale v. n. appare precocemente nella filogenesi. Attraverso il lemnisco spinale sono trasportate sensazioni tattili mal definite e sensazioni termodolorifiche;

2) il *lemnisco mediale* trasporta la sensibilità tattile ben definita (sensibilità epicritica) e la sensibilità propriocettiva cosciente. Il lemnisco mediale è costituito da fibre nervose abbondantemente mielinizzate, a conduzione rapida; origina dai nuclei gracile e cuneato del bulbo e termina in corrispondenza del nucleo lateroventrale posteriore del talamo controlaterale;

3) il *lemnisco viscerale* è un fascio la cui esistenza è oggetto di discussioni. Tale fascio, originato dai nuclei dei nervi encefalici VII, IX e X, raggiungerebbe, dopo avere attraversato il tronco cerebrale, i nuclei laterali del talamo. Il lemnisco viscerale sarebbe deputato anche al trasporto di informazioni di natura gustativa;

4) il *lemnisco trigeminale* trasporta sensazioni di natura tattile, termodolorifica e propriocettiva provenienti dal territorio di innervazione del nervo trigemino (V paio dei nervi cranici) al talamo (nucleo lateroventrale posteriore). Lungo tale via viaggiano anche impulsi sensitivi somatici provenienti da altri nervi cranici come il VII, il IX e il X paio;

5) il *lemnisco laterale* contiene fibre della via cocleare. Tale fascio origina a livello dei nuclei cocleari ventrale e dorsale e termina nel mesencefalo, in corrispondenza dei tubercoli quadrigemelli inferiori. Lungo il proprio decorso il lemnisco laterale contiene alcuni nuclei (i nuclei appunto del lemnisco laterale): pertanto, oltre a rappresentare un'importante via di conduzione, è, in piccola misura, anche un centro della via cocleare.

Considerazioni funzionali sulle vie sensitive

Tutte le vie sensitive, sia somatiche che viscerali, conducono impulsi al S.N.C. Esse formano, nel loro insieme, il cosiddetto apparecchio di trasmissione.

Ogni apparecchio di trasmissione è più un'unità funzionale che un'unità morfologica. Infatti su ciascun neurone convergono numerose sinapsi e quindi lungo una catena polineuronica vi sono moltissime possibilità di circuiti nervosi. Il circuito nervoso, che nell'unità di tempo è il solo a funzionare, costituisce la v. n., o apparecchio di trasmissione, che conduce l'impulso da quel recettore a quel centro di percezione.

I messaggi giunti dai recettori periferici e trasmessi lungo il nevrasse si dirigono, infine, verso i centri analizzatori che, ricevute le informazioni afferenti, le elaborano e impartiscono ordini agli effettori. Tuttavia l'1% ca. delle informazioni ricevute causa azioni effettrici a livello del midollo spinale, mentre solo I informazione su 1 milione arriva ai centri corticali di percezione.

Dobbiamo considerare centri analizzatori: il midollo spinale, la sostanza reticolare del midollo allungato, del ponte e del mesencefalo, il cervelletto, la lamina quadrigemina, il talamo e le aree sensitive della corteccia cerebrale. Solo le sensazioni giunte alla corteccia cerebrale divengono coscienti. Definiamo quindi il centro analizzatore della corteccia cerebrale «centro di percezione».

Le vie della sensibilità somatica che terminano nella corteccia cerebrale sono polineuroniche, con unica eccezione per la via olfattiva (bineuronica). Le altre vie della sensibilità somatica che non terminano nella corteccia cerebrale sono invece, generalmente, bineuroniche.

Altra caratteristica comune alle vie sensitive somatiche è quella di convergere tutte, prima di essere proiettate alla corteccia cerebrale, nel talamo, *relais* sensitivo comune, in cui viene percepita l'impressione qualitativa delle sensazioni. Nel talamo le sensazioni vengono parzialmente elaborate per poi essere trasmesse alle aree corticali corrispondenti.

Una sensazione giunta alla corteccia cerebrale non è ancora divenuta cosciente. Perché ciò avvenga è necessario che essa sia diffusa su una porzione abbastanza estesa della corteccia cerebrale.

La corteccia cerebrale non è il solo centro analizzatore. Infatti hanno funzione similare sia la lamina quadrigemina (mesencefalica), che la corteccia cerebellare, le quali svolgono il compito di centri, che, ricevuti messaggi nervosi, li elaborano, li integrano, per poi comandare azioni conseguenziali.

Sarà meglio, allora, denominare la corteccia cerebrale, la lamina quadrigemina e la corteccia cerebellare, non semplicemente *centri analizzatori*, ma, meglio, *centri di integrazione*, centri, cioè, che «integrano sinergie funzionali di varia complessità» (Houssay).

Le vie sensitive somatiche, nel loro cammino, possono dare fibre dirette a più di un centro di integrazione. Così, le vie della sensibilità tattile inviano il grosso delle loro fibre alla corteccia cerebrale, un contingente di esse al cervelletto, nonché una piccola parte alla lamina quadrigemina.

È bene sottolineare, inoltre, che le afferenze non si limitano a convergere nei centri di integrazione, ma giungono anche alle stazioni analizzatrici precedentemente citate. Ogni fibra afferente che giunga a una di tali stazioni ha anche un'importanza morfologica e funzionale notevole. Così le fibre che si fermano al midollo spinale, dove entrano in contatto sinaptico con i motoneuroni o con neuroni intercalari, sono responsabili dei riflessi elementari, che sono la base del funzionamento del sistema nervoso.

Tra i riflessi spinali citiamo soprattutto quello di stiramento, o miotatico, e quello nocicettivo. Quest'ultimo è indispensabile per la sopravvivenza dell'individuo, consentendogli di sottrarsi rapidamente a un evento dannoso.

Le fibre che si fermano a livello del midollo allungato, del ponte e del mesencefalo, evocano un gran numero di riflessi, alcuni a carattere somatico, altri a carattere viscerale. Tra essi ricordiamo: i riflessi labirintici grazie al concorso dei quali ci è possibile mantenere l'equilibrio, il riflesso della deglutizione, il riflesso alla luce, etc.

Bisogna anche ricordare il ruolo delle afferenze della sostanza reticolare, nella quale sono posti centri indispensabili per la vita dell'individuo, come il centro respiratorio e il centro vasomotore. Le informazioni che giungono a tali centri sono necessarie per la regolazione della respirazione, della pressione, del ritmo del cuore, etc.

In tutta la sostanza reticolare, terminano afferenze provenienti dai sistemi sensoriali. Esse danno il via a una serie di eventi che si traducono in una coordinazione dell'attività dei centri d'integrazione e, soprattutto, della corteccia cerebrale. Senza l'azione sincronizzatrice della formazione reticolare (v. RETICOLARE FORMAZIONE) viene ad annullarsi l'attività della corteccia cerebrale, poiché i neuroni, disordinatamente, scaricano continui treni d'impulsi, privi di coordinazione.

Per quanto riguarda le vie sensitive viscerali, bisogna premettere che non esistono caratteristiche differenziali tra le fibre nervose afferenti dalle strutture somatiche e quelle afferenti da alcune strutture viscerali. Le fibre afferenti viscerali si ritrovano, infatti, sia nei nervi vegetativi che in quelli somatici; il pirenoforo del protoneurone

Digitized by Google

sensitivo viscerale è contenuto, come lo è il protoneurone sensitivo somatico, nel ganglio spinale; il neurite entra nel S.N.C. attraverso le radici posteriori. Inoltre nel midollo spinale non vi è una divisione topografica tra le fibre afferenti somatiche e quelle viscerali, in quanto ambedue sono localizzate nel cordone bianco posteriore del midollo spinale. Sulla base di questi dati, Stohr ha prospettato che il solo parasimpatico debba essere considerato anche afferente (sensitivo) viscerale, mentre l'ortosimpatico è prevalentemente motore viscerale; il piccolo contingente di fibre afferenti ortosimpatiche servirebbe solo per la costituzione degli archi viscerali riflessi.

Concludendo: le vie sensitive somatiche e viscerali devono essere considerate un fascio di fibre nervose attraverso le quali sono condotte informazioni ai centri nervosi superiori.

Bibliografia

Barondes S. H., *Neuronal Recognition*, 1976, Chapman & Hall, London.
Barr M. L., *The Human Nervous System; an Anatomical Viewpoint*, 1979, 3 ed., Harper & Row, New York.
Bullock T. H., Grinnel A., *Introduction to the Nervous System*, 1977, Freeman, S. Francisco.
Carpenter M. B., *Human Neuroanatomy*, 1976, Williams & Wilkins, Baltimore.
Cavallotti C., Amenta F., *Vie e centri nervosi*, 1982, USES, Firenze.
Cavallotti C., D'Andrea V., *Anatomia analitica del sistema nervoso centrale*, 1982, SEU, Roma.
Chusid J. G., *Correlative Neuroanatomy and Functional Neurology*, 1979, 17 ed., Lange, Los Altos.
Cotmann C. W., *Neuronal Plasticity*, 1980, Raven, New York.
Daube J. R., Sandok B. A. *et al.*, *Medical Neurosciences*, 1978, Little, Brown, Boston.
Dunkerley G. B., *A Basic Atlas of the Human Nervous System*, 1975, Davis, Philadelphia.
Escourocle R., Poirier S., *Manual of Basic Neuropathology*, 1978, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
Everett N. B., *Neuroanatomia funzionale*, 1973, SEU, Roma.
Gabella G., *Structure of the Autonomic Nervous System*, 1976, Chapmann & Hall, London.
House E. L., Pansky B., Siegel A., *A Systematic Approach to Neuroscience*, 1979, 3 ed., McGraw-Hill, New York.
Kuffler S. W., Nicholls J. G., *A Cellular Approach to the Function of the Nervous System*, 1976, Sinauer, Sunderland, Mass.
Landon D. N., *The Peripheral Nerve*, 1977, Chapman & Hall, London.
Nieuwenhuys R., Voogd J., van Hujzen C., *The Human Central Nervous System*, 1978, Springer, Berlin.
Noback C. R., Demarest R. J., *The Human Nervous System. Basic Principles of Neurobiology*, 1977, 2 ed., McGraw-Hill, New York.
Otsuka M., Hall Z. W., *Neurobiology of Chemical Transmission*, 1979, Wiley, New York.
Peele T. L., *The Neuroanatomic Basis for Clinical Neurology*, 1977, 3 ed., McGraw-Hill, New York.
Robinson W., *A Review of Anatomical Neurology*, 1976, Ingram Univ. Park Press, Baltimore.
Schmidt R. F., *Fundamentals of Neurophysiology*, 1978, Springer, New York.
Shadé J. P., Ford D. H., *Basic Neurology*, 1973, 2 ed., Elsevier, New York.
Truex R. C., Carpenter M. B., *Strong and Elwyn's Human Neuroanatomy*, 1964, Williams & Wilkins, Baltimore.
Walton J. N., *Essentials of Neurology*, 1975, 4 ed., Lippincott, Philadelphia.
Warwick R., Williams P. L., *Gray's Anatomy*, 1973, 35 Br. ed., Saunders, Philadelphia.
Watson C., *Basic Human Neuroanatomy: an Introductory Atlas*, 1977, Little, Brown, Boston.
Watson W. E., *Cell Biology of Brain*, 1976, Chapman & Hall, London.
Wayman S. G., *Physiology and Pathobiology of Axons*, 1978, Raven, New York.
Williams P. L., Warwick R., *Functional Neuroanatomy of Man*, 1975, Saunders, Philadelphia.
Willis W. D. jr., Grossman R. G., *Medical Neurobiology*, 1977, 2 ed., Mosby, St. Louis.

CARLO CAVALLOTTI E FRANCESCO AMENTA

NERVOSO SISTEMA

F. *système nerveux*. - I. *nervous system*. - T. *Nervensystem*. - S. *sistema nervioso*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Anatomia e istologia	NERVOSO SISTEMA; NERVOSO TESSUTO
Barriere ematoliquorale ed ematoencefalica	NERVOSO SISTEMA; LIQUOR (VIII, 2177; 2225)
Biochimica	CERVELLO (III, 1726); NERVOSO SISTEMA; NERVOSO TESSUTO
Bulbo	TRONCO ENCEFALICO e relativo quadro sistematico
Cervelletto	CERVELLETTO (III, 1556) e relativo quadro sistematico
Cervello	CERVELLO (III, 1640) e relativo quadro sistematico
Chirurgia	NEUROCHIRURGIA; ENCEFALICI ASCESSI (V, 1603); ENCEFALOPATIE VASCOLARI (V, 1884); ENDOCRANICI TUMORI (V, 1936); MENINGI, *emorragie meningee* (IX, 835); MIDOLLO SPINALE (IX, 1405); NERVO; PSICOCHIRURGIA
Embriologia	NERVOSO SISTEMA; ENCEFALO (V, 1737); EMBRIOLOGIA, *embriologia umana* (V, 1242)
Emiplegia	EMIPLEGIA (V, 1313)
Encefaliti	ENCEFALITI (V, 1627)
Encefalo	ENCEFALO (V, 1724)
Encefalopatie tossiche	ENCEFALOPATIE TOSSICHE (V, 1795)
Encefalopatie vascolari	ENCEFALOPATIE VASCOLARI (V, 1809)
Fisiologia	NERVOSO SISTEMA; NERVOSO TESSUTO
Immunologia	NERVOSO TESSUTO
Ipotalamo	IPOTALAMO (VIII, 450) e relativo quadro sistematico
Istologia	NERVOSO TESSUTO
Istopatologia	NERVOSO TESSUTO
Malformazioni	NERVOSO SISTEMA; v. anche: CERVELLETTO (III, 1633); COLONNA VERTEBRALE (IV, 613); CRANIO (IV, 1376); DISRAFIE (V, 390); DOWN, SINDROME DI (V, 610); ENCEFALOCELE (V, 1755); ENCEFALODISPLASIE (V, 1756); ENCEFALOPATIE FETALI E INFANTILI (V, 1774); IDROCEFALO (VII, 1196); LINDAU, MALATTIA DI (VIII, 1730); MALFORMAZIONI (IX, 189); NEUROFIBROMATOSI; SPINA BIFIDA; SCLEROSI TUBEROSA; STURGE-WEBER, MALATTIA DI
Meningi	MENINGI (IX, 821)
Meningiti	MENINGITI (IX, 856)
Mesencefalo	TRONCO ENCEFALICO e relativo quadro sistematico
Midollo allungato	TRONCO ENCEFALICO e relativo quadro sistematico
Midollo spinale	MIDOLLO SPINALE (IX, 1309) e relativo quadro sistematico
Mieliti	MIELITI (IX, 1449)
Nervi encefalici	ENCEFALICI NERVI (V, 1618)
Nervi spinali	SPINALI NERVI

Digitized by Google

SOMMARIO GENERALE

MORFOLOGIA GENERALE, ANATOMIA COMPARATA ED EMBRIOLOGIA

SOMMARIO

Morfologia generale

Il sistema nervoso rappresenta quella parte di un organismo pluricellulare destinata alla regolazione, al controllo e al coordinamento delle molteplici attività che consentono all'individuo di vivere e di poter avere rapporti con il mondo che lo circonda. Il s. n. è costituito, fondamentalmente, da due tipi di elementi cellulari: le cellule nervose, o neuroni, elementi altamente specializzati nella eccitabilità e in grado di condurre impulsi bioelettrici (impulsi nervosi) lungo la propria membrana cellulare e le numerose propaggini (v. NERVOSO TESSUTO), e le cellule gliali, che hanno il compito di fornire alle cellule nervose il sostegno trofico e meccanico di cui queste ultime hanno necessità a causa della propria elevata specializzazione. Infatti la notevole specializzazione raggiunta dalle cellule nervose non consente loro di provvedere autonomamente ai propri bisogni energetici e le rende particolarmente deboli e vulnerabili rispetto alle variazioni delle condizioni ambientali.

Contrariamente a quanto si credeva fino a pochi anni fa, non spetta unicamente al s. n. il ruolo di coordinatore e regolatore delle funzioni organiche. Il s. n., in via generale, regola attività elementari (riflessi), che, per il proprio svolgimento, si possono esaurire in pochi secondi; al s. n. inoltre provengono informazioni da recettori posti in tutti i tessuti dell'organismo (con la sola eccezione del tessuto cartilagineo che sembra non essere innervato), che sono dette *informazioni afferenti*; in base a tali informazioni il s. n. presiede alla regolazione della motilità e dell'attività secretoria, e di attività più complesse, come l'affettività, il pensiero, etc. Il controllo delle attività metaboliche è svolto solo in parte, e indirettamente, dal s. n., essendo affidato principalmente al sistema endocrino. Esso, attraverso mediatori chimici (ormoni) dalla struttura, ora semplice, ora complessa, che vengono direttamente secreti nel torrente circolatorio, regola, in maniera meno immediata di quanto non faccia il s. n., la quasi totalità delle funzioni dell'organismo.

I sistemi nervoso ed endocrino, tuttavia, non agiscono in antagonismo, ma sono sempre sinergici. Da un punto di vista anatomico è possibile localizzare in una struttura cerebrale, l'ipotalamo, la sede principale ove si compie la più fine regolazione delle attività vegetative, sia mediante impulsi nervosi, sia mediante messaggi ormonali. Inoltre il s. n. è particolarmente sensibile all'azione di numerosi ormoni; così, ad es., gli estrogeni sono in grado di determinare una maturazione più rapida del s. n. nel corso dello sviluppo, mentre la carenza di ormoni tiroidei incide in maniera irreversibile sullo sviluppo cerebrale, determinando tutta una patologia di notevole interesse da un punto di vista sia medico che sociale. Anche il sistema endocrino, a sua volta, risente in maniera particolare dell'influenza del s. n. Intense ricerche, sviluppatesi negli ultimi 15 anni ca., hanno dimostrato che tutte le ghiandole endocrine sono provviste di un'innervazione più o meno ricca e che terminazioni nervose giungono in diretto e stretto rapporto con cellule endocrine.

Ma le interrelazioni tra i sistemi nervoso ed endocrino (v. NEUROENDOCRINOLOGIA) sembrano essere molto più intime e non limitate unicamente a un controllo reciproco dell'uno sull'altro. Infatti, con sempre maggiori conferme è stata ormai sancita l'esistenza di una cosiddetta «neuroendocrinologia del neurone». Vale a dire: in molti casi le cellule nervose impiegano, per comunicare tra di loro, sostanze polipeptidiche, parecchie delle quali erano già conosciute da anni come «ormoni gastrointestinali ad azione prevalentemente locale», e queste sostanze, oltre a fungere da mediatori della comunicazione interneuronale (neurotrasmettitori), potrebbero contemporaneamente essere liberate in circolo e condizionare, come ormoni veri e propri, attività metaboliche di sistemi diversi da quello nervoso.

Molto schematicamente si può dire che il s. n. è una struttura nella quale reti e catene neuroniche, che assicurano connessioni molteplici ed elevatissime possibilità di convergenza e divergenza degli impulsi su singole unità o su gruppi di neuroni, sono in grado di ricevere e talora immagazzinare nell'unità di tempo un numero ragguardevole di informazioni e sono in grado di elaborare, per alcune informazioni ricevute, risposte più o meno complesse. La porzione del s. n. deputata a raccogliere informazioni (o stimoli) che possono, indifferentemente, provenire sia dall'interno che dall'esterno dell'organismo, è detta *porzione afferente del s. n.* Al contrario, la porzione attraverso la quale vengono elaborate le risposte del s. n. è detta *porzione efferente.* In pratica, poi, le risposte consistono in stimoli che lo stesso s. n. impartisce a strutture che sono sotto il suo diretto controllo: i muscoli (scheletrici e non) e i tessuti ghiandolari.

Poiché una porzione del s. n. è maggiormente coinvolta nella regolazione dell'attività dei sistemi viscerali dell'organismo, tale porzione è stata denominata *s. n. vegetativo*

(v. NEUROVEGETATIVO SISTEMA), mentre la porzione deputata alla regolazione dei rapporti dell'individuo con il mondo esterno è stata denominata *s. n. della vita di relazione*. Inoltre il s. n., da un punto di vista anatomico e funzionale, è costituito da un certo numero di centri, raggruppati variamente e disposti in ordine gerarchico di importanza, che compongono il *s. n. centrale* (v. CERVELLO; MIDOLLO SPINALE; TRONCO ENCEFALICO), e da propaggini di tessuto nervoso, i nervi, che collegano questo con la periferia. Attraverso i nervi viaggiano informazioni che dalla periferia giungono al s. n. (afferenze) ed informazioni che dal s. n. giungono agli effettori periferici (efferenze). L'insieme dei nervi costituisce il cosiddetto *s. n. periferico* (v. NERVO).

La classificazione di cui sopra, pur con tutti i limiti di ogni classificazione, rappresenta la schematizzazione allo stato attuale più seguita per poter comprendere in modo agevole come sia costituito e come possa funzionare il s. n. nel suo insieme. Tuttavia va sempre tenuto presente che il s. n. funziona come una struttura unitaria fortemente integrata.

Il sistema nervoso degli invertebrati e dei vertebrati

Un'analisi anatomocomparativa delle caratteristiche morfologiche del s. n. ci mostra la grandissima differenza di sviluppo e di organizzazione che esso presenta nelle varie specie degli esseri viventi. Si va, infatti, dalle forme più semplici di s. n., quale quello dei celenterati, nei quali esso è costituito da centri sparsi (il cosiddetto *s. n. diffuso*), tra loro mantenuti in rapporto da elementi mioepiteliali, alla forma più complessa, il s. n. umano, costituito da alcune decine di miliardi di cellule nervose, alcune delle quali sono in grado di comunicare con 100.000 altre cellule nervose. La complessità del s. n. aumenta gradualmente man mano che si sale nella scala zoologica. Sono i mammiferi, che tra l'altro occupano i primi posti nella scala zoologica, a presentare il s. n. più complesso e con maggiori capacità operative.

Salendo, dunque, nella scala zoologica, dopo il s. n. diffuso dei celenterati troviamo, nei cosiddetti invertebrati superiori (vermi, molluschi, crostacei e insetti), un abbozzo di s. n. centralizzato, al quale fanno capo dei nervi periferici. Naturalmente il grado di organizzazione è vario, per cui si va dalle catene gangliari, tra loro connesse, dei vermi alla corda ventrale degli insetti. Quest'ultima struttura rappresenta una formazione costituita da un sistema anteriore, al quale afferiscono informazioni di varie provenienze, e un sistema posteriore, costituito da neuroni motori dai quali originano prolungamenti che vanno ad innervare direttamente le masse muscolari. Il s. n. centralizzato degli invertebrati superiori termina costantemente in una struttura craniale che sovrasta i centri nervosi inferiori: il *ganglio cerebrale* dei vermi, il *protocerebro* dei crostacei più evoluti e il *ganglio cerebrale* degli insetti.

Il ganglio cerebrale degli insetti assume già caratteristiche di una certa complessità, essendo suddiviso in un *protocerebro*, al quale afferiscono le vie ottiche dell'animale, in un *deuterocerebro* e in un *tritocerebro*. Al deuterocerebro ed al tritocerebro sono collegate delle complesse formazioni motrici e sensoriali: le antenne dell'insetto.

Nei vertebrati l'architettura del s. n., pur nella grande variabilità di morfologia che ritroviamo salendo i gradini della scala zoologica, è molto più costante rispetto a quella degli invertebrati. Inoltre esso è sempre contenuto in involucri rigidi, la colonna vertebrale e la scatola cranica, che offrono protezione alle delicate strutture esistenti al loro interno.

Schematicamente, il s. n. dei vertebrati può essere costantemente suddiviso in tre porzioni: il *midollo spinale*, che rappresenta la formazione nervosa più semplice, al quale pervengono informazioni dall'esterno o dall'interno dell'organismo, che elabora risposte relativamente elementari in rapporto agli stimoli ricevuti; il *tronco cerebrale*, detto anche *cervello medio*, a livello del quale vengono coordinate informazioni più complesse di quelle che giungono al midollo spinale, come le informazioni provenienti dalle vie uditive e le informazioni visive; l'*encefalo* propriamente detto con la comparsa del quale è possibile, in relazione al livello della specie considerata, raggiungere un grado sempre più elevato di elaborazione delle informazioni afferenti, così come è possibile elaborare risposte motrici di una complessità crescente, nonché svolgere tutte quelle attività integratrici, associative, mnesiche, adattative e mentali in senso lato che caratterizzano la vita di relazione (v. CERVELLO).

Malgrado che le tre parti principali che costituiscono il s. n. dei vertebrati abbiano ciascuna dei ruoli funzionali differenti, esse devono sempre venire considerate come parti di un unico insieme. Infatti, se è vero che attività complesse non possono essere svolte in presenza di un danno a carico dei cosiddetti «centri superiori», è altrettanto vero che i centri superiori non sono in grado di svilupparsi se non vengono costantemente «bombardati» da informazioni provenienti dai «centri inferiori» o dalla periferia e soprattutto non sono in grado di comunicare con i vari sistemi e apparati dell'organismo se non grazie all'interposizione dei centri inferiori. Dunque le varie parti che costituiscono il s. n. debbono essere sempre considerate come un tutt'uno: ogni porzione è legata alle altre ed è interdipendente rispetto a esse.

Il midollo spinale è presente in tutti i vertebrati ed è salda-

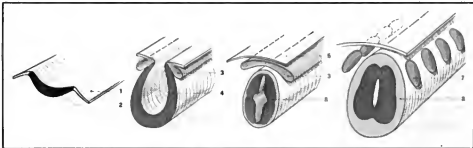



Fig. 1. Sviluppo del S.N.C. e del midollo spinale. 1) Ectoderma; 2) placca neurale; 3) cresta gangliare; 4) doccia neurale; 5) foglietto corneo; 6) canale neurale; 7) ganglio; 8) midollo spinale. (*Da H. Tuchmann-Duplessis*).

Digitized by Google

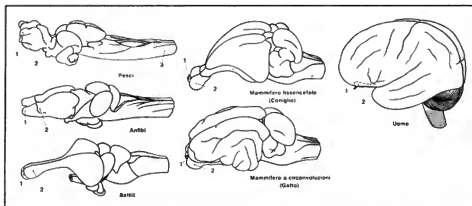



Fig. 2. Evoluzione del S.N.C. durante la filogenesi e sviluppo del diencefalo. 1) Tratto olfattivo; 2) bulbo olfattivo; 3) midollo spinale. (*Da H. Tuchmann-Duplessis*).

mente protetto dalla colonna vertebrale. Il midollo spinale rappresenta, funzionalmente, come già si è accennato, un centro in grado di rispondere mediante riflessi più o meno complessi a stimoli originatisi all'interno o all'esterno dell'organismo. Inoltre il midollo spinale rappresenta un centro di conduzione, viaggiando in esso informazioni che raggiungono i centri «superiori» del s. n. o che dai centri «superiori» pervengono al midollo spinale. Via via che saliamo nella scala zoologica assistiamo a un aumento di superficie delle porzioni di midollo spinale deputate allo scambio di informazioni con altri centri. I neuroni responsabili delle attività riflesse del midollo spinale occupano una posizione centrale, mentre le vie di conduzione, tramite le quali gli impulsi nervosi viaggiano da una parte all'altra del midollo, sono disposte perifericamente (fig. 1). Centri midollari sono in grado di attuare, anche se isolati dai soprastanti, i meccanismi dell'automatismo locomotorio (v. LOCOMOZIONE).

Il tronco cerebrale (detto anche *cervello posteriore e medio*) oltre a rappresentare un *trait d'union* tra il midollo spinale e l'encefalo propriamente detto è un centro all'interno del quale avviene la regolazione di alcune attività motrici indipendenti dalla volontà e nel quale risiedono centri vitali per la sopravvivenza dell'individuo, come il centro vasomotore, che coordina l'attività funzionale del cuore e dei vasi sanguigni, e il centro respiratorio, che regola la ritmicità degli atti respiratori. La porzione superiore del tronco cerebrale è detta *mesencefalo* o *tetto del tronco cerebrale*. Il mesencefalo è presente nei pesci, negli anfibi, nei rettili e negli uccelli. In tali specie animali rappresenta il centro nervoso di maggiore complessità, destinato a coordinare e integrare informazioni di tipo uditivo e informazioni visive. Con lo sviluppo di altri centri nervosi il mesencefalo perde, nei mammiferi, parte della propria importanza.

Posteriormente al tronco cerebrale troviamo una voluminosa formazione mediana connessa al tronco cerebrale stesso per mezzo di numerosi collegamenti, il *cervelletto*.

Il cervelletto provvede al controllo del tono muscolare e partecipa alla regolazione dell'equilibrio e al coordinamento dei movimenti, specialmente di quelli veloci, agendo come un comparatore di afferenze provenienti dalla corteccia, dai nuclei della base, da organi di senso estero- e propriocettivi e influenzando, di conseguenza, le scariche motorie.

Filogeneticamente, il cervelletto è presente come una piccola massa allungata già nei pesci: in tali organismi il cervelletto (che corrisponde all'*archicerebellum* dei mammiferi) sembra intervenire nella coordinazione dei movimenti assiali ed è intimamente connesso con il sistema vestibolare.

Negli anfibi, nei rettili e negli uccelli, oltre al «cervelletto dei pesci», compare un'altra struttura, corrispondente al verme e alla porzione vermiana degli emisferi cerebellari, che presenta numerosi e importanti collegamenti con nuclei del tronco cerebrale e con il midollo spinale. Tale porzione del cervelletto corrisponde al *palaeocerebellum* dei mammiferi.

Nei mammiferi, ma, soprattutto nei primati e nell'uomo, il cervelletto (composto da due emisferi e dal complesso del verme) appare particolarmente voluminoso. Il cervelletto dei mammiferi, rispetto ad anfibi, rettili e uccelli, si è andato arricchendo di una porzione voluminosa detta *neocerebellum*, che presenta importanti collegamenti con la corteccia cerebrale e con i nuclei telencefalici (nuclei della base). Il *neocerebellum* contribuisce, con la propria influenza sulle strutture con le quali è connesso, a stabilizzare i movimenti che altrimenti sarebbero goffi e poco precisi.

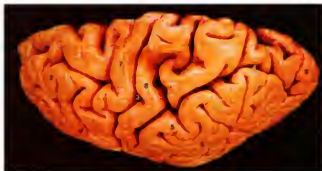
Il cervello propriamente detto viene generalmente suddiviso in due porzioni: una porzione intermedia detta *diencefalo* e due emisferi cerebrali che rappresentano il *telencefalo*. Il diencefalo rappresenta un centro di grande importanza sia per la regolazione delle attività della vita vegetativa che per la conservazione della specie. Rappresenta, infatti, il centro nervoso deputato all'elaborazione delle manifestazioni istintive. Nei vertebrati inferiori, come pesci e batraci, rappresenta il massimo centro nervoso, mentre la sua importanza diminuisce via via che si sale nella scala zoologica. Il diencefalo conserva tuttavia una determinata importanza sia come regolatore delle attività vegetative che come centro della vita affettiva anche nell'uomo (fig. 2).

Il telencefalo comincia a comparire già nei rettili, per poi svilupparsi gradualmente negli uccelli, e, in maniera particolare, nei mammiferi. Il telencefalo è costituito da due emisferi, gli emisferi cerebrali, uniti, lungo la linea mediana, da una commessura. La porzione esterna degli emisferi cerebrali è rivestita da un insieme di cellule nervose che costituiscono il pallio o corteccia cerebrale. Il pallio è, a sua volta, suddivisibile in due porzioni in rapporto alla comparsa filogenetica di queste: un archipallio, particolarmente sviluppato nei mammiferi inferiori, e un neopallio che, nell'uomo, presenta il suo massimo sviluppo. L'archipallio è principalmente deputato alla percezione delle sensazioni olfattive. Si consideri, infatti, che nei mammiferi inferiori l'olfatto ha una importanza fondamentale sia per la soddisfazione dei bisogni alimentari dell'animale, che per la perpetuazione della specie (riproduzione).

Particolare interessante, che risalta osservando lo sviluppo filogenetico del S.N.C., è il fatto che quanto più grande è la capacità di svolgere quelle complesse attività associative che sono proprie dei mammiferi superiori, tanto più estesa è la superficie della corteccia cerebrale. Infatti, nell'uomo, l'encefalo appare ricco di circonvoluzioni che consentono alla corteccia cerebrale

Digitized by Google

Fig. 3. Emisfero cerebrale umano sinistro visto lateralmente. 1) Solco centrale del cervello (di Rolando); 2) circonvoluzione postcentrale; 3) solco intraparietale; 4) lobo temporale; 5) scissura laterale del cervello (di Silvio); 6) circonvoluzione precentrale; 7) solco precentrale; 8) lobo frontale; 9) lobo occipitale; 10) lobo parietale. (*Da Cavallotti e Amenta*).

Fig. 4. Emisfero cerebrale umano sinistro visto dall'alto. 1) Scissura mediana; 2) lobo frontale; 3) solco centrale del cervello (di Rolando); 4) solco intraparietale; 5) lobo parietale; 6) lobo occipitale; 7) circonvoluzione precentrale; 8) circonvoluzione postcentrale. (*Da Cavallotti e Amenta*).

di potersi sviluppare in estensione pur rimanendo limitato il volume dell'emisfero cerebrale (figg. 3 e 4).

Sviluppo embriologico del S.N.C. nei mammiferi e in particolare nell'uomo

Sia il midollo spinale che le restanti formazioni del S.N.C. hanno un'origine embriologica comune: derivano dal tubo neurale. Il tubo neurale si forma da un ispessimento ectodermico. Il tubo si estende per tutta la lunghezza dell'embrione ed è percorso, all'interno, da un canale: il canale ependimale. Mentre la parte inferiore del tubo neurale non subisce notevoli modifiche durante lo sviluppo dell'individuo e costituirà il midollo spinale, la porzione superiore del tubo neurale andrà incontro a importanti frammentazioni per costituire il tronco encefalico (v.) e l'encefalo (v.). Le trasformazioni che si susseguono sono le seguenti: il tubo neurale si dilata dando luogo alla formazione di tre rigonfiamenti o vescicole, che, andando dal basso verso l'alto, vengono denominate *rombencefalo*, *mesencefalo* e *prosencefalo* (o *proencefalo*) (fig. 5). La vescicola rombencefalica rappresenta la diretta continuazione del midollo spinale. Delle tre vescicole sopra nominate, mentre il mesencefalo non va incontro a importanti modificazioni, il rombencefalo e il proencefalo si suddivideranno ulteriormente, dando luogo alla formazione di due vescicole secondarie ciascuno. Come illustrato nella fig. 6, l'abbozzo del s. n. (porzione cefalica) sarà costituito da 5 vescicole encefaliche, e cioè, dal basso verso l'alto, un *mielencefalo* e un *metencefalo*, originatisi dalla vescicola rombencefalica; un *mesencefalo*, la cui morfologia è molto simile a quella della primitiva vescicola mesencefalica; un *diencefalo* e un *telencefalo*, originatisi dal proencefalo. In particolare, proseguendo nel processo di differenziazione del s. n., dal mielencefalo originerà il bulbo dell'adulto, dal metencefalo il cervelletto e il ponte, dal mesencefalo i peduncoli cerebrali e i tubercoli quadrigemini, dal diencefalo le formazioni diencefaliche dell'adulto, dal telencefalo gli emisferi cerebrali, i nuclei grigi centrali e le commessure interemisferiche.

Un aspetto biologico moderno e interessante dello sviluppo del s. n. è rappresentato dai meccanismi con i quali si stabiliscono le connessioni tra i vari gruppi di fibre nervose in accrescimento, i quali comprenderebbero la presenza di segnali chimici provenienti dagli organi bersaglio, dalla disposizione anatomica delle strutture

Digitized by Google

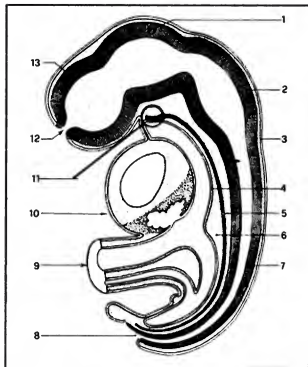



Fig. 5. Maturazione e sviluppo del tubo neurale e formazione dei tre rigonfiamenti o vescicole primitive. 1) Mesencefalo; 2) rombencefalo; 3) foglietto corneo; 4) entoderma; 5) corda dorsale; 6) mesoderma; 7) midollo spinale; 8) neuroporo posteriore; 9) funicolo ombelicale; 10) massa cardiaca e abbozzo del fegato; 11) placca precordale; 12) neuroporo anteriore; 13) proencefalo. (*Da H. Tuchmann-Duplessis*).

contigue, dall'interazione con altri componenti il tessuto (ad es., con le cellule di Schwann). Questi studi, sui quali non è possibile qui soffermarsi, hanno notevole interesse applicativo per la conoscenza del meccanismo di rigenerazione del s. n., non solo periferico, ma anche centrale.

Durante il processo di differenziazione, importanza ha anche lo sviluppo delle cavità interne del s. n., sviluppo che, in parte, condiziona l'atteggiamento morfologico assunto specie dall'encefalo dell'adulto. Già nello stadio di formazione del tubo neurale è possibile osservare come l'interno del tubo neurale sia percorso da una sottile cavità, il primitivo canale ependimale. Il canale ependimale del midollo spinale dell'individuo adulto non differisce notevolmente dal canale primitivo e percorre il midollo spinale per tutta la sua lunghezza. La porzione di primitivo canale ependimale che attraversa il rombencefalo si dilaterà durante le fasi di differenziazione del ponte e del cervelletto, assumendo, in sezione, una forma romboidale, quella propria del IV ventricolo dell'adulto. Il sottile canale ependimale associato alla vescicola mesencefalica non subirà alcuna importante variazione di forma durante la differenziazione e costituirà l'acquedotto di Silvio dell'adulto. Il III ventricolo si forma dall'allargamento dell'abbozzo del primitivo canale ependimale in corrispondenza della vescicola diencefalica. I ventricoli laterali originano da un canale unico che percorre il proencefalo. Quando il proencefalo va incontro a uno sviluppo in senso laterale, con la formazione delle due vescicole telencefaliche, la cavità primitiva si dicotomizza. Via via che la forma degli emisferi cerebrali assume quella propria dell'adulto, i ventricoli laterali cominciano ad assottigliarsi e ripiegarsi dando luogo alla formazione dei corni (frontale, occipitale, temporale).

Una schematizzazione delle principali tappe della differenziazione del s. n. umano è riportata nella tab. I.

Le principali modificazioni morfologiche che si osser-

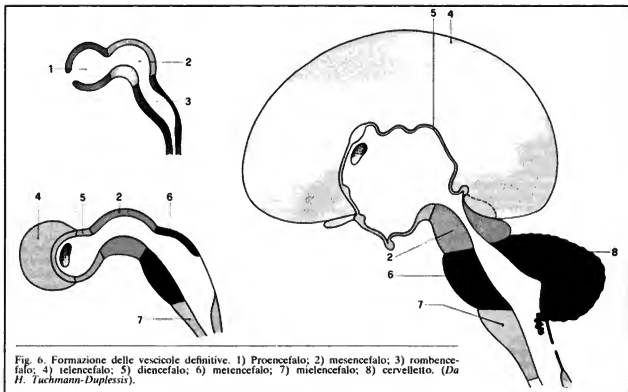



Fig. 6. Formazione delle vescicole definitive. 1) Proencefalo; 2) mesencefalo; 3) rombencefalo; 4) telencefalo; 5) diencefalo; 6) metencefalo; 7) mielencefalo; 8) cervelletto. (*Da H. Tuchmann-Duplessis*).

TAB. I. LE PRINCIPALI TAPPE NELLA DIFFERENZIAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO DELL'UOMO

Origine	Stadio intermedio	Stadio finale
Tubo neurale		Midollo spinale
Rombencefalo	Mielencefalo	Bulbo Membrana tettoria
	Metencefalo	Ponte Cervelletto
Mesencefalo		Mesencefalo
Prosencefalo	Diencefalo	Talamo, ipotalamo Epitalamo, metatalamo, subtalamo
	Telencefalo	Emisferi cerebrali Nuclei grigi centrali Commessure interemisferiche

vano nell'encefalo umano sono terminate al V mese di vita intrauterina. Già al VI mese di vita intrauterina il s. n. umano è completamente differenziato e potrà andare incontro unicamente a modificazioni di tipo ponderale. La morfologia e il numero complessivo delle cellule nervose sono già completi e non più suscettibili di variazioni se non di tipo regressivo.

Bibliografia

Bairati A., *Trattato di anatomia umana*, II, 1975, Minerva Medica, Torino.
Cavallotti C., Amenta F., *Vie e centri nervosi*, 1982, USES, Firenze.
Crosby E., Humphrey T., Lauer E., *Correlative Anatomy of the Nervous System*, 1962, Mcmillan, New York.
Fazio C., Loeb C., *Neurologia*, 1977, Soc. Ed. Universo, Roma.
Fieschi C., Di Piero V., *Medicina Riv. EMI*, 1981, I, 387.
Fumagalli Z., *Biol. Lat.*, 1950, 3, 97.
Fumagalli Z., *Guida allo studio dell'anatomia dell'uomo*, 1973, Vallardi, Milano.
Lazorthes G., *Le système nerveux central*, 1967, Masson, Paris.
Morin G., *Physiologie du système nerveux central*, 1974, Masson, Paris.
Tower D. B., Schadé J. P., *Structure and Function of the Cerebral Cortex*, 1960, Elsevier, Amsterdam.
Tuchmann-Duplessis H., *Atlante di embriologia umana*, 1971, UTET, Torino.

CARLO CAVALLOTTI E FRANCESCO AMENTA

FISIOLOGIA

SOMMARIO

Introduzione

Il tessuto nervoso è specializzato per la rivelazione, trasmissione ed elaborazione di segnali di informazione. Lo studio delle proprietà specifiche dei neuroni e dei loro aggregati viene affrontato dalla neurofisiologia di concerto con numerose altre discipline. Poiché tali proprietà sono considerate in dettaglio in numerose voci incluse in questa opera, il nostro compito consisterà essenzialmente nel delineare le tappe principali nello sviluppo delle conoscenze e delle idee in relazione ai problemi metodologici. A questo scopo incominceremo col tracciare una panoramica storica, priva di pretese di completezza, dei contributi ispirati prevalentemente a un approccio di tipo analitico. In seguito si confronterà il lettore con una diversa impostazione dello studio delle proprietà del s. n. in cui criteri organicistici determinano la scelta dei problemi e i modi di procedere al loro esame.

Prima, però, al fine di evitare ripetizioni, è opportuno che il lettore si familiarizzi con gli argomenti che tratteremo leggendo le pagine introduttive della voce CERVELLO, *fisiologia*.

Per le varie definizioni del s. n., v. coll. 598-599.

Inizi della neurofisiologia

Proprietà del tessuto nervoso

L'acquisizione dell'idea di «irritabilità» del tessuto nervoso e muscolare, sviluppata da A. Haller (1703-1777), l'introduzione da parte di A. Galvani (1737-1798) della preparazione nervo-muscolo per lo studio dell'elettricità animale e la dimostrazione da parte di C. Matteucci (1811-1865) dell'esistenza di una differenza di potenziale elettrico del tessuto muscolare che si modifica durante l'eccitazione muscolare, sono le tappe più significative lungo il cammino che ha portato lo studio delle proprietà dei fenomeni nervosi dalla posizione vitalista — in cui considerazioni di ordine metafisico erano dominanti — sino all'avvento della neurofisiologia moderna, in cui l'enfasi è posta sulle basi fisiche e chimiche degli eventi osservati. Convinto assertore di questa esigenza fisicalista è du Bois-Reymond (1818-1896), il quale estende il lavoro di Matteucci alle fibre nervose e scopre la «variazione di potenziale» oggi nota come potenziale d'azione (v. NERVO). Poco più tardi, von Helmholtz (1821-1894) e Y. Bernstein (1839-1917) misurano la velocità con cui questo evento si propaga lungo le fibre nervose. La velocità misurata era tale da escludere che il fenomeno fosse dovuto alla diffusione di qualche fluido. Pertanto nel corso di pochi anni sono definitivamente invalidate tutte le idee precedenti riguardo alla natura dei messaggi («spirito» o «fluido») che si propagano lungo le fibre nervose. Questa fase si conclude con la proposta, da parte di Bernstein, di un'ipotesi elettrochimica sulla natura e origine della differenza di potenziale che esiste in condizioni di riposo tra l'interno e l'esterno delle fibre muscolari e nervose (1868), nonché sull'origine e sui meccanismi che sono alla base delle modificazioni che si verificano quando il tessuto viene eccitato (1902). Bernstein è così l'antesignano della corrente di pensiero moderno concernente le basi ioniche della generazione del potenziale d'azione.

Nel XIX secolo si sviluppano anche le idee che trovano la loro espressione definitiva nella cosiddetta «teoria del neurone», secondo cui la cellula nervosa è l'unità funzionale elementare del s. n. (v. sopra: *anatomia*). Enunciata formalmente da Waldeyer nel 1891, questa teoria — che ingloba aspetti morfologici e funzionali — si afferma in breve tempo, ma non senza contrasti, grazie soprattutto all'opera monumentale di Ramón y Cajal (1852-1934) e alla sua utilizzazione, nell'analisi delle attività riflesse, da parte di C. Sherrington (1857-1952). È Sherrington infatti a proporre, nel 1897, il termine *sinapsi* ad indicare la regione di contatto per contiguità tra neurone e neurone: il luogo, cioè, dove l'informazione è trasferita unidirezionalmente da un neurone al successivo, o agli organi effettori (v. SINAPSI). Nel frattempo lo studio di questo processo di trasmissione era già stato iniziato, anche se indirettamente, ad opera di C. Bernard (1813-1878). Nel 1850 egli concludeva una serie di brillanti esperimenti in cui dimostrava che la paralisi muscolare prodotta dal curaro è dovuta a un'azione esercitata là dove il comando nervoso è trasferito al muscolo, poiché né la conduzione nel tessuto nervoso né le proprietà contrattili del tessuto muscolare sono modificate dal veleno. L'eccitazione dei muscoli da parte dei nervi motori non era, però, l'unico effetto riscontrabile. Nel

Digitized by Google

1845, infatti, i fratelli Weber dimostravano che la stimolazione del nervo vago produce un arresto temporaneo del battito cardiaco. Nasceva così il problema dell'inibizione. A questo proposito, già agli inizi del secolo, C. Bell (1744-1842) aveva postulato la presenza di azioni inibitorie sui muscoli scheletrici onde spiegare il fatto che la contrazione di un muscolo (per es. flessore) coincide con il rilasciamento del muscolo che esercita un'azione opposta (estensore) sullo stesso arto. Solo dopo che fu dimostrato che non esistono nervi motori con funzione inibitoria sui muscoli scheletrici dei vertebrati, il problema dell'inibizione venne spostato a livello del S.N.C. Si noti, a questo proposito, che già Sechenov (1829-1905) aveva dimostrato che la stimolazione chimica ed elettrica di centri sovraspinali induce un'inibizione di attività riflesse spinali.

La presenza di azioni inibitrici periferiche veniva confermata, però, per il s. n. vegetativo mediante la dimostrazione, da parte di Pflüger, nel 1865, che la motilità intestinale è soppressa dalla stimolazione di nervi del s. n. vegetativo (nervo splancnico). Da tale esperimento nasceva successivamente la prima dimostrazione (Weilond, 1912) che una sostanza chimica (mediatore) è coinvolta nel processo di trasmissione sinaptica. Successivamente, Loewi dimostrava (1920) che un mediatore chimico è anche responsabile dell'inibizione del muscolo cardiaco ad opera del nervo vago. La sostanza, successivamente identificata come acetilcolina, era già nota come produttrice di effetti simili alla stimolazione del parasimpatico quando iniettata nel sistema vascolare (Dale, 1914). Effetti simili a quelli prodotti dalla stimolazione del simpatico erano stati invece ottenuti mediante l'uso di adrenalina (Elliot, 1904). L'accettazione generale che un processo di natura chimica fosse coinvolto nella trasmissione sinaptica a livello della placca neuromuscolare e nel S.N.C. doveva invece attendere lo sviluppo delle moderne tecniche elettrofisiologiche (v. sotto).

Attività riflesse

Nel 1822, Magendie (1783-1855) riferiva che «la sezione delle radici dorsali del midollo spinale comporta l'abolizione di sensazioni mentre la sezione delle radici ventrali abolisce i movimenti» e, nel 1826, C. Bell riconosceva la necessità della presenza di un apparato sensoriale responsabile della misurazione dello «stato» dei muscoli e postulava la presenza di un «circolo di nervi» onde collegare funzionalmente l'apparato sensoriale alle attività motorie da esso presumibilmente regolate. Questa intuizione aveva una base sperimentale nella dimostrazione che attività motorie possono essere evocate, nella rana decapitata, da stimoli sensoriali.

L'esperimento fondamentale in questo campo era stato eseguito, secondo R. Whytt, da S. Hales, ca. nel 1739. Questi aveva dimostrato che la flessione della zampa conseguente a una stimolazione meccanica della cute viene abolita dalla distruzione del midollo spinale. La conclusione di Whytt (1714-1766) fu la seguente: la risposta motoria non poteva essere la conseguenza di una irritabilità intrinseca al tessuto muscolare. Il concetto di attività riflesse venne però formulato definitivamente solo nel 1833, anno in cui M. Hall (1790-1857) introduceva il termine *arco riflesso* e affermava che archi riflessi segmentali costituiscono unità funzionali e che questi riflessi «sono capaci di interagire tra loro e con i centri superiori del nevrasse al fine di assicurare la coordinazione dei movimenti». Questo modo di pensare diventa successivamente un fattore dominante, sia nell'ambito clinico che della neurofisiologia sperimentale, grazie essenzialmente all'opera magistrale di Sherrington. Nella prima edizione del suo libro «Integrative Action of the Nervous System» (1906) egli definisce i riflessi come le «unità elementari dell'integrazione nervosa» e afferma che l'utilità funzionale di essi è generalmente ovvia; il loro studio permette di esaminare le proprietà del s. n. in assenza delle complicazioni introdotte dai processi di natura mentale e di stabilire relazioni quantitative tra le attività sensoriali (entrate) e le attività motorie (uscite) da esse generate. Il metodo riduzionista mediante cui il comportamento motorio è suddiviso in termini di relazioni entrata-uscita tra componenti via via più elementari — e utilizzando animali privi dei centri superiori (spinali o decerebrati) — incomincia così a permeare tutta la neurofisiologia. Nascono in tal modo alcuni tra i concetti fondamentali della neurofisiologia, quali il principio di innervazione reciproca tra muscoli antagonisti (v. RIFLESSI NERVOSI; MIDOLLO SPINALE), il concetto del ruolo funzionale dell'inibizione centrale (v. SINAPSI; RIFLESSI NERVOSI) e il contributo del riflesso da stiramento al tono muscolare (v. MIDOLLO SPINALE; MOTORIO SISTEMA; POSTURA). L'approccio viene poi esteso da Magnus (1924) allo studio di quei riflessi di origine vestibolare (v. VESTIBOLARE APPARATO; EQUILIBRIO; POSTURA) che contribuiscono a determinare l'atteggiamento posturale e le sue modificazioni funzionali, nel presupposto che questi comportamenti motori, già assai complessi, siano pur sempre la somma algebrica dei singoli riflessi che a essi contribuiscono. Questa visione un po' troppo meccanicistica è però temperata dal riconoscimento che l'intervento dei centri superiori possa modificare i comportamenti riflessi. In questo contesto, già nel 1866 Ferrier (1843-1928) aveva scritto che il S.N.C. «è il centro di attività muscolari coordinate con caratteristiche adattate ai bisogni particolari». Questo punto di vista emerge chiaramente anche dall'analisi del comportamento di certi riflessi, quali ad es. il riflesso di grattamento e di raddrizzamento (v. MIDOLLO SPINALE; RIFLESSI NERVOSI), le cui finalità possono essere raggiunte con modalità diverse a seconda delle situazioni ambientali. Ma è soprattutto nel contesto dell'organizzazione dei comportamenti motori cosiddetti «volontari» che il concetto viene ripreso e allargato da Beritoff con la proposta che i processi adattativi risultino da esperienze individuali. Si apre così la via all'inserimento di processi di apprendimento, percettivi e cognitivi, nell'organizzazione e controllo delle attività motorie.

Localizzazioni funzionali ed eccitabilità elettrica della corteccia cerebrale

L'idea di associare determinate strutture cerebrali con specifiche funzioni mentali fu inseguita già da Galeno (II secolo d. C.) e dagli studiosi islamici medioevali. Ancora durante il Rinascimento la credenza comune era che esistessero tre ventricoli cerebrali a cui si dovevano ascrivere le tre funzioni della percezione, dell'intelletto e della memoria.

Nell'era moderna, Gall (1758-1828) e la sua scuola «frenologica» si fecero promotori di un orientamento ostinatamente teso all'esatta localizzazione nervosa di tutte le funzioni psichiche allora riconosciute, mentre Haller, e nel secolo successivo Flourens, furono sostenitori della tesi opposta, secondo la quale il cervello andava visto come un'entità globale e omogenea. Flourens, in particolare, produsse evidenze — basate su esperimenti di lesioni cerebrali — a favore dell'intrinseca plasticità, equivalenza e interdipendenza degli emisferi cerebrali.

L'orientamento «localizzazionista» era tuttavia destinato a prevalere nel volgere di pochi decenni, grazie anche alla convergenza tra questo punto di vista e le teorie associazionistiche allora emergenti in psicologia. Furono i clinici a rendersi per primi consapevoli del fatto che lesioni cerebrali focali determinano deficit localizzati; particolarmente notevole fu l'osservazione che la lesione del terzo posteriore della circonvoluzione frontale inferiore dell'emisfero sinistro è responsabile di disturbi del lin-

Digitized by Google

guaggio (Bouillaud, 1825; Aubertin, 1863; Broca, 1861). Poco tempo dopo, anatomici e fisiologi iniziarono un'esplorazione parcellare della corteccia cerebrale fondata sulla presunzione che ogni cellula nervosa contenga memorizzati singoli eventi e immagini e che aggregati supercellulari rappresentino il substrato di funzioni nervose e mentali differenti. Particolarmente importante, in questo contesto, fu la dimostrazione che la corteccia cerebrale, quando stimolata elettricamente, può generare attività motorie che coinvolgono distretti periferici discreti, e ben presto la mappa dell'area motoria veniva definita (Fritsch 1838-1891; Hitzig 1838-1907; Ferrier; Sherrington). Risultati complementari a quelli ottenuti mediante stimolazione elettrica vennero raggiunti a seguito di esperimenti di ablazione localizzata. Ferrier (1875) produsse emiparalisi sperimentali mediante ablazione dell'area motoria controlaterale: Flourens (1823), Panizza (1855), Munck (1881) e Minkowski (1917) stabilivano il ruolo del lobo occipitale nella funzione visiva. Estirpazioni di aree cerebrali anteriori condussero al riconoscimento del loro ruolo nell'attenzione e nelle capacità genericamente intellettive (Hitzig, 1874; Ferrier, 1874; Bianchi, 1895). L'importanza del cervelletto nella coordinazione dei movimenti venne posta in luce da Rolando (1809) e Flourens (1824) e, in seguito, analizzata da Luciani (1840-1921) e dalla scuola che da lui prese origine.

Le teorie localizzazionistiche non si svilupparono tuttavia senza polemiche e contrasti; l'opposizione andò anzi progressivamente ingrossandosi e sfociò, verso la fine del secolo XIX e l'inizio del XX, in una corrente dichiaratamente antilocalizzazionista. Abbiamo già citato esempi di «globalisti» *ante litteram*. Nel XIX secolo, Goltz (1834-1902) effettuò la resezione di vaste aree cerebrali in cani e utilizzò l'osservazione delle straordinarie capacità di recupero sensomotorio per sostenere il punto di vista che ogni parte del cervello è associata alla costituzione di sensazioni, idee, pensieri, desideri e che l'entità del deficit funzionale conseguente a tali resezioni è solamente dipendente dall'estensione della lesione.

Ma è al geniale neurologo inglese Hughlings Jackson (1835-1911) che dobbiamo un punto di vista sintetico delle tendenze favorevoli e di quelle contrarie al «localizzazionismo», punto di vista di gran lunga in anticipo sui tempi. Da un lato egli osservò la stretta associazione tra la presenza di lesioni corticali motorie delimitate e quella di specifici disturbi motori, dall'altro lato riscontrò che tali lesioni non comportano quasi mai la perdita completa di una funzione. I pazienti risultano spesso incapaci di eseguire volontariamente determinati movimenti, che vengono tuttavia effettuati involontariamente. Jackson derivò da queste osservazioni l'idea che ogni funzione non debba di necessità essere esclusivamente rappresentata in una regione cerebrale circoscritta, ma possa piuttosto dipendere da una complessa organizzazione verticale, così concepita: vi sarebbe una prima rappresentazione a un livello basso (midollo spinale o tronco cerebrale), una seconda rappresentazione al livello intermedio sensorimotorio del cervello e infine una terza rappresentazione al livello di organizzazione superiore (corrispondente, nell'opinione di Jackson, ai lobi frontali). Da ciò seguiva il concetto, per allora rivoluzionario, che la localizzazione di un sintomo che accompagna la lesione di una specifica area del S.N.C. non deve in nessun modo venir scambiata con l'ipotetica localizzazione di una particolare funzione, quest'ultima possedendo una rappresentazione e un'organizzazione multistratificate e quindi complesse. Nasceva così anche il concetto di «liberazione funzionale» delle strutture nervose situate ai livelli inferiori dell'organizzazione verticale in seguito a lesioni dei centri superiori, concetto utilizzato poi ampiamente da clinici e fisiologi nell'interpretazione, ad es., della spasticità conseguente a varie lesioni nervose centrali.

Nel secolo successivo le posizioni più dichiaratamente antilocalizzazioniste virarono nella direzione della filosofia idealistica e intuizionistica (con la costituzione di una scuola noetica in neurologia e psicologia, annoverante, fra gli altri, Pierre Marie, van Woerkom, Goldstein). La fondazione teorica del nuovo approccio sintetico in psicologia venne data dagli esponenti della *Gestaltpsychologie* che si fecero sostenitori di una nuova esigenza dinamica e integralista nello studio delle funzioni psichiche superiori. Lashley (1929) riprese poi, sviluppandolo, il concetto già avanzato da Goltz della equipotenzialità cerebrale riguardo a funzioni nervose e mentali specifiche.

Come vedremo più oltre, la diatriba tra localizzazionisti e antilocalizzazionisti si è perpetuata nella storia recente della neurofisiologia e neuropsicologia e appare tuttora irrisolta in numerosi contesti.

Avvento dell'elettroneurofisiologia

L'introduzione in neurofisiologia di amplificatori a valvola, poco dopo la prima guerra mondiale, e l'impiego successivo di oscilloscopi a raggi catodici, privi di inerzia, aprono l'era elettroneurofisiologica. Sviluppi tecnici successivi che determineranno direttive particolari di ricerca verranno menzionati nel corso dell'esposizione.

A causa dei limiti di spazio, e in ragione delle competenze specifiche degli AA., la storia dello sviluppo delle conoscenze e delle idee dovrà essere limitata ad alcuni settori e casi particolari.

Proprietà dei neuroni e trasmissione sinaptica

Le tappe iniziali più significative possono essere così riassunte: dimostrazione da parte di Adrian e Forbes che il potenziale d'azione è un evento di tipo tutto-o-nulla (v. NERVO); dimostrazione (v. RECETTORI) che l'intensità degli stimoli applicata agli organi recettori è tradotta — a livello delle fibre nervose — in termini di numero di impulsi per unità di tempo (Adrian, Matthews, Zotterman, Hartline e Graham); dimostrazione (v. NERVO) che la velocità di propagazione del potenziale d'azione lungo le fibre nervose è proporzionale al loro diametro (Gasser ed Erlanger).

Onde spiegare quest'ultimo dato, le caratteristiche elettriche conferite alle fibre nervose dalle proprietà fisiche delle loro componenti (citoplasma, membrana e guaina mielinica) vennero successivamente prese in esame. Questa analisi permise di assegnare valori concreti alla resistenza che il citoplasma e la membrana cellulare offrono — in condizioni di riposo — al passaggio di correnti ioniche. Inoltre veniva riconosciuta alla guaina mielinica la proprietà di isolante elettrico.

Nasceva così la descrizione dettagliata delle proprietà elettriche passive del tessuto nervoso, responsabili di quella parte del suo comportamento che è analoga a quella di un conduttore elettrico (v. NERVO). In conseguenza di questi studi veniva inoltre dimostrato che il rivestimento mielinico obbliga il potenziale d'azione a saltare da un nodo di Ranvier a quello successivo (*conduzione saltatoria*), con conseguenti aumento della velocità di conduzione e risparmio energetico. È la mielina, dunque, che permette alte velocità di propagazione dell'impulso nervoso nonostante il modesto diametro delle fibre nervose dei vertebrati. Poiché il potenziale d'azione si rigenera in corrispondenza di ciascun nodo, la sua ampiezza resta costante indipendentemente dalla lunghezza della fibra di trasmissione. I meccanismi responsabili per generare il potenziale d'azione vennero poi elucidati in

Digitized by Google

una serie di lavori fondamentali, da parte di Hodgkin, Huxley e Katz, iniziati negli anni '40 e terminati con la proposta di una nuova ipotesi (ipotesi ionica) che sostituisce definitivamente quella proposta molto tempo prima da Bernstein (v. sopra) e spiega quantitativamente, sia la differenza di potenziale che esiste, in condizioni di riposo, tra l'interno e l'esterno della membrana cellulare, sia le proprietà attive della membrana responsabili della produzione del potenziale d'azione. Secondo questa ipotesi, il potenziale di riposo di membrana nasce dalla separazione delle cariche elettriche dovuta alla diversa permeabilità della membrana a Na^+ e K^+; da ciò consegue la differente concentrazione di questi ioni all'esterno (fluido extracellulare) e all'interno (citoplasma) della membrana: diversità che è mantenuta costante mediante processi di trasporto attivo di ioni attraverso la membrana da parte di meccanismi particolari (*pompe*) che richiedono un dispendio energetico. Il potenziale d'azione, invece, è conseguente a cambiamenti selettivi e reversibili della permeabilità della membrana ad alcune specie ioniche, che hanno inizio quando il potenziale di membrana raggiunge un determinato valore (soglia), e si esaurisce spontaneamente in breve tempo. Il processo, dunque, è autoregolato. Il movimento di ioni generato produce il potenziale d'azione (v. NERVO).

È necessario ora considerare come il potenziale di soglia venga raggiunto. Nelle fibre nervose le correnti elettriche responsabili della produzione del potenziale d'azione a un nodo di Ranvier si propagano lungo la fibra analogamente a quanto avviene in un cavo elettrico (v. NERVO) e pertanto modificano il potenziale di membrana al nodo successivo. Quando il valore soglia è raggiunto, un nuovo potenziale d'azione viene generato. Un modo diverso per raggiungere il valore soglia è legato ai meccanismi della trasmissione sinaptica (v. SINAPSI) o a meccanismi particolari nei diversi tipi di recettori (v. RECETTORI). I due processi sono però equivalenti. Nel caso della trasmissione sinaptica, l'esperimento fondamentale venne eseguito da Fatt e Katz (1950), utilizzando la placca neuromuscolare. Essi dimostrarono che la permeabilità della membrana è modificata in modi particolari (e diversi da quelli responsabili della generazione del potenziale d'azione) con il risultato che il potenziale di membrana raggiunge il valore soglia. Il processo è dovuto al fatto che la membrana nella regione sinaptica (e in questa regione solamente) è sensibile a un mediatore chimico liberato dalla fibra motrice (v. NEUROMUSCOLARE GIUNZIONE). Gli aspetti essenziali di questo processo vennero presto stabiliti. L'analisi venne poi trasferita ai neuroni centrali da Eccles e coll. negli anni '50. Anche in questo caso i dati dimostrarono che il trasferimento dell'informazione da un neurone a quello successivo si compie mediante cambiamenti selettivi della permeabilità della membrana, a opera di mediatori chimici, i quali producono i cosiddetti potenziali postsinaptici, la cui funzione è di avvicinare (potenziali postsinaptici eccitatori) o allontanare (potenziali postsinaptici inibitori) il potenziale di membrana dal valore soglia per la generazione del potenziale d'azione (v. SINAPSI; CERVELLO, *fisiologia*). Mediatori chimici diversi sono responsabili di questi effetti opposti. Cade così definitivamente l'ipotesi elettrica della trasmissione sinaptica del S.N.C., che, fino al principio degli anni '50, aveva avuto un seguito considerevole di sostenitori.

È da notare che tutti i contributi riassunti più sopra, a partire dall'ipotesi ionica, si sono avvalsi e sono stati resi possibili grazie all'impiego di elettrodi posti all'interno della cellula. L'applicazione di questa tecnica di misurazione intracellulare a elementi di dimensioni assai modeste, quali le fibre muscolari e i neuroni, è legata all'invenzione dei cosiddetti microelettrodi da parte di Ling e Gerard (1949). Tubi capillari la cui punta può raggiungere diametri ben inferiori a 1 μm, riempiti con soluzioni conduttrici, possono essere introdotti all'interno di neuroni, anche di modeste dimensioni, senza produrre danni apprezzabili. Prima che questa tecnica venisse introdotta, già Adrian e Moruzzi, nel 1939, erano riusciti a registrare l'attività da singole fibre del tratto piramidale usando fili elettrici molto sottili, isolati con vernici eccetto che alla punta, spinti in vicinanza delle fibre. Questa tecnica di registrazione extracellulare dei potenziali d'azione di singoli neuroni evolve rapidamente negli anni '50 ed è in gran parte responsabile del fermento di idee durante gli ultimi 30 anni.

Attività elettrica del tessuto nervoso

Nonostante che la presenza di attività elettrica «spontanea» nella corteccia cerebrale fosse stata dimostrata, già nel 1875, da R. Caton e successivamente confermata da altri ricercatori, l'utilizzazione di questa attività a fini neurofisiologici e clinici iniziò solamente dopo la pubblicazione, nel 1929, dei dati di H. Berger sull'EEG nell'uomo (v. ELETTROENCEFALOGRAFIA) e la dimostrazione, da parte di Adrian (1931), di attività elettrica in masse neuronali isolate.

A partire da queste date le modificazioni indotte nell'attività elettrica spontanea mediante stimolazioni periferiche vennero utilizzate per definire le aree di proiezione corticale dei sistemi sensoriali, sia osservando il comportamento dell'attività di singoli neuroni, sia utilizzando i cosiddetti «potenziali evocati». Questi ultimi rappresentano l'attività sincronizzata di masse neuronali, e poiché il loro voltaggio può essere considerevole essi possono essere utilizzati non solamente in animali da esperimento ma anche nell'uomo, a teca cranica chiusa.

Lo studio delle caratteristiche morfologiche e della distribuzione di detti potenziali evocati, mediante la stimolazione sia di nervi e organi periferici di senso sia di strutture interne del S.N.C., porta ben presto una ricca messe di dati pertinenti a problemi sia clinici che neurofisiologici. Questo rigoglio è in buona parte legato all'entrata in uso, non solo di apparecchiature elettroniche di facile uso, ma anche dell'impiego del metodo cosiddetto «stereotassico», introdotto da Horsley-Clark nel 1908, mediante cui è possibile localizzare all'interno del S.N.C. strutture prestabilite al fine, sia di osservare le loro attività elettriche, sia di stimolarle (onde esaminare gli effetti da esse prodotti su altre popolazioni di neuroni). Elettrodi concentrici di dimensioni assai modeste, che producono quindi un danno minimo nel tessuto in cui penetrano, sono utilizzati a tali scopi. In questo modo possono venire studiate, sia le connessioni tra strutture centrali, sia il tipo (o i tipi) di azione esercitata da una certa struttura sull'attività elettrica (o evocata) di altre strutture, o sul comportamento animale (impiegando anche animali cronici in cui gli elettrodi sono lasciati permanentemente *in situ*). In breve, mediante l'impiego dei potenziali evocati vengono definite le aree di proiezione sensoriali corticali (e i loro *relays* sottocorticali), nonché le modalità di tali proiezioni e le interazioni tra afferenze sensoriali pertinenti alla stessa modalità o a modalità diverse (aree polisensoriali). Inoltre, lo studio delle attività elettriche spontanea ed evocata, e di come esse siano influenzate sia da stimolazioni elettriche di particolari strutture centrali che in funzione di stati particolari dell'organismo (per es. stato di sonno o veglia) apre il problema della regolazione, da parte di attività centrali (e periferiche), delle condizioni interne, o stati, del S.N.C.

Digitized by Google

Infine, e nonostante che in rapporto all'uso di stimolazioni elettriche si possano sollevare numerose riserve (v. CERVELLO, *fisiologia*), diventa possibile generare e influenzare l'andamento di attività (ad es. motorie) mediante cui l'organismo può agire sul mondo esterno.

Un ultimo breve commento è ora necessario riguardo la natura e origine delle attività elettriche generate dal S.N.C. Queste attività sono il risultato di differenze in potenziale elettrico tra i punti da cui esse vengono misurate; la loro ampiezza è funzione della densità di corrente in prossimità degli elettrodi di registrazione. Pertanto, gli eventi che le generano possono essere di molteplice natura e la loro configurazione dipende, non solamente dalle caratteristiche proprie a questi eventi, ma anche dalla geometria e dalle proprietà del tessuto.

La genesi e le caratteristiche morfologiche sia nell'attività «spontanea» che dei «potenziali evocati» non sono quindi passibili di un trattamento sommario. Basti qui dire che, per quanto riguarda l'attività cosiddetta «spontanea», essa ha legami più stretti con le variazioni lente dei potenziali di membrana, in particolare quelle legate a eventi sinaptici, che non con le variazioni rapide (potenziali d'azione).

Sistemi sensoriali e motori

Nell'ambito dell'approccio meccanicistico tradizionale lo studio delle funzioni sensoriali e motorie culmina nel riconoscimento delle integrazioni sensorimotorie operate dal S.N.C.

Una trattazione unitaria dei due sistemi è pertanto da preferirsi in questa panoramica storica dello sviluppo delle nozioni e delle idee.

1. *Modalità di comunicazione tra sistema nervoso e ambiente esterno.* – Le interazioni tra organismo e ambiente richiedono la trasformazione e codificazione dei parametri fisici esterni in parametri nervosi. Le prime scoperte sono guidate dalle fondamentali nozioni psicofisiche acquisite nel secolo scorso e concernono le leggi di stimolo adeguato e specificità dei canali sensoriali, di localizzazione somatotopica, di codificazione del parametro intensità dello stimolo in frequenza di impulsi nervosi (con una relazione di proporzionalità tra i due). In seguito viene riconosciuta l'esistenza di recettori con proprietà toniche di scarica e recettori con proprietà fasiche, le modalità fasiche essendo da ricondursi ai fenomeni di accomodamento e adattamento. Diventa perciò evidente come le vie sensoriali siano capaci di informare il S.N.C., sia intorno alle condizioni statiche prevalenti alla periferia, sia intorno alle transizioni tra stati differenti. Le informazioni a carattere dinamico sono importanti, non solo ai fini della possibilità di rilevare fenomeni rapidi, ma anche ai fini di «predizione» del decorso temporale di modificazioni lente (la sensibilità dinamica di un recettore potendo essere considerata equivalente a un'operazione di derivazione matematica). Il recettore sensoriale, inizialmente considerato come un'entità funzionalmente unica, viene poi suddiviso in compartimenti distinti capaci di effettuare operazioni specifiche: il filtro opera una selezione nell'ambito delle frequenze dello stimolo (con riduzione o abolizione di certe componenti e amplificazione di altre); il trasduttore converte una specifica forma di energia fisica (o chimica) in variazioni di potenziali lente, graduabili, non condotte (concettualmente simili ai potenziali postsinaptici del S.N.C.); il codificatore trasforma questi potenziali lenti in impulsi rapidi condotti (potenziali d'azione) possedenti le solite proprietà di soglia, refrattarietà, tutto-o-nulla, etc. È poi anche chiarito come il contenuto di informazione dei messaggi nervosi condotti dipenda, non solo dalla frequenza media di scarica, ma, in certi casi, anche dal *pattern* temporale degli impulsi nonché dalla possibilità di modulazioni in frequenza e *phase-locking* (aggancio di fase) allo stimolo. Inoltre, il contenuto di informazione della singola linea di trasmissione viene integrato con quello delle linee parallele e il profilo temporale e spaziale dell'insieme codifica parametri addizionali dello stimolo, oppure può demarcare i confini topologici della sensazione. Interazioni centrali (con fenomeni di inibizione laterale e discendente) tra campi recettivi adiacenti sono poi riconosciute responsabili delle discriminazioni spaziali fini.

Un'evoluzione parallela nelle conoscenze delle attività efferenti motorie portava intanto al riconoscimento iniziale delle unità motorie (controparte concettuale dei canali sensoriali specifici) quale via finale comune delle uscite dal S.N.C.; all'identificazione delle relazioni tra frequenza di scarica e tensione muscolare; alla definizione (ancora in corso di sviluppo) delle esatte proprietà dei diversi tipi funzionali di unità motorie (rapide, lente, intermedie) e delle modalità centrali di reclutamento, basate, almeno in determinate condizioni operative, sia sull'entità e distribuzione delle afferenze sensoriali e dei comandi sopraspinali, sia sulle caratteristiche fisiche dei motoneuroni. Anche per le attività efferenti, i parametri di informazione (in questo caso codificanti la tensione muscolare) sono molteplici; oltre alla frequenza media di scarica mantenuta, anche la presenza di *bursts* (scoppi brevi) di impulsi sembra essenziale, soprattutto nelle fasi iniziali della contrazione.

2. *Integrazioni spinali.* – Le attività riflesse del midollo sono state oggetto ricorrente di indagine ogniqualvolta sviluppi tecnici nuovi hanno permesso di studiare in sempre maggiore dettaglio i meccanismi nervosi di base.

Il riflesso miotatico (descritto da Liddell e Sherrington nel 1924 e consistente nella contrazione riflessa evocata da uno stiramento del muscolo: gr. *tatikòs* 'relativo a stiramento') ne è la prova più evidente. Infatti dopo l'avvento dell'elettroneurofisiologia, fu dimostrato: che la branca afferente del riflesso è costituita dalle fibre primarie dei fusi neuromuscolari (sensibili alle modificazioni di lunghezza muscolare); che il circuito eccitatorio (sui motoneuroni del muscolo d'origine e dei sinergisti) è monosinaptico; che il circuito inibitorio (sui muscoli antagonisti) è di- o polisinaptico. Le basi e i meccanismi nervosi responsabili dei fenomeni di convergenza, divergenza, sommazione spaziale e temporale, frange subliminari, e in generale dei processi integrativi propriocettivi spinali, vennero poi elucidati dopo l'avvento delle tecniche di registrazione, extracellulare prima, intracellulare poi.

Più ardua si rivelò la comprensione dei meccanismi e dei significati funzionali del riflesso. Essi erano stati individuati da Sherrington come responsabili del mantenimento del tono muscolare diretto a sostenere la postura eretta in presenza della forza di gravità; nell'animale decerebrato, infatti, il riflesso genera una tensione muscolare adeguata a sostenere il carico imposto al muscolo. Esso tenderebbe, quindi, a mantenere costante la lunghezza del muscolo. Era ovvio, tuttavia, che questo meccanismo doveva essere compatibile con la possibilità di stabilizzare le articolazioni in posizioni diverse (e pertanto con lunghezze variabili dei muscoli relativi). Perciò Rossi, nel 1927, suggeriva che lo stato delle fibre muscolari dei fusi neuromuscolari (e dunque la frequenza di scarica dei recettori in essi contenuti) potesse essere controllato dal S.N.C. in modo tale da selezionare livelli diversi di attività sensoriali afferenti, liberando così il riflesso miotatico dalla necessità, che era implicita nell'ipotesi Sherringtoniana, di mantenere il muscolo a una lunghezza unica e costante.

Questa intuizione di Rossi venne confermata dalla scoperta di Leksell (1945) dell'innervazione dei fusi neuromuscolari da parte dei cosiddetti γ-motoneuroni (v. MIDOLLO SPINALE; MOTORIO SISTEMA), scoperta che dava inizio a tutte le elaborazioni succes-

Digitized by Google

sive sull'utilità funzionale del riflesso. Merton suggeriva, nel 1951, l'ipotesi seguente: il riflesso opera come servomeccanismo per dare inizio ai movimenti; l'attivazione degli α-motoneuroni (che innervano le fibre muscolari che producono lavoro) avverrebbe attraverso il circuito:

γ-motoneuroni → fusi neuromuscolari → α-motoneuroni (γ-*loop*).

La lunghezza finale del muscolo (e quindi l'ampiezza del movimento) verrebbe dunque regolata mediante il livello di attività introdotto nei recettori fusali dai γ-motoneuroni, attività che verrebbe a cessare con l'accorciamento del muscolo al livello previsto. In questo modo la compensazione automatica (per via riflessa) delle modificazioni di carico verrebbe mantenuta in opera per tutta la durata del movimento. Tuttavia, essendo noto, da un lato, che movimenti volontari possono essere iniziati anche in assenza di attività afferenti fusali, dall'altro lato, essendo stato dimostrato che il guadagno del riflesso monosinaptico — definibile come rapporto tra uscita motoria ed entrata sensoriale — è insufficiente (Matthews, 1972), l'ipotesi sopra esposta venne successivamente così modificata: i sistemi α e γ sarebbero coattivati onde dare inizio ai movimenti e la funzione della γ-*loop* sarebbe diretta a sostenere il livello di attività α. Tale coattivazione α-γ è stata dimostrata sia per i movimenti automatici (respiratori e locomotori) che per i movimenti volontari.

Acquisizioni più recenti hanno però, in parte, modificato il nostro modo di vedere intorno al riflesso miotatico. Innanzitutto, è ormai definitivamente accertato che i suoi meccanismi nervosi non sono gli stessi di quelli responsabili del riflesso tendineo. Il riflesso miotatico (ma oggi si preferisce la denominazione più generica di «risposte miotatiche») si avvale di afferenze sensoriali molteplici, sia propriocettive (muscolari, tendinee, articolari) che esterocettive (cutanee). I suoi circuiti spinali comprendono sia vie semplici monosinaptiche che vie più complesse polisinaptiche. I circuiti spinali non operano nell'animale integro autonomamente e in modo stereotipato, ma sono invece sotto la costante regolazione di centri sopraspinali. Tale regolazione, inoltre, avviene in modo separato (e perciò con possibilità di indipendenza funzionale) sui due sistemi α e γ. Ciò rappresenta, forse, la base per un'altra recente osservazione relativa alle risposte miotatiche, vale a dire quella delle sue proprietà adattative. Il riflesso miotatico non opera in modo rigido in qualunque situazione comportamentale, ma si «adatta» alle condizioni e necessità particolari del compito motore specifico. In determinate situazioni (là dove, per es., la presenza di un guadagno elevato eserciterebbe un'azione di ostacolo all'inizio del movimento) esso viene soppresso o ridotto in ampiezza. In altre situazioni il suo guadagno viene enormemente aumentato rispetto alle condizioni di riposo e la sua modulazione anticipata in fase rispetto a quella dell'attività motoria intenzionale; questo è il caso dei movimenti in cui la traiettoria è controllata intenzionalmente. È stato inoltre proposto che tali modulazioni in ampiezza e fase dipendano dalle azioni regolatrici centrali separate su α- e γ-motoneuroni, e che in queste circostanze la γ-*loop* sia essenzialmente utilizzata allo scopo di correggere deviazioni dalla traiettoria prevista (deviazioni risultanti sia da particolari condizioni ambientali che da errori eventuali nei comandi nervosi sopraspinali diretti agli α-motoneuroni).

Altre acquisizioni relativamente recenti riguardano il fatto che il riflesso miotatico appare molto più sensibile alla velocità di cambiamento della posizione angolare che non alla posizione in sé e per sé; che tale alta sensibilità dinamica possiede un'importante azione stabilizzatrice; che determinati centri sopraspinali sono in grado di agire regolando il guadagno delle sue componenti statiche e dinamiche (ad es., il cervelletto agirebbe sul *feedback* di velocità). Inoltre, appare ormai probabile che una sua funzione, altrettanto importante di quella correttiva degli errori nella traiettoria, sia quella di veicolo di informazione che contribuisce all'«aggiornamento» dei centri sopraspinali di integrazione sensomotoria in rapporto alle condizioni prevalenti alla periferia.

Le proprietà adattative non sono esclusive delle risposte miotatiche, ma sono invece proprie di molte altre attività spinali, quali, ad es., il riflesso di grattamento, i riflessi nocicettivi flessori, etc. La partecipazione dei segnali afferenti sensoriali ai processi integrativi, quindi, non è affatto rigida e stereotipata, ma presenta, invece, attributi di plasticità. Inoltre, l'informazione non è solamente avviata alle strutture superiori attraverso canali privati (con alta discriminazione spaziotemporale e velocità di conduzione), ma subisce elaborazioni molteplici a livello spinale mediante convergenza e interazione tra dati sensoriali di origini diverse. Questa attività integrata è poi impiegata, sia nel contesto di circuiti propriospinali, sia per informare strutture sovraspinali sullo stato attuale delle attività spinali. È da notare, infine, che fenomeni simili all'apprendimento e memoria sono stati osservati a livello spinale, e che già il midollo spinale, anche in assenza di stimoli afferenti, ha la possibilità di iniziare e organizzare certe attività coordinate (quali i movimenti locomotori), sia pur in modi e con caratteristiche semplificati.

3. *Cervelletto.* — Il ruolo del cervelletto (v.) nella regolazione del tono muscolare e posturale, nonché delle sinergie e della coordinazione motoria durante movimenti sia automatici che intenzionali, è emerso progressivamente sulla base di dati sperimentali a partire dal secolo scorso. Il contributo di esperimenti di stimolazione elettrica, ancora lungi dall'essere esaurito, ha seguito essenzialmente le linee di ricerca suggerite dagli esperimenti di ablazione, rinforzando in larga misura punti di vista pertinenti alla partecipazione del cervelletto nella regolazione di attività riflesse, ma aggiungendo, inoltre, dettagli nuovi riguardo il tipo e i meccanismi di azione esercitati sia a livello spinale che corticale.

L'era propriamente elettrofisiologica veniva inaugurata da Adrian nel 1935 ed è ancora in fase di sviluppo. Il contributo iniziale di maggior peso è forse da individuarsi nella dimostrazione che altre modalità sensoriali, oltre a quelle propriocettive, partecipano ai meccanismi cerebellari. In particolare, la scoperta di potenziali evocati di origine visiva e uditiva, nonché l'abbondanza delle proiezioni esterocettive somatiche, escludeva definitivamente che questa struttura operasse solamente sulla base di afferenze di natura propriocettiva. L'indagine mediante registrazioni da singole cellule portava poi a una suddivisione della corteccia cerebellare in moduli anatomofunzionali sulla base sia della connessione con i nuclei olivari che della terminazione delle fibre muscoidi provenienti da diverse strutture centrali che proiettano al cervelletto.

Questo capitolo, non ancora concluso, della topologia cerebellare trova probabilmente il suo significato funzionale nel contesto di quei dati, pertinenti all'analisi dei circuiti cerebellari, mediante cui si cerca di elucidare il ruolo di questi circuiti nell'utilizzazione dell'informazione afferente. Poiché la morfologia della corteccia cerebellare è omogenea, il tipo o i tipi di operazioni possibili dovrebbero essere comuni a tutta la corteccia. La specificità di ciascun modulo corticale sarebbe dunque determinata esclusivamente dal tipo di informazione portata dalle fibre muscoidi nonché di distribuzione dell'attività corticale efferente (assoni delle cellule di Purkinje) e dalle proiezioni dei nuclei cerebellari. Ancorché progressi assai notevoli siano stati compiuti riguardo a questi problemi,

Digitized by Google

bisogna pur riconoscere che, a tutt'oggi, si è ancora ben lungi dal poter riconoscere, sulla base di questi dati elettrofisiologici, il contributo cerebellare alla logica delle funzioni a cui esso partecipa. Queste funzioni restano ancor oggi definibili principalmente in base ai dati della patologia umana e ai risultati ottenuti mediante la provocazione e lo studio di lesioni. In questo contesto non abbiamo dubbi nel sostenere la necessità di un approccio organicistico in cui i parametri del comportamento motorio siano usati come referenza onde stabilire correlazioni molteplici con eventi centrali, in cui configurazioni specifiche di attività neuronali possano eventualmente essere riconosciute. Questo punto verrà discusso in seguito. Qui basti far notare che l'ultima direttiva considerata potrebbe forse permettere di verificare sperimentalmente l'ipotesi proposta da Boylls sulla partecipazione cerebellare nel generare relazioni sinergiche tra gruppi muscolari. Ancorché sviluppata essenzialmente nel contesto delle attività locomotorie, la teoria è passibile di estensione ad altri comportamenti motori. In particolare, verrebbero generati *patterns* spaziotemporali per cui contrazione e rilasciamento di muscoli antagonisti verrebbero regolati prevenendo fenomeni atassici. Certo è che i meccanismi riflessi spinali non operano adeguatamente nel regolare le relazioni tra agonisti e antagonisti in pazienti cerebellari, e l'inserimento del controllo automatico dei movimenti veloci mediante la soppressione dell'attività del muscolo agonista, e la contrazione simultanea dell'antagonista, diventa impossibile. Questa situazione dà origine al cosiddetto fenomeno di *rebound* (lett. 'rimbalzo') del paziente cerebellare.

Questi e altri dati ottenuti in animali intatti durante l'esecuzione dei movimenti, suggeriscono che l'uscita del nucleo interposito del cervelletto sia parte di un circuito chiuso che provvede ad aggiornare, durante i movimenti, lo stato di circuiti riflessi spinali. Attività sensoriali differenti, che risultano dall'interazione tra l'azione di agonisti effettori e l'ambiente esterno, provvederebbero a questo continuo aggiornamento.

Altre teorie sul ruolo cerebellare nei riflessi vestibolooculari, sul ruolo di «comparatore» nel coordinamento, e sul ruolo nell'apprendimento dei movimenti sono state proposte, ma non verranno qui considerate.

4. *Corteccia cerebrale.* – Con la comparsa delle moderne tecniche elettrofisiologiche, lo studio del problema della modalità di rappresentazione e trasformazione centrale dei parametri esterni, studio già impostato nell'epoca precedente (v. sopra, ad es., *localizzazioni funzionali ed eccitabilità elettrica della corteccia cerebrale*) venne proseguito e ampliato. Metodi via via più precisi di applicazione dello stimolo (per l'eccitazione delle aree motorie) e di registrazione macro- e microelettrodica (per le aree sensoriali) consentirono la definizione della mappa somatotopica della corteccia sensoriale e di quella motoria, nelle loro due componenti efferente e afferente. Non ci soffermiamo sulle nozioni classiche della topologia cerebrale perché già dettagliate altrove in quest'opera (v. CERVELLO). Osserviamo soltanto come sia ormai chiaro che, a livello di ciascuna area, sensoriale primaria e motoria, la rappresentazione sia molteplice, la duplicazione (o moltiplicazione) dell'informazione servendo probabilmente scopi diversi nei vari casi.

In anni recenti si è, ad es., scoperto che in corrispondenza dell'area sensoriale somatica 1 esistono, non già un singolo *homunculus*, ma bensì tre distinte e parallele rappresentazioni complete del corpo, una per ogni zona citoarchitettonica postcentrale. Alle tre zone affluiscono in modo preferenziale le afferenze di una particolare modalità sensoriale (esterocettiva o propriocettiva). Emerge così una rappresentazione bidimensionale le cui coordinate spaziali si trovano sull'asse mediolaterale e le coordinate modali sull'asse anteroposteriore.

La principale acquisizione dell'era microelettrodica concernente la topologia cerebrale è però costituita dal concetto di colonna verticale. Sviluppato per rendere conto dell'organizzazione dell'area sensoriale somatica 1, esso è stato successivamente esteso a descrivere l'organizzazione delle aree visiva, uditiva e motoria. Una colonna può essere definita come un modulo corticale a orientamento radiale i cui neuroni posseggono campi periferici (recettivi o effettori muscolari) corrispondenti a un medesimo o simile contenuto di informazione specifica. Essa costituisce, perciò, l'unità funzionale elementare di integrazione corticale. La modularità verticale risulta essenzialmente — ma non esclusivamente — da tre fattori: la segregazione delle afferenze corticali specifiche, le modalità di connessione interneuronale intracorticale a sviluppo prevalente radiale, le inibizioni ricorrenti laterali che consentono all'attività di una colonna di stagliarsi su quella di fondo.

La specificità dell'informazione elaborata in corrispondenza di una colonna corticale copre parametri sia statici che dinamici. Le colonne delle aree somatiche sono caratterizzate da segregazioni spaziali e modali; quelle delle aree uditive da segregazioni isofrequenziali, da dominanza auricolare e dal tipo di interazione biaurale (sommazione o soppressione, interazione che è rilevante ai fini della localizzazione spaziale dello stimolo); le colonne dell'area striata sono caratterizzate dalla selettività dell'orientamento spaziale dello stimolo efficace e dalla dominanza oculare. Le unità colonnari sarebbero poi organizzate in complessi multicolonnari possedenti proprietà di sintesi nell'ambito delle gerarchie di rappresentazione. Ad es., a livello della corteccia striata le colonne sono disposte così da formare allineamenti i cui elementi coprono 180° sulla rotazione spaziale dello stimolo efficace; colonne adiacenti differiscono per circa 10° nell'orientamento preferenziale dello stimolo. In una direzione perpendicolare alla precedente sarebbero invece allineate colonne i cui neuroni rispondono preferenzialmente a una specifica frequenza spaziale dello stimolo (v. sotto).

Per quel che riguarda la fisiologia sensoriale, il livello di dettaglio nelle conoscenze della topologia corticale è cresciuto sostanzialmente negli ultimi decenni di pari passo con il riconoscimento di quali siano gli specifici parametri dello stimolo fisico a cui il S.N.C. risponde selettivamente. È bensì vero che in determinati settori sussistono dubbi e controversie sull'importanza relativa dei differenti meccanismi di analisi dello stimolo operate centralmente.

Nell'ambito della fisiologia dei sistemi visivi, ad es., due principali correnti di pensiero si fronteggiano: per l'una, lo stimolo visivo viene essenzialmente analizzato nel dominio dello spazio, attraverso l'estrazione delle linee a maggior contrasto luminoso, e, nel dominio del tempo, attraverso il riconoscimento (in termini di risposta differenziata) del movimento delle medesime linee; per l'altra l'analisi dello stimolo visivo è operata nel dominio delle frequenze, sia spaziali che temporali. Secondo questa ultima teoria, il sistema visivo periferico esegue un'analisi armonica delle immagini e le varie armoniche sono quindi trasmesse separatamente alle strutture centrali attraverso canali distinti. Esistono dati sperimentali a favore dell'una e dell'altra teoria e appare oggi difficile operare una scelta senza compromessi.

Se qualche cosa sappiamo sulle modalità di filtro e analisi a cui lo stimolo viene sottoposto dal S.N.C., non

Digitized by Google

altrettanto si può dire riguardo alla comprensione delle operazioni nervose che conducono alla sintesi e ricostruzione dello stimolo *in toto*. Esiste a tal proposito un persistente iato tra i dati della neurofisiologia e quelli della psicofisica e della psicologia sperimentale delle sensazioni. Quel che è più, lo iato si perpetua a livello concettuale per divenire vera e propria frattura nella direzione e natura della spiegazione addotta per il formarsi degli eventi percettivi. La spiegazione più frequentemente invocata in neurofisiologia si rifà ai vecchi modelli della filosofia (e psicologia) associazionistica, oppure a quelli della teoria degli analizzatori corticali. Non altrimenti ci sembra di poter collocare le interpretazioni di organizzazione seriale nell'elaborazione corticale dell'informazione sensoriale, ove tale informazione passerebbe sequenzialmente attraverso «analizzatori» centrali di complessità via via crescente. Ancora una volta, metodo di indagine e natura della spiegazione scientifica, dei fatti osservati in neurofisiologia, appaiono inscindibilmente compenetrati, cosicché quest'ultima riesce limitata (se non asservita) da quello.

A noi pare che operazioni di sintesi attraverso un mero assemblaggio degli eventi sensoriali unitari non siano sufficienti a render conto delle proprietà emergenti della forma percepita, proprietà che sono estranee ai sottoelementi sensoriali e sono invece relate al valore di «significante» da essa posseduto (v. GESTALTTHEORIE). Le operazioni di sintesi dovrebbero invece comportare trasformazioni complesse delle matrici multidimensionali degli «atomi» sensoriali in accordo con i corrispondenti modelli interni dell'oggetto e sarebbero da considerarsi non già proprietà discrete di aree definite nell'ambito del S.N.C., bensì proprietà distribuite a estese aree del cervello (v. sotto).

Problemi di natura in parte diversa sono stati affrontati in relazione al versante efferente della corteccia cerebrale, le aree motorie. In tale ambito è stato almeno parzialmente risolto l'annoso dilemma se l'attività dei neuroni corticali codifichi unità anatomiche di movimento (singoli muscoli o addirittura singole unità motorie) oppure unità funzionali (attivazione simultanea di più gruppi muscolari sinergisti ed eventualmente inibizione degli antagonisti).

Hughlings Jackson nel secolo scorso aveva ipotizzato che siano i movimenti a essere rappresentati a livello corticale, o meglio che i singoli muscoli siano rappresentati un numero di volte, e in molteplici combinazioni, tali da definire unità elementari di movimento. Tale predizione è stata sostanzialmente confermata in anni recenti. Da una vasta serie di ricerche è emersa la conclusione che la corteccia cerebrale motoria — al pari di quella sensoriale (v. sopra) — possiede un'organizzazione funzionale di tipo colonnare verticale. Ciascuna colonna verticale ha un diametro di ca. 1 mm e contiene neuroni piramidali che controllano muscoli diversi, agenti tutti, però, su una medesima articolazione; allo stesso tempo tali neuroni ricevono afferenze multisensoriali (cutanee, articolari, muscolari, tendinee) a partenza da regioni limitate coincidenti con quelle su cui operano le efferenze motorie relative. Bisogna notare che neuroni responsabili dell'attivazione di uno stesso muscolo (o addirittura di uno stesso motoneurone spinale) si trovano in numerose colonne distanti anche parecchi millimetri l'una dall'altra. Anche a livello della corteccia motoria le singole colonne verticali fanno parte di complessi multicolonnari a distribuzione orizzontale possedenti somatotopie simili. A loro volta, questi agglomerati multicolonnari sono organizzati in anelli corticali comprendenti tutte le colonne a proiezione efferente su, e afferente da, un medesimo segmento corporeo.

Al di là delle proprietà meramente topologiche, poco però si conosce sul significato funzionale delle strutture colonnari. In particolare, è tuttora irrisolto il problema di come la loro attività nervosa contribuisca all'organizzazione e al controllo delle attività motorie.

A questo riguardo, l'opinione di Denny-Brown (1966) è che «non vi sia necessità di postulare una rete nervosa entro la corteccia cerebrale per una dettagliata cooperazione muscolare», giacché tale rete «esiste nei segmenti spinali». Un'opinione diversa è stata però espressa da altri (Granit, 1970) i quali hanno in particolare richiamato l'attenzione sul fatto che α- e γ-motoneuroni spinali, da un lato possiedono vie di controllo corticali largamente indipendenti (e mancano inoltre di un collegamento spinale), dall'altro lato risultano attivati simultaneamente, almeno in determinati casi.

Se, da una parte, questi dati possono essere inseriti in quanto detto precedentemente a proposito dell'utilizzazione a fini diversi dei sistemi motori α e γ (nel contesto di compiti motori specifici), resta pur tuttavia il fatto che l'analisi dell'attività di singoli neuroni durante l'esecuzione di movimenti possiede potenzialità esplicative limitate, potendo solamente chiarire il tipo di relazione che sussiste tra l'attività di singole unità e determinati parametri del movimento. A questo proposito è stato osservato che il *pattern* di attività dei neuroni del tratto piramidale è correlato soprattutto alla forza del movimento, molto meno alla sua direzione. Inoltre, le risposte delle medesime unità corticali ad afferenze sensoriali sono modificate in ragione del compito motorio.

Uno dei capitoli più nuovi della neurofisiologia tradizionale è quello delle registrazioni da singole unità delle aree cosiddette associative della corteccia cerebrale. Ci limiteremo a una breve esposizione di dati relativi alle aree parietali posteriori. Il *pattern* di scarica di un numero considerevole di neuroni in tali aree mostra strette relazioni temporali con l'esecuzione di movimenti finalizzati all'avvicinamento o alla manipolazione di oggetti di interesse contingente per l'animale e disposti entro un perimetro raggiungibile. Gli stessi neuroni si mantengono invece silenti nel corso di movimenti a diversa finalità (per es. movimenti di difesa). Un altro gruppo di neuroni delle medesime aree è invece sensibile a stimoli luminosi provenienti da oggetti di interesse per l'animale (ad es. cibo) localizzati entro distanze raggiungibili dalla mano.

L'interpretazione di questi dati non è univoca. Vi è chi non esita ad attribuire funzioni di comando a detti neuroni e considera le aree associative veri e propri centri di comando per l'inizio di movimenti possedenti finalità precise. Altri, invece, ritengono che le modalità di attività nervosa palesate da tali strutture non siano dissimili da quelle di altri centri sensoriali (visivi, nella fattispecie) sì da doverle fare annoverare nel gruppo di questi ultimi.

Le difficoltà concettuali insite nella spiegazione di questi dati nascono dal fatto che le aree studiate costituiscono «interfacce» tra eventi sensoriali ed eventi motori, sicché un approccio di tipo deterministico tradizionale — e perciò costantemente alla ricerca di relazioni causali — non può che trovarsi disorientato di fronte a eventi con connessioni multidimensionali.

Sistemi diffusi e associativi

Abbiamo visto in una sezione precedente come i messaggi appartenenti alle diverse modalità sensoriali si avvalgano di vie privilegiate rapide e di analizzatori centrali

Digitized by Google

separati a elevata discriminazione spaziotemporale. Oltre a queste strutture di trasmissione e analisi specifica dei diversi tipi di informazione ne esistono altre con minore velocità di conduzione, facenti parte del sistema aspecifico, caratterizzato da un elevato grado di convergenza di informazioni eterosensoriali ed eterotopiche. I cordoni anterolaterali del midollo spinale, la formazione reticolare bulbo-ponto-mesencefalica e i nuclei intralaminari e mediali del talamo fanno parte di questo sistema che è ampiamente collegato con i nuclei talamici e con le aree associative corticali (v. RETICOLARE FORMAZIONE; CERVELLO). Il suo contributo nel determinare stati interni del S.N.C. è ormai ampiamente documentato. In particolare, l'importanza di questi sistemi nel regolare l'elettrogenesi corticale è stata ripetutamente dimostrata a partire dal lavoro di Dempsey e Morison (1942) in cui risposte «a reclutamento» (di ampiezza crescente e lunga latenza) erano prodotte dalla stimolazione elettrica a bassa cadenza del sistema talamico diffuso, mentre la stimolazione ad alta frequenza portava a una «desincronizzazione» (abbassamento del voltaggio e aumento della frequenza) dell'attività corticale. Questa scoperta veniva inserita da Moruzzi e Magoun nel contesto della regolazione sonno-veglia da parte della formazione reticolare ascendente (v. RETICOLARE FORMAZIONE; SONNO). Questo lavoro concludeva un ciclo di sviluppo delle idee sul problema iniziato dal grande fisiologo belga Bremer nel 1935.

Egli aveva confrontato il comportamento e l'attività elettrica corticale di due preparati, il cosiddetto *encéphale isolé* (in cui il nevrasse è sezionato a livello del primo segmento cervicale) e il *cerveau isolé* (in cui la sezione è effettuata a livello mesencefalico, caudalmente al nucleo del III nervo cranico). Mentre il primo preparato mostrava i segni elettroencefalografici e oculari caratteristici degli stati di veglia e di sonno (da cui poteva essere facilmente risvegliato mediante stimolazioni acustiche), il secondo presentava i segni di uno stato di sonno (o coma) permanente.

Bremer attribuiva questa differenza alla mancanza, nel secondo preparato, di azioni energizzanti di provenienza sensoriale. I dati di Moruzzi e Magoun precisavano che queste afferenze sensoriali agivano, non attraverso le vie sensoriali specifiche, bensì mediante un'azione sulla formazione reticolare la cui attivazione sarebbe dunque responsabile per il mantenimento dello stato di veglia. Questa idea veniva poi complementata dalla dimostrazione che nell'ambito della formazione reticolare esiste un sistema con azione antagonista del precedente, e cioè responsabile per indurre attivamente il sonno e la sincronizzazione dell'attività elettroencefalografica a esso concomitante.

Un altro punto degno di menzione è il seguente: attività reticolari sono coinvolte nell'esplicazione di quelle attività talamiche e corticali che partecipano ai processi percettivi. La trasmissione di informazione visiva, ad es., è modificata già a livello talamico durante lo stato di sonno, ed è stata anche dimostrata l'influenza sull'area associativa corticale. Il lettore è rimandato per ulteriori dettagli alle voci RETICOLARE FORMAZIONE; CERVELLO.

Tuttavia anche in questa sede non si può evitare di accennare alle azioni reticolari dirette verso il midollo spinale. Questo capitolo ha inizio con la scoperta, da parte di Magoun e Rhines (1946), che stimolazioni reticolari esercitano azioni inibitorie e facilitatrici su attività riflesse segmentali e sul tono muscolare del preparato decerebrato.

I meccanismi di dette azioni, mediate dalle vie reticolospinali, sono stati successivamente esaminati a livello sia dei motoneuroni (α e γ) che degli interneuroni. Il bagaglio «nozionistico» così acquisito dovrà però attendere lo sviluppo, di schemi logici per l'integrazione sensomotoria prima di poter essere inserito definitivamente nel contesto delle attività motorie sia riflesse che intenzionali.

Cenni sulle funzioni vegetative e istintive

L'esistenza di centri riflessi del sistema autonomo a livello del midollo spinale e del tronco cerebrale è nota fin dal secolo scorso.

A titolo esemplificativo rammentiamo che il ruolo del bulbo spinale nel controllo dell'attività cardiaca era noto già intorno al 1845. Cognizioni più precise sulla localizzazione dei centri vasopressori e vasodepressori vennero poi contribuite da Dittmar (1873), mediante lesioni sperimentali, e da Ranson e Billingsley (1916) mediante stimolazioni elettriche.

Il ruolo del diencefalo, e in particolare del sistema ipotalamo-ipofisario, nella regolazione delle funzioni vegetative venne portato alla luce innanzitutto dalle osservazioni cliniche relative ai tumori e ad altre patologie di questa regione. I contributi della fisiologia sperimentale possono essere fatti cominciare con Karpus e Kreidel, che, nel 1909, descrissero varie reazioni vegetative a seguito di stimolazione ipotalamica mediante elettrodi introdotti per via temporale. Nel 1925 Cannon e Britton produssero il fenomeno della «falsa rabbia» asportando la corteccia cerebrale e una parte del talamo, e Bard dimostrò, nel 1928, che tali reazioni emotive, indotte sperimentalmente nell'animale, dipendono dalla liberazione funzionale dell'ipotalamo posteriore.

Oggi sappiamo che, se indubbiamente tutto il cervello contribuisce al determinismo della vita vegetativa e istintiva, tuttavia l'integrazione vegetativa centrale è svolta essenzialmente dall'asse rinencefalo-ipotalamo-mesencefalico. Corteccia piriforme, corteccia entorinale, corteccia paracingolare, amigdale, ippocampo, setto pellucido, ipotalamo (v.), mediale e laterale, corpi mammillari e tegmento mesencefalico sono tra loro riccamente collegati; connessioni bidirezionali esistono, poi, con la corteccia orbitofrontale nonché con molte altre strutture del S.N.C. Per la complessa anatomia dei circuiti nervosi archipalliali e per una trattazione appropriata degli aspetti funzionali si consultino le voci: CERVELLO; DIENCEFALO; IPOTALAMO; LIMBICO SISTEMA; NEUROVEGETATIVO SISTEMA.

Verso una concezione sintetica delle funzioni del sistema nervoso

Arrivati a questo punto dell'esposizione è d'uopo tentare un bilancio critico delle acquisizioni in neurofisiologia. È opinione condivisa da molti che, se da un lato progressi formidabili sono stati compiuti nella comprensione dei meccanismi elementari di funzionamento della singola cellula nervosa, non altrettanto si possa dire a proposito dei problemi concernenti le proprietà di insieme (o di massa) del s. n. La ragione di questo insuccesso non va ricercata, a nostro avviso, nei limiti intrinseci alle tecniche e metodologie sperimentali a cui si è fatto sinora ricorso, bensì nella fondazione concettuale delle indagini sperimentali e nell'apparato teorico e interpretativo dei risultati acquisiti. Il problema metodologico è in effetti da considerarsi emanazione di un problema epistemologico più generale: che cosa è l'oggetto di studio della neurofisiologia?

L'approccio metodologico non può che essere funzione della risposta che a tale domanda si voglia dare.

Il s. n. potendo definirsi come collezione di elementi unitari (i neuroni, connessi tra loro secondo modalità particolari a costituire sottosistemi anatomicamente indi-

Digitized by Google

viduati), lo studio del sistema nel suo insieme sarebbe equivalente a quello dei suoi elementi costitutivi, e il passaggio dall'uno all'altro comporterebbe solo un aumento del livello di complessità del problema senza modificazione della sua natura. Questo è essenzialmente il punto di vista implicito nella filosofia riduzionistica che ha permeato la massima parte dell'indagine neurofisiologica tradizionale. Da una tale matrice concettuale non possono che scaturire approcci di tipo analitico anche per affrontare problemi non elementari, quali quello del controllo motore o quello delle funzioni percettive. L'assunzione di base per questi approcci analitici è che le leggi che governano il funzionamento del sistema nel suo insieme siano identiche alle leggi che valgono per gli elementi unitari (oppure da esse derivabili) e che, conseguentemente, la natura dei processi esplicativi invocati nell'un caso e nell'altro debba essere la stessa.

Se è a tutt'oggi difficile pronunciarsi intorno alla verità del postulato riduzionistico di base, l'inadeguatezza della summenzionata deduzione tratta da esso appare ovvia alla luce di semplici considerazioni. I meccanismi di base di eccitabilità e conduzione dell'impulso nervoso possono essere descritti deterministicamente. Il comportamento di una popolazione, anche piccola, di neuroni è, al contrario, di natura probabilistica e per essere adeguatamente descritto richiederà l'adozione di una meccanica statistica (Cowan). Vi è poi chi sostiene che, nell'ambito del sistema *in toto*, si possano riconoscere veri e propri elementi di indeterminazione nell'esistenza di ridondanze, plasticità, irripetibilità, equipotenzialità ed equifinalità (cfr. von Bertalanffy). Da ciò si vede come ben difficilmente uno stesso principio di causalità possa essere usato per spiegare i fenomeni nervosi elementari e le proprietà globali del sistema.

Il programma riduzionista (che pur ha servito egregiamente la causa del progresso nozionistico in neurofisiologia) deve essere, a nostro avviso, abbandonato se si vuole affrontare lo studio delle cosiddette proprietà emergenti del sistema, quali la capacità di apprendimento e adattabilità di fronte a situazioni ambientali in modificazione continua. Queste proprietà sono, infatti, difficilmente riconducibili a quelle dei neuroni come entità isolate. Una concezione di tipo olistico sembra essere più adatta a questo fine. Essa rappresenta un'alternativa al riduzionismo che ha radici storiche altrettanto antiche. Nell'ambito neurofisiologico, tuttavia, essa è sempre rimasta avvolta in un alone di mistero, in conseguenza del fatto che raramente la sua filosofia è scesa a patti con le realtà concrete del laboratorio. In effetti, il valore euristico di una teoria delle funzioni nervose è strettamente legato alla possibilità di una sua verifica sperimentale: per poter venire considerata ipotesi scientifica essa deve, cioè, essere «falsificabile» in senso Popperiano. In questo contesto bisogna onestamente riconoscere che se esiste una teoria riduzionistica del s. n., per quanto di breve respiro, non esiste invece alcuna comparabile teoria integrista. Noi riteniamo che la ricerca di ipotesi sintetiche per l'edificazione di una tale teoria rappresenti un obiettivo principe per la neurofisiologia di domani. Esistono peraltro già oggi basi concettuali da cui partire; vediamo perciò di considerarle, sia pure succintamente.

Innanzitutto, alla definizione riduzionistica e di stampo anatomico del s. n. quale «collezione di neuroni collegati tra di loro» si può contrapporre una definizione integrista di tipo operazionale: il s. n. è un sistema complesso capace di realizzare determinate operazioni. Una tale definizione prescinde completamente dalla struttura particolare del s. n. Il fatto che esso sia costituito di neuroni (e che agglomerati speciali di essi formino il midollo spinale, il cervelletto, etc.) è irrilevante in questo contesto. In effetti, una teoria integrista del s. n. dovrebbe poter essere applicata ed estesa a qualunque sistema biologico — o artificiale — che soddisfi i requisiti operazionali postulati. È perciò ovvio che saranno proprio questi ultimi a demarcare i confini della teoria evitando di farle perdere in circostanzialità e specificità. Dal momento che la definizione non può essere esauriente, e non deve essere tautologica, occorre individuare gli identificatori più pregnanti.

Uno strumento fondamentale per mettere in luce le caratteristiche operative del s. n. è costituito dall'uso di modelli cibernetici. Essi sono formulati in linguaggio simbolico (sotto forma di equazioni differenziali o di diagrammi di flusso) e propongono una «spiegazione» del comportamento del sistema. Mutuati dalla cosiddetta analisi dei sistemi e dalla teoria dei controlli (di impiego corrente nelle scienze fisiche ed ingegneristiche), tali modelli non hanno la pretesa di descrivere o riprodurre aspetti della realtà esterna (in questo caso del s. n.). Essi sono invece da intendersi quali costrutti teorici volti a porre in evidenza determinate relazioni funzionali che esistono nel sistema reale. Infatti, se il modello e il sistema reale, sottoposti al medesimo segnale in entrata producono il medesimo segnale in uscita, si potrà dire che essi possiedono le medesime relazioni funzionali (tecnicamente parlando, funzioni di trasferimento), ovverosia entrambi compiono il medesimo tipo di operazioni (il che è vero qualora certe condizioni matematiche siano soddisfatte). Il lettore potrà trovare in un lavoro pubblicato recentemente (Terzuolo *et al.*) un riassunto dei contributi di questo approccio alla formulazione di teorie pertinenti a certi problemi neurofisiologici specifici negli ultimi 15 anni (v. anche: MODELLI MATEMATICI).

Più problematico, invece, è il passaggio alla costruzione di vere e proprie teorie cibernetiche del s. n. Consideriamo l'esempio della teoria eretta da Ashby nella sua proposta di un «Progetto per un Cervello». Ashby ritiene di riconoscere quale elemento caratterizzante delle funzioni nervose la capacità di produrre comportamenti adattativi. Conseguentemente si chiede quali siano le proprietà formali che il s. n. (oppure una macchina) debbono possedere al fine di comportarsi adattativamente e sviluppa una teoria semiassiomatica di un tale sistema. Egli postula altresì, quale seconda condizione di definizione, che il cervello consista di unità funzionali deterministiche e fa uso ricorrente di un principio di causalità rigidamente meccanicistico. Tuttavia questo non costituisce il limite della sua teoria poiché, anche ammettendo la natura stocastica delle variabili di stato del s. n., l'aggiornamento degli stati del S.N.C. resterebbe pur sempre un processo deterministico. Il limite della teoria consiste, invece, nel fatto che essa non è circostanziata abbastanza; infatti è difficile derivare da essa previsioni specifiche concernenti il comportamento adattativo del cervello reale in situazioni sperimentalmente controllabili. Uno scoglio che questa e altre teorie cibernetiche non sono in grado di superare è infatti quello di definire quali siano le variabili attivamente regolate dal S.N.C., quali siano i criteri dell'ottimizzazione della risposta, quali siano e come operino quei processi di identificazione nel controllore centrale che portano alla modificazione adattativa delle variabili di stato. Ci limiteremo pertanto a un discorso più generale menzionando alcune delle caratteristiche formali che sono comuni a sistemi complessi in generale (controllori ed elaboratori elettronici, cervello, organismi biologici e sociali, etc.), indipendentemente dalle loro strutture particolari. Tra le proprietà che questi sistemi complessi eterogenei hanno in comune con il S.N.C. rivestono particolare interesse la capacità di elaborare i segnali di comunicazione in parallelo, la natura distribuita delle operazioni e l'organizzazione gerarchica. Il mero riconoscimento delle prime due proprietà nullifica qualunque istanza riduzionistica e meccanicistica volta ad attribuire significato funzionale a circuiti nervosi a cascata attraverso i quali i segnali di informazione vengano sequenzialmente trasmessi da una stazione alla successiva, nonché a «localizzare» ad ambiti nervosi discreti la responsabilità di particolari funzioni od operazioni. È ancora una volta evidente come solo guardando al comportamento globale del sistema si possa sperare di identificare quali funzioni od operazioni esso (o anche solo una parte di esso) esplichi.

Digitized by Google

Il concetto di organizzazione gerarchica del S.N.C. possiede illustri antecedenti storici nell'idea formulata da Jackson, nel secolo scorso, di un'organizzazione verticale delle funzioni nervose e, soprattutto, nell'articolato pensiero del grande fisiologo russo Bernstein (1896-1966). In essenza, l'idea è quella che ogni funzione nervosa complessa venga decomposta e semplificata in sottounità di operazione, ciascuna delle quali è eseguita a livelli diversi (in senso funzionale e non necessariamente anche anatomico) del S.N.C. Nell'ambito dei sistemi motori, ad es., i livelli più alti di organizzazione sarebbero principalmente implicati nel processo di elaborazione delle decisioni, scelta della strategia, definizione delle proprietà più generali di vaste classi di movimenti. La specificazione dei dettagli di esecuzione e controllo di movimenti particolari sarebbe invece compito dei livelli inferiori di organizzazione. Questa «distribuzione di incarichi», se così ci possiamo esprimere, rappresenta un'importante economia di funzione perché, da un lato i centri superiori non si trovano ingolfati nelle complesse e dettagliate prescrizioni di casi particolari, dovendo invece solo dettare regole generali; dall'altro lato, i centri inferiori non sono semplicemente fedeli esecutori, bensì interpreti «intelligenti» dei comandi impartiti dall'alto. Così, ad es., esistono consistenti indicazioni a favore dell'esistenza di gerarchie funzionali nell'organizzazione degli atti locomotori. Centri spinali distinti sono capaci di produrre autonomamente ritmi deambulatori regolari per ciascun arto; essi sarebbero poi reciprocamente collegati e sottomessi alla regolazione da parte di strutture sopraspinali da cui dipendono certe scelte, quali quella della particolare velocità di locomozione o strategia di coordinazione inter-arti (v. LOCOMOZIONE, *neurofisiologia della locomozione nei mammiferi e nell'uomo*). Il fenomeno dell'«equivalenza motoria» costituisce un'altra indicazione di organizzazione gerarchica degli atti motori. Esso consiste nel fatto che la traiettoria, e in certi casi anche la cinematica (o legge di moto), di determinati movimenti è la stessa, indipendentemente dagli effettori muscolari utilizzati; ciò è stato dimostrato, ad es., così nell'ambito della scrittura a mano come in quello della produzione di atti vocali e di movimenti finalizzati di prensione manuale di oggetti stazionari. Il fenomeno dell'equivalenza motoria sembra inoltre indicare che, ai livelli superiori di organizzazione, la struttura generale di un atto motorio è definita nei termini astratti di una forma «standard» invariante sotto molteplici trasformazioni. Ai livelli funzionalmente inferiori i parametri contingenti a ciascun movimento (ad es., gli effettori muscolari destinati ad attuare il modello astratto) vengono poi definiti sulla scorta delle richieste del compito motorio specifico, dello stato particolare dell'ambiente circostante e delle eventuali limitazioni biomeccaniche dell'apparato muscoloscheletrico. Le modalità di questa esecuzione rispettano, però, le invarianze della rappresentazione astratta del movimento, mantenendo, ad es., le stesse relazioni spaziotemporali nonostante differenze nella dimensionalità e velocità di esecuzione del movimento stesso.

Come risultato di questo processo gerarchico di definizione dell'atto motorio i gradi di libertà del sistema si trovano a essere automaticamente ridotti di numero, sì che il problema diventa, da un lato completamente determinato, dall'altro lato ridotto in complessità. La riduzione nel numero di gradi di libertà può essere ottenuta attraverso la creazione di meccanismi sinergici muscolari, oppure attraverso l'unificazione dei controlli centrali operati sulle variabili cinematiche corrispondenti a più gradi di libertà del movimento. L'isomorfismo esistente tra invarianze spaziotemporali nell'esecuzione dell'atto motorio e modalità di rappresentazione centrale del movimento (engramma motore) suggerisce, poi, un'interessante metafora concernente le funzioni cerebrali: «il cervello è ciò che esso produce». Le implicazioni concettuali e metodologiche di tale metafora diventano ovvie considerando quanto detto all'inizio di questo paragrafo.

Si noti, infine, che l'organizzazione gerarchica di cui ci stiamo occupando non deve essere intesa in senso rigido, ché, al contrario, la sua caratteristica più significativa è data dal carattere dinamico del suo comportamento; generalmente lontano dallo stato di equilibrio, a eccezione di condizioni particolari, esso tende, da una parte al mantenimento della stabilità, dall'altra favorisce l'incremento di informazione (o di ordine). Onde esemplificare e ampliare brevemente quanto detto, esaminiamo infine il modello della formazione reticolare di Kilmer e McCulloch. Tale modello è basato sull'assunzione (anatomicamente comprovata) che la formazione reticolare consista di una serie di moduli sovrapposti, ciascuno dei quali riceve specifici segnali di informazione periferica ed è connesso ai moduli vicini. La seconda assunzione è che ogni modulo, sulla scorta dell'informazione ricevuta, possa prendere una decisione autonoma relativa al comportamento più idoneo da assumere.

Il problema è perciò quello di come venga raggiunto un consenso generale tra le decisioni dei singoli moduli, tale da impegnare l'intera formazione reticolare a un'unica modalità d'azione. Lo stato di ciascun modulo può essere definito da un vettore probabilità le cui componenti sono i «pesi» (o valutazioni di adeguatezza) attribuiti ad ogni modalità di azione. Si stabilisce quindi arbitrariamente che il consenso venga raggiunto quando più del 50% dei moduli ha attribuito un «peso» superiore allo 0,5 a una singola specifica modalità d'azione (la somma di tutte le componenti del vettore deve essere uguale a 1) e si simula il comportamento di un tale sistema mediante un modello numerico. Le caratteristiche fondamentali che sono responsabili della convergenza rapida del modello (ovverosia raggiungimento di consenso decisionale) sono: 1) se i segnali di ingresso ad un dato modulo si modificano improvvisamente in modo drastico, allora il vettore di stato di quel modulo sarà quasi interamente dominato dal nuovo segnale sensoriale e il modulo si troverà disaccoppiato dagli altri (supposto che solo a esso sia pervenuto tale segnale); 2) se, invece, i segnali di ingresso non si sono modificati sostanzialmente, allora lo stato del modulo sarà una media ponderata dei suoi valori precedenti e dei valori dei moduli con esso comunicanti. Il risultato è che attraverso il disaccoppiamento iniziale ogni modulo è in grado di influenzare, mediante la sua valutazione, la decisione da prendere: la decisione «collegiale» viene quindi assunta attraverso il progressivo riaccoppiamento dei moduli e la loro convergenza per iterazioni successive.

Questo modello esemplifica, dunque, quelle proprietà generali del s. n. sopra menzionate e in particolare: la natura distribuita delle funzioni (in questo caso la presa di decisione); il carattere probabilistico delle operazioni; la stabilità intrinseca in assenza di perturbazioni (in questo caso rappresentate da segnali sensoriali nuovi e rilevanti); la tendenza a una riorganizzazione in presenza di perturbazioni significative. Le problematiche pertinenti a queste considerazioni teoriche, e numerose altre da noi non menzionate, attendono ora una verifica sperimentale tale da consentire la loro assimilazione nell'ambito di una teoria sintetica del cervello.

Bibliografia

Arbib M. A., *The Metaphorical Brain: an Introduction to Cybernetics as Artificial Intelligence and Brain Theory*, 1972, Wiley-Interscience, New York.

Digitized by Google

Ashby W. R., *Design for a Brain*, 1960, Chapman & Hall, London.
Geymonat L., *Storia del pensiero filosofico e scientifico*, VI-IX, 1975, Garzanti, Milano.
McCulloch W. S., *Embodiments of Mind*, 1965, MIT Press, Cambridge, Mass.
Moruzzi G., *Fisiologia della vita di relazione*, 1975, UTET, Torino.
Mountcastle V. B. ed., *Medical Physiology*, 1, 1980, Mosby, St. Louis.
Terzuolo C., Lacquaniti F., *Organizzazione e controllo delle attività motorie*, in *Atti 5° Corso aggiornamento Soc. Ital. Neurol., Lucca*, 1980, p. 1.
Terzuolo C., Fohlmeister J. F. *et al.*, *On the Application of System Analysis to Neurophysiological Problems*, in *Volume in onore di G. Moruzzi, Arch. Ital. Biol.*, 1981, in corso di stampa.
von Bertalanffy L., *Teoria generale dei sistemi*, 1971, ILI, Milano.

FRANCESCO LACQUANITI E CARLO TERZUOLO

BIOCHIMICA

SOMMARIO

Introduzione

Limiteremo la nostra trattazione ad alcune caratteristiche generali della biochimica del s. n., soffermandoci in particolare sugli aspetti che differenziano, da questo punto di vista, la biologia del neurone e dei suoi sistemi da quella di altre strutture biologiche dell'organismo umano. La «specificità» biochimica del s. n. emergerà quale ovvia conseguenza.

Con riferimento, poi, ad argomenti peculiari (quali, ad es.: biochimica delle funzioni, trasmissione sinaptica, sonno, memoria, etc.) si rinvia alle singole voci.

Biochimica strutturale del singolo neurone

Le analisi neurochimiche classiche ci hanno abituato a discriminare, sulla base dei costituenti strutturali, tra sostanza bianca e sostanza grigia, tra emisferi e tronco cerebrale, tra nuclei della base e strutture collegate, etc.

Una visione di questo tipo costituiva, tuttavia, un limite alla comprensione di eventi dinamici che non sempre si identificavano con la funzione della struttura analizzata: infatti lo studio di singole aree non consentiva in tutti i casi una correlazione sufficiente tra la struttura in esame e tutte le altre che con essa possono essere in rapporto metabolico o funzionale.

Questo limite appare, almeno in parte, superato, dallo studio di singoli neuroni.

La tab. II riassume alcuni dati disponibili relativi al volume, alla quantità di proteine, alla quantità di lipidi e a quella di RNA di alcuni tipi di neuroni provenienti da specie diverse.

Dati ancora più suggestivi si possono ricavare dalla lettura della tab. III che riassume i valori relativi alle attività di singoli enzimi in neuroni e glia.

Con riferimento, poi, alla concentrazione di ioni, v'è da sottolineare come sia tuttora problematica la valutazione del contenuto di Na^+ e K^+ dei neuroni dei vertebrati.

TAB. II. CARATTERISTICHE BIOCHIMICHE DI SINGOLI NEURONI

Tipo di neurone	Specie	Volume (picolitri)	Proteine ng/cellule	Lipidi ng/cellule	RNA ng/cellule
Cellule di Deiters	coniglio	88-93	17,2	4,4	1,5
citoplasma		—	16,6	4,2	1,3
nucleo		—	0,65	0,2	0,56
nucleolo		—	—	—	1,5 (% RNA peso/volume)
Neurone dell'ipoglosso	coniglio				
corpo cellulare		13	2,2	0,5	0,2
assone		—	—	—	0,16
Cellula del corno anteriore	coniglio	22,24	—	—	0,55
	uomo	—	—	—	0,54
	gatto	—	—	—	3,24
Cellula del ganglio della radice posteriore	coniglio	180	—	19	1,07
Cellula del ganglio simpatico cervicale	gatto				
citoplasma		5,6	—	—	0,16
nucleo		0,6	—	—	—
Neurone cervicale	gatto	90	—	—	0,02
	ratto	90	—	—	0,02
Neurone del *globus pallidus*	uomo	—	—	—	0,12
Neurone reticolare	ratto	3,334	—	—	0,54
Neurone mesencefalico	topo	—	—	—	0,23
Neurone sopraottico	ratto	—	—	—	0,07

Digitized by Google

TAB. III. ATTIVITÀ DI ALCUNI ENZIMI IN SINGOLI NEURONI E CELLULE GLIALI

Via metabolica	Enzima	Sede	Specie	Attività (mol/kg/h)		
				neurone	glia	N/G
Glicolisi	esochinasi	corno anteriore	coniglio	6,3	—	—
			scimmia	9,3	—	—
		ganglio spinale	coniglio	7,0	2,2	3,3
	fosfoglicoisomerasi	corno anteriore	coniglio	30	—	—
			scimmia	27	—	—
		ganglio spinale	coniglio	36	24	1,5
	(LDH) latticodeidrogenasi	corno anteriore	coniglio	32	—	—
			scimmia	60	—	—
		ganglio spinale	coniglio	50	28	1,7
Shunt del pentosofosfato	(G-6-PD) glicoso-6-fosfato-deidrogenasi	corno anteriore	coniglio	0,98	—	—
			scimmia	0,42	—	—
		ganglio spinale	coniglio	1,6	4,8	0,33
Ciclo di Krebs	(IDH) isocitricodeidrogenasi	corno anteriore	coniglio	5,1	—	—
			scimmia	5,5	—	—
		ganglio spinale	coniglio	4,5	6,2	0,7
	(MDH) malatodeidrogenasi	corno anteriore	coniglio	264	—	—
Ciclo ossidativo *	citocromo-ossidasi	nucleo di Deiters	coniglio	4,2	11,5	0,4
		ganglio spinale	coniglio	4,5	1,6	2,8
	succinossidasi	nucleo di Deiters	coniglio	2,1	4,5	0,5
		ganglio spinale	coniglio	3,4	5,1	0,6
Ciclo aminoacidi	(GAD) glutammicodecarbossilasi	corno anteriore	coniglio	3,6	—	—
			scimmia	5,3	—	—
		ganglio spinale	coniglio	1,9	—	—
	(GPT) glutammicopiruvico-transaminasi	corno anteriore	coniglio	0,3	—	—
		ganglio spinale	coniglio	0,23	—	—
	(GOT) glutammicoossalacetico transaminasi	corno anteriore	coniglio	26	—	—
		ganglio spinale	coniglio	28	—	—
Varie	(AChE) acetilcolinesterasi **	corno anteriore	ratto	1-5	—	—
		ganglio spinale	ratto	0,2-2	—	—
		ganglio simpatico	ratto	0,2-3	—	—
		neurone reticolare	ratto	0,5-0,8	—	—

* Espresso in μl $O_2 \times 10^{-4}$/h/cellula.
** Espresso in nl CO_2/h/cellula.

In molti vertebrati il contenuto totale di Na^+ varia dalle 40 alle 80 mmol/g di peso fresco. Dovendo considerare un'ampia frazione di questo ione in sede extracellulare, ne consegue che lo «spazio» extracellulare dovrebbe contenere ca. il 50% dell'intero contenuto liquido. Ciò è chiaramente incompatibile sia con i reperti di microscopia elettronica che con i dati relativi agli studi *in vivo* degli spazi extracellulari che valutano tali spazi intorno al 20%.

Sulla scorta della formulazione di Hodgkin-Huxley-Keynes, lo ione Na^+ dovrebbe essere prevalentemente extracellulare. Eccles, da parte sua, ha stimato le concentrazioni di Na^+ rispettivamente nella misura di 15 m*M* intracellulare e 150 m*M* extracellulare. Sulla base dei dati elettrofisiologici relativi ai potenziali di singoli neuroni, il rapporto fra Na^+ extracellulare e Na^+ intracellulare dovrebbe essere di 3,5 a 1. Ne consegue che gran parte del sodio intracellulare si deve trovare in forma

non libera e quindi non disponibile per l'attività dello ione Na^+. È presumibile che i principali responsabili di questo tipo di legame possano essere identificati in composti intracellulari polianionici quali gli acidi nucleici ed i lipidi acidici.

Le basi neurochimiche del cervello normale e della sua patologia

La comprensione delle basi molecolari della funzione nervosa, sia normale che alterata, rappresenta uno degli obiettivi più significativi della biologia moderna.

Lo studio del cervello umano, l'analisi dei fattori metabolici fondamentali per la regolazione delle singole attività cellulari, le modalità mediante le quali i singoli elementi si combinano in un lavoro organizzato, le caratteristiche di questo lavoro, alla luce dell'enorme complessità del comportamento umano, rappresentano la base, ma anche l'obiettivo, tuttora lontano, di questi studi.

In questi ultimi decenni, lo studio dei disordini metabolici del s. n., e in particolare degli errori congeniti del metabolismo, ha costituito una traccia utile alla comprensione delle funzioni normali.

Numerosi disordini neurologici, infatti, si caratterizzano per alterazioni enzimatiche e quindi per squilibri tra precursori e prodotti. Questa prima tappa, anche se lontana dall'offrirci dati di sicura interpretazione, è tuttavia di grande interesse per i futuri sviluppi della neurobiologia.

Le aminoacidurie costituiscono un ottimo esempio di condizione per la quale è ben nota sia l'alterazione enzimatica che il quadro neuropatologico, mentre è tuttora oscura la definizione biochimica della disfunzione cerebrale.

Sono state suggerite, ma non provate, da un canto alterazioni neurormonali e mitocondriali, quindi del trasporto di aminoacidi con successivo squilibrio della sintesi proteica, dall'altro variazioni di livelli energetici (come nel caso dell'iperammoniemia che sembra ridurre la concentrazione di ATP con un meccanismo di interferenza sul ciclo di Krebs), della sintesi di lipidi o di mucopolisaccaridi.

Sembra intuibile come situazioni metaboliche quali quelle ricordate, siano responsabili di accumuli di substrati per i quali difetta la conversione o la degradazione enzimatica. Questi composti, o anche i loro possibili metaboliti derivanti da vie di degradazione alternative e insufficienti, potrebbero agire come tossici cellulari.

Il meccanismo di questa tossicità potrebbe essere sia chimico che meccanico e influenzare negativamente le funzioni di membrana, quelle mitocondriali, la sintesi di macromolecole o il metabolismo dei mediatori.

A fronte dello sviluppo delle nostre conoscenze su numerosi errori congeniti del metabolismo, ritroviamo una serie di condizioni classificabili genericamente con il termine di malattie degenerative, per le quali manca una qualsiasi interpretazione biochimica. Anche nei casi per i quali esistono esatte descrizioni morfologiche del danno, manca del tutto la possibilità di tradurne l'evento in termini metabolici o enzimatici. Noi siamo in grado di comprendere come alterazioni emisferiche diffuse siano responsabili di manifestazioni cliniche quali l'insufficienza mentale o la demenza, mentre ignoriamo del tutto quali possano essere le basi metaboliche del processo cognitivo: ci mancano, infatti, anche le informazioni più elementari sui substrati reali chimicofisiologici che, nella loro organizzazione, sono alla base della funzione intellettiva.

Un approccio a questo complesso problema dovrebbe coinvolgere lo studio di una particolare struttura e/o funzione neuronale scelta come paradigmatica della capacità di comunicazione intra- e intercellulare e dipendente da una sequenza definibile di eventi metabolici. Per es., gli studi sulle aminoacidurie suggeriscono che alla base del deficit cognitivo, motorio, sensoriale, vi possa essere un'alterazione dei processi di mielinizzazione. D'altra parte, anche alterazioni strutturali e/o funzionali delle terminazioni assoniche o dendritiche, interferendo sulla funzione sinaptica, potrebbero essere responsabili della perdita della funzione chiave del s. n.

È evidente che ogni situazione capace di alterare le comunicazioni interneuronali avrà conseguenze analoghe a quelle relative a un processo capace di distruggere diffusamente i neuroni.

Carboidrati

Il metabolismo cerebrale dei carboidrati è sottoposto a un sofisticato sistema di controllo che consente, in rapporto all'attività neuronale, di moltiplicarne le dimensioni fino a 100 volte, rispetto alle condizioni di riposo. La regolazione del consumo di glicoso risente di tutti i livelli di organizzazione biologica: circolazione cerebrale, trasporto del metabolita dal sangue al tessuto nervoso, attività metabolica extracellulare e intracellulare. In condizioni fisiologiche di base il fabbisogno energetico del cervello è soddisfatto interamente dall'ossidazione del glicoso. Il quoziente respiratorio del tessuto nervoso si avvicina molto all'unità, a indicare che proprio il glicoso rappresenta il substrato principale, se non esclusivo, dei processi di ossidazione. Quando si riduce l'apporto di glicoso al cervello, ne consegue un decremento di attività ossidativa, e quindi un deficit funzionale. Il recupero funzionale sembra essere direttamente legato all'apporto di glicoso o di composti capaci di indurre, direttamente o indirettamente, un incremento di glicoso stesso. In condizione di blocco di assunzione di zucchero (digiuno), altri substrati, quali β-idrossibutirrato e acetoacetato, possono fungere da fonti di energia.

In generale, proprio il ciclo degli acidi tricarbossilici rappresenta la chiave del metabolismo energetico del tessuto nervoso. Solo una piccola frazione di ac. piruvico derivante dal glicoso è convertito in ac. lattico, mentre la quasi totalità viene ossidata a livello mitocondriale, a CO_2 e acqua.

La prima tappa del metabolismo del glicoso nel tessuto nervoso è legata all'attività di un enzima, l'esochinasi, capace di convertire il glicoso in glicoso-6-fosfato. Il cervello contiene livelli di esochinasi che sono ca. 20 volte quelli riscontrati in tutti gli altri tessuti animali. Un secondo enzima, la fosfofruttochinasi, rappresenta un momento essenziale di controllo del consumo di zucchero. Proprio per questa posizione importante nell'economia energetica del neurone, l'attività fosfofruttochinasica è soggetta a numerosi meccanismi di regolazione intracellulare: subisce un'inibizione da parte del suo substrato e di ATP, e una attivazione da parte di fruttoso-6-fosfato e ADP; è sensibile alle variazioni di AMP, di fosfati, di ioni ammonio, di AMP ciclico e di ac. citrico; è capace, in sintesi, di operare e consentire quelle delicate variazioni che consentono di rispondere adeguatamente a tutte le richieste metaboliche della cellula.

Queste importanti attività enzimatiche hanno sede a livello del corpo cellulare, nelle arborizzazioni dendritiche e nelle terminazioni assoniche, e quindi anche a grande distanza dal soma. La loro presenza a questi livelli, insieme con i mitocondri, è la prova dell'importanza dei carboidrati e del loro metabolismo per la grande mag-

Digitized by Google

gioranza delle funzioni cellulari, inclusa la stessa attività sinaptica.

Il glicoso-6-fosfato, primo metabolita del glicoso, al suo ingresso nella cellula viene convertito in fruttoso-6-fosfato. Tuttavia, ca. il 5% di glicoso può essere metabolizzato mediante il ciclo dei pentosofosfati, previa decarbossilazione. L'attività di questa via metabolica alternativa è elevata nel corso dello sviluppo, per la sua posizione privilegiata nella sintesi degli acidi nucleici, degli acidi grassi e della mielina.

Il contenuto di glicogeno nel cervello è nettamente più basso che in altri tessuti (6,2 μmol/kg): tuttavia esso rappresenta un *pool* molto dinamico la cui presenza può essere associata ai problemi di sviluppo e di recupero.

In seguito a stimolazione elettrica, ad es., non sarà mediante attivazione della glicogenolisi che il tessuto nervoso risponderà alla variazione di richieste metaboliche, bensì agendo sulla glicolisi e sul flusso ematico. Nel muscolo e nel tessuto epatico, l'AMP ciclico è capace di incrementare, se necessario, la glicogenolisi, mediante l'attivazione della fosforilasi A. Il tessuto nervoso, al contrario, pur presentando la più elevata concentrazione di adenilciclasi che si conosca, e potendo quindi disporre di quantità notevoli di AMP ciclico, non sembra essere significativamente coinvolto in processi di degradazione di glicogeno. Fino ad alcuni anni fa si riteneva che il metabolismo cerebrale dei carboidrati non fosse insulino-dipendente; osservazioni recenti fanno ritenere che il trasporto di glicoso e la sua polimerizzazione a glicogeno siano favoriti dall'insulina. In presenza di elevate concentrazioni di glicoso il tessuto nervoso è capace di sintetizzare sorbitolo mediante una reazione NADPH-dipendente. Il sorbitolo può, a sua volta, essere ossidato a fruttoso. Una recente teoria propone che, in caso di brusca riduzione del livello di glicoso circolante, il sorbitolo e il fruttoso intracellulari si troverebbero a esercitare un effetto osmotico responsabile, in ultima analisi, di un blocco dei sistemi di trasporto di membrana e di un edema cellulare.

Questa teoria è alla base dell'interpretazione patogenetica del danno neuronale in caso di diabete mellito.

Nucleotidi e acidi nucleici

I neuroni di maggiori dimensioni presentano il più elevato contenuto di ac. ribonucleico (RNA) e rappresentano i più attivi produttori di acidi nucleici tra gli elementi cellulari dell'intero organismo.

La maggior parte dell'RNA si organizza, anche nel caso dei neuroni, nel sistema ribosomale.

Il metabolismo degli acidi nucleici è del tutto sovrapponibile, con riferimento alle cellule del s. n., a quello delle cellule di altri tessuti. Evidentemente, l'attività neuronale stimola il metabolismo di questi composti: infatti è stato dimostrato come una normale attività di stimolazione neuronale comporti un incremento di concentrazione di RNA; al contrario, un'attività neuronale protratta sembra responsabile di un decremento di RNA.

Le vie metaboliche dei composti purinici e pirimidinici sono state studiate esaurientemente a livello neuronale. È interessante ricordare come il cervello non sembri capace di sintetizzare composti pirimidinici *ex novo*, a partire da glutammina e da ossido di carbonio, a causa di una carenza di carbonilfosfato-sintetasi, primo enzima di questa via metabolica. Per compensare questa carenza di attività enzimatica il tessuto nervoso utilizza una via alternativa capace di convertire rapidamente uridina in UMP, e quindi in UTP e CTP, che saranno, a loro volta, utilizzati per la sintesi di acidi nucleici, di lipidi e di mucopolisaccaridi.

L'importanza di questa via metabolica è sottolineata da esperimenti di perfusione di cervelli isolati con soluzioni contenenti uridina e citidina; in queste condizioni la struttura nervosa sembra capace di mantenere un corretto bilancio acido-basico e una sufficiente attività elettrica anche per periodi prolungati.

Con riferimento al metabolismo della purina, il s. n. sembra capace sia di sintesi *ex novo* che di vie metaboliche alternative; tuttavia, la sintesi *ex novo* non sembra, nel caso delle purine, una via metabolica particolarmente attiva. In particolare, a livello dei gangli della base, sia guanina che ipoxantina vengono rapidamente fosforilate a GMP e IMP mentre l'adenina non si fosforila altrettanto rapidamente a AMP.

Anche nel tessuto nervoso, così come in altri tessuti, l'informazione genetica si raccoglie in polimeri di DNA in forma di sequenze di nucleotidi purinici e pirimidinici.

Nei batteri (che rappresentano un utile modello di studio di acidi nucleici) l'RNA, e in particolare l'RNA messaggero, sembra essere un intermediario del DNA con una permanenza particolarmente breve, a causa della sua rapida traslazione in una sequenza di aminoacidi. Infatti la tripletta nucleotidica rappresenta il codice per ogni singolo aminoacido e si esaurisce nel momento in cui imposta la sequenza stessa. Nei sistemi batterici, quindi, l'RNA messaggero ha breve vita e il controllo delle attività enzimatiche si basa proprio sulla sua rapida sintesi e degradazione. Questa sequenza di processi è nota con i termini, rispettivamente, di *repressione* e *induzione* ed è riferita al controllo genetico del metabolismo.

Negli organismi superiori, e quindi anche a livello del tessuto nervoso di mammiferi, l'RNA messaggero sopravvive più a lungo e il controllo dell'attività enzimatica si esprime prevalentemente come funzione di processi capaci di attivare o inibire direttamente la stessa proteina enzimatica.

In accordo con Monod, Changeaux e Jacob, definiamo *inibizione a retroazione* un controllo negativo dell'attività enzimatica a livello del sito non catalitico (allosterico), e *attivazione* un analogo controllo positivo.

Aminoacidi e proteine

Il tessuto nervoso è capace di rifornirsi di aminoacidi direttamente dal sangue, ma può anche sintetizzarli a livello neuronale.

Così come per altri tessuti anche per quello nervoso sono stati descritti diversi sistemi di trasporto, ciascuno dei quali potrà privilegiare il trasporto di classi specifiche di aminoacidi.

Il cervello presenta, infatti, due sistemi di trasporto per gli aminoacidi neutri (ad es., glicina), un diverso sistema per quelli acidi (ad es., ac. glutammico), un ulteriore sistema per quelli basici (ad es., lisina). Inoltre, il tessuto nervoso è l'unico, tra i tessuti biologici, fornito di un sistema specifico per il trasporto degli omega-aminoacidi (ad es., GABA; v. γ-AMINOBUTIRRICO ACIDO). Alcuni aminoacidi (ad es., glutammato, lisina, leucina e prolina) non si accumulano al di là della loro concentrazione ottimale anche se l'apporto ematico aumenta; altri (tirosina, metionina, glutammina e fenilalanina) presentano concentrazioni proporzionali all'apporto ematico.

Nell'animale integro la presenza della barriera ematoencefalica (costituita essenzialmente dall'endotelio dei piccoli vasi, dalle membrane basali e dai processi gliali perivasali) non consente se non limitati processi di con-

Digitized by Google

centrazione intraneuronale di aminoacidi circolanti. Nonostante questa limitazione dei processi di accumulo lo scambio tra gli aminoacidi circolanti e quelli intracellulari, avviene con grande rapidità, come dimostrano gli esperimenti con aminoacidi marcati.

L'ac. glutammico, la glutammina, l'ac. aspartico e il GABA sono, con la taurina, gli aminoacidi liberi a maggior concentrazione intraneuronale, e i loro livelli sono strettamente correlati al metabolismo del glicoso e all'attività cellulare. Tra questi composti, l'ac. glutammico è quello a maggior concentrazione; il GABA, che si forma per decarbossilazione del precedente, è anch'esso ampiamente rappresentato a livello cerebrale: la sua concentrazione è particolarmente elevata a livello cerebellare e del midollo spinale. Il GABA viene metabolizzato mediante una transaminazione in presenza di α-chetoglutarato, a formare semialdeide succinica che, a sua volta, convertita in ac. succinico, rappresenta il tramite che consente a questi metaboliti di rientrare nel ciclo degli acidi tricarbossilici. Questo *shunt* coinvolge dal 10 al 20% di ac. α-chetoglutarico in rapporto alla via metabolica: ac. glutammico-GABA-ciclo degli acidi tricarbossilici.

Sulla base di queste considerazioni appare chiaro come l'ac. glutammico occupi una posizione centrale nel metabolismo del tessuto nervoso, sia per le integrazioni con il ciclo di Krebs, sia per lo *shunt* del GABA, sia, infine, per il suo possibile ruolo come mediatore dell'attività interneuronale (v.: SINAPSI; MEDIATORI CHIMICI).

La sintesi proteica nel tessuto nervoso

La sintesi proteica nel tessuto nervoso non è dissimile da quella studiata in altri tessuti. Gli aminoacidi liberi, sia che derivino dal trasporto ematico, sia che derivino dal metabolismo del glicoso, vengono rapidamente incorporati nelle proteine. Il sito principale della sintesi proteica neuronale è senz'altro il ribosoma citoplasmatico, sebbene sia stata dimostrata un'attività di sintesi a livello nucleare, mitocondriale, assonale e presinaptico.

Al contrario di quanto si ipotizzava fino ad alcuni anni fa, la sintesi proteica neuronale è particolarmente vivace. La velocità di sintesi è più marcata durante lo sviluppo e decresce alquanto nell'organismo maturo.

È ipotizzabile che proprio a livello del tessuto nervoso, più che per altri tessuti, le variazioni funzionali siano particolarmente dipendenti da variazioni coordinate delle attività di sintesi proteica delle diverse strutture subcellulari.

A differenza di altri tessuti, quello nervoso si distingue per la maggiore instabilità dei complessi RNA messaggero-ribosoma, come emerge dall'osservazione di piccole popolazioni di poliribosomi in preparati *cell-free*.

Durante il processo di incorporazione di aminoacidi (relativamente a osservazioni condotte *in vitro*) i poliribosomi cerebrali vanno incontro a una disaggregazione più rapida nei confronti di quelli di provenienza dal tessuto epatico. Non si conosce la causa di questa instabilità: peraltro non sembra essere in rapporto con un'elevata attività ribonucleasica, mentre è ipotizzabile che sia manifestazione di una peculiare proprietà dei ribosomi neuronali quale espressione del loro legame con l'RNA messaggero.

Proteine specifiche del sistema nervoso

Tutte le maggiori funzioni specifiche del tessuto nervoso sono, per molti versi, mediate da strutture proteiche, siano esse solubili o legate alle membrane. Sarà sufficiente, per documentare l'assunto, ricordare eventi quali la conduzione del potenziale d'azione, la trasmissione sinaptica, l'organizzazione degli stessi contatti sinaptici, i meccanismi di trasporto dei mediatori, la mielinogenesi.

Lo studio delle strutture proteiche del tessuto nervoso, in rapporto alle specifiche funzioni, non consente sempre approcci definitivi; tuttavia, proprio questo tipo di analisi ha consentito di evidenziare, e quindi di isolare, nel tessuto nervoso, un certo numero di strutture proteiche che appaiono altamente specifiche di questo tessuto, sia in

TAB. IV. PROTEINE SPECIFICHE DEL TESSUTO NERVOSO

Proteine	Peso molecolare	Sede di sintesi e di localizzazione	R *	Funzione
S-100	21.000-24.000	ubiquitaria	10.000	conduzione impulso? regolazione genoma?
14-3-2	48.000	neuroni	200-300	attività enolasica
Proteina acida gliofibrillare (GFA)	40.500-54.000	prevale nella sostanza bianca e nella glia	assente in altri tessuti	funzione trofica
GP-350	11.600	prevale nel caudato e nel cervelletto, assente nella glia	assente in altri tessuti	sconosciuta
Sinaptina	45.000	vescicole sinaptiche	assente in altri tessuti	processi di esocitosi
D_1	50.000-116.000	membrana sinaptica esterna	assente in altri tessuti	sconosciuta
D_2	139.000	membrana sinaptica esterna	assente in altri tessuti	sinaptogenesi
D_3	14.000-50.000	membrana sinaptica interna	assente in altri tessuti	sconosciuta
P-400	400.000	cervelletto: corpi delle cellule di Purkinje e relativi dendriti	assente in altri tessuti	sconosciuta
NS-1		mielina centrale e periferica, membrane gliali	assente in altri tessuti	sconosciuta

* Rapporto tra concentrazione nel sistema nervoso e quella in altri tessuti.

Digitized by Google

rapporto alle singole concentrazioni che in rapporto alle loro possibili funzioni (cfr. tab. IV).

Lo studio di queste proteine si è basato sull'assunto che esse posseggano funzioni peculiari per il s. n. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, questo obiettivo si è rivelato difficilmente raggiungibile, al punto che attualmente la sola proteina cui sia stata attribuita una funzione con criteri di relativa certezza è la proteina citoplasmatica neuronale 14-3-2, che verosimilmente rappresenta un isoenzima specifico cerebrale dell'enolasi.

Un ulteriore obiettivo emergente dallo studio di queste proteine è quello relativo alla possibilità che esse rappresentino un *marker* specifico (per indagini immunochimiche) per tipizzare diversi tipi di neuroni o strutture subcellulari particolari. Dati recenti indicano che la stessa proteina può presentare localizzazioni diverse in diversi momenti di sviluppo dell'animale e che la localizzazione di una stessa proteina può variare da una specie animale a un'altra.

Questi fenomeni comportano una serie di implicazioni relative all'espressione genica durante le varie fasi di differenziazione e di maturazione ed evidenziano la necessità di indagini più approfondite relative a tutte le proteine specifiche del tessuto nervoso prima di proporre conclusioni significative.

Lipidi

Il cervello presenta una concentrazione particolarmente elevata di lipidi, fondamentalmente localizzati a livello di membrana (membrane plasmatiche, membrane intracellulari, guaina mielinica). I lipidi della sostanza grigia sono intrinsecamente legati alle strutture neuronali e/o gliali, mentre quelli della sostanza bianca sono costituenti dei processi neuronali (neuriti e dendriti), di quelli gliali e della mielina. Quest'ultima contiene ca. il 50% di tutti i lipidi presenti nel s. n. maturo. La peculiare posizione strutturale di questi composti conferisce all'insieme dei lipidi del tessuto nervoso caratteristiche metaboliche specifiche nel senso di una particolare stabilità in confronto ai lipidi di altri tessuti. Così, ad es., il colesterolo, i cerebrosidi, i fosfolipidi, le sfingomieline, si caratterizzano per un ricambio particolarmente lento. Tuttavia alcuni composti, quali la fosfatidilcolina e soprattutto la fosfatidilinositide, presentano un'elevata velocità di ricambio.

Il rapido *turnover* di piccoli *pools* di fosfolipidi di membrana sembra poter suggerire l'esistenza di un ruolo importante di questi composti. Antiche osservazioni hanno consentito di verificare come la presenza di un neuromediatore quale l'acetilcolina fosse responsabile di un'attivazione del metabolismo dell'ac. fosfatidico e della fosfoinositide. Questi esperimenti vennero originariamente interpretati come dimostrazione del ruolo di questi composti nel meccanismo di trasporto attivo di sodio e potassio. Esperienze più recenti sembrano confermare che il ruolo dell'enzima adenosintrifosfatasi Na^+-K^+-attivato è prevalente su quello dei fosfolipidi nel mantenimento dell'attività della pompa del sodio. Tuttavia ulteriori ricerche hanno sottolineato il significato delle antiche osservazioni di Hodgkin e sembrano valorizzare l'ipotesi che il metabolismo del fosfatidilinositolo possa avere importanti funzioni di ripristino dell'integrità di membrana, e quindi, anche se indirettamente, dei meccanismi di trasporto ionico.

I fosfolipidi sono sintetizzati nel tessuto nervoso a partire da basi attivate dal citidin-trifosfato (CTP). Nella sintesi di fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina, l'ac. fosfatidico derivante dal glicerolo-3-fosfato, reagisce direttamente con CDP-colina o con CDP-etanolamina. La fosfatidilserina, a sua volta, si forma mediante una reazione di scambio con la fosfatidiletanolamina. Il fosfatidilinositolo, invece, si sintetizza a partire da CTP e ac. fosfatidico con formazione di CDP-digliceride; quest'ultimo, in presenza di inositolo, si trasforma nel fosfolipide corrispondente. Questo composto può essere fosforilato per formare i derivati difosfo- e trifosfoinositidici, che sono componenti importanti delle strutture di membrana del tessuto nervoso. In alternativa, il fosfatidilinositolo può essere demolito per formare inositol-fosfato e digliceride: quest'ultimo composto, in presenza di ATP, può essere rifosforilato in forma di ac. fosfatidico. Come si è già ricordato, questo ciclo dell'ac. fosfatidico presenta un *turnover* molto rapido nel tessuto nervoso e varia in diretto rapporto con l'attività del tessuto.

Con riferimento al metabolismo dei lipidi cerebrali, quello relativo agli sfingolipidi è particolarmente attivo. L'ac. palmitico è il precursore delle sfingosine, che, a loro volta, possono essere acilate e formare una ceramide. L'incorporazione di carboidrati consente infine di ottenere cerebrosidi, glicosfingolipidi, gangliosidi. Nel cervello adulto più del 90% di tutti i cerebrosidi sono presenti nella mielina mentre i gangliosidi si caratterizzano come costituenti diretti del neurone. La sintesi dei cerebrosidi, come quella dei sulfatidi, è più attiva nel cervello in sviluppo e il massimo di attività coincide con la mielinogenesi. Tuttavia è utile ricordare come proprio il periodo di attiva mielinizzazione coincida anche con la massima attività sinaptogenetica. La concentrazione complessiva di gangliosidi nel tessuto nervoso si raddoppia durante lo sviluppo. Con riferimento alle variazioni ontogenetiche delle singole frazioni gangliosidiche, v'è da notare, tuttavia, come alcuni gangliosidi decrescano durante lo sviluppo (ad es., il GD_{1a}) mentre altri vadano incontro a un incremento molto elevato (GD_{1b} e GT_1).

L'invecchiamento del tessuto nervoso sembra caratterizzarsi, in rapporto alla concentrazione di questi composti, ancora per un decremento di GD_{1a} e per un ulteriore incremento di GD_{1b} e GT_1. La massima concentrazione di gangliosidosi è misurabile a livello dei sinaptosomi e, in generale, nelle terminazioni nervose. Tuttavia anche le membrane gliali, nei punti di contatto con i neuroni, sono particolarmente ricche di gangliosidi.

La più elevata attività di sintesi di glicolipidi (e quindi anche di glicoproteine) si rileva nelle terminazioni nervose. I glicidi vengono incorporati singolarmente, in forma di unità monosaccaridiche, ai lipidi e/o alle proteine; anche i processi catabolici procedono per separazioni successive di singole unità monosaccaridiche. La funzione dei gangliosidi non è completamente chiara: si conoscono implicazioni interessanti per la funzione del recettore serotoninergico, per le interazioni intercellulari, nei meccanismi di legame del calcio, nelle sequenze di attività dei mediatori dell'impulso. Una possibile azione positiva nei processi di rigenerazione della fibra nervosa periferica e di regolazione dei processi di accrescimento e quindi di innervazione polineuronale e di stabilizzazione del contatto neuromuscolare, costituiscono, in atto, alcuni aspetti di grande interesse per lo studio dell'azione di questi composti. Gli enzimi del catabolismo degli sfingolipidi sono comunemente contenuti in frazioni cellulari chiamate lisosomi. Sono attivi a pH acido e sono responsabili della degradazione di metaboliti solitamente insolubili e la cui permanenza intraneuronale è incompatibile con la normale funzione cellulare.

La componente della molecola sfingolipidica (ma anche di quella fosfolipidica), relativa agli acidi grassi, costituisce un importante fattore di riserva di energia potenziale

Digitized by Google

in virtù delle interazioni idrofobiche che la caratterizzano. I legami idrofobici, infatti, allontanando l'acqua, costituiscono un fattore essenziale per la compattezza dei rapporti tra le macromolecole lipidiche e, in alternativa, fra queste e le macromolecole proteiche. Questa caratteristica è particolarmente evidente a livello delle strutture di membrana. In particolare, nelle molecole dei fosfolipidi, sono gli acidi grassi legati ai digliceridi che costituiscono la parte idrofobica liposolubile della molecola, mentre la colina-fosfato, la serina-fosfato, l'etanolamina-fosfato o l'inositolo-fosfato, ne costituiscono la parte idrofilica. Analogamente, per gli sfingolipidi, la componente polisaccaridica costituisce la frazione solubile idrofilica, mentre le sfingosine e gli acidi grassi polimerizzati hanno una funzione idrofobica.

Nel cervello il *turnover* degli acidi grassi è inversamente proporzionale alla lunghezza delle catene idrocarboniche. Così i lipidi strutturali con acidi grassi insaturi contenenti 24 atomi di C (24:0) presentano un ricambio più lento di quelli a 18 atomi di C (18:0).

Le sfingomieline isolate dalle terminazioni nervose, ad es., hanno un vivace metabolismo e contengono il 90% di acidi grassi (18:0), mentre le sfingomieline della sostanza bianca hanno una composizione del 30% di 18:0 e del 50% di 24:0 e di 24:1, e presentano un *turnover* molto lento. D'altra parte, i gangliosidi, molto vivaci nel loro ricambio, hanno un contenuto elevato di acidi grassi (18:0). Una componente di stabilità metabolica significativa è costituita, oltre che dalla presenza di acidi grassi a catena lunga, anche dalla componente di acidi grassi α-idrossilici, come nel caso dei cerebrosidi che si caratterizzano come componenti stabili della guaina mielinica.

Mielina

La mielina è una particolare struttura membranosa del s. n. (sia centrale che periferico) che avvolge gli assoni e consente un'elevata velocità di conduzione delle fibre nervose. Il 40% della mielina è costituita da acqua; il contenuto idrico delle strutture nervose diverse dalla mielina ne costituisce, invece, l'80%. Il peso secco della mielina è costituito dal 70% di lipidi e dal 20-30% di proteine, mentre il rapporto dei vari lipidi presenti è, approssimativamente, dell'ordine di 4:3:2, per colesterolo: fosfolipidi: galattolipidi. Il fosfolipide più importante è la fosfatidiletanolamina; il corrispondente galattolipide è costituito dai cerebrosidi. Nella mielina adulta, il colesterolo è presente soltanto nella sua forma non esterificata. Questo composto può essere sintetizzato, nel cervello in sviluppo, utilizzando l'acetato come precursore: quindi, a maturazione avanzata, questa sintesi diviene sempre più inefficace fino a poter misurare, nella mielina adulta, soltanto una minima attività colesterologenetica.

Sempre durante lo sviluppo, la mielina contiene piccole quantità di un precursore del colesterolo, il desmosterolo, che diminuisce con la maturazione. Il contenuto in sfingomielina è minore nella mielina delle strutture centrali e maggiore in quella dei nervi periferici. I plasmalogeni, che sono glicerolfosfolipidi a particolare struttura ramificata, costituiscono più del 30% di tutti i fosfolipidi mielinici. I polifosfoinositidi, caratterizzati per il *turnover* più rapido tra tutti i lipidi neuronali, si comportano, *in vitro*, come capaci di legare gli ioni calcio, e rappresentano una struttura importante della guaina mielinica. I gangliosidi, e in particolare il monosialoganglioside GM_1, sono presenti nella mielina in piccole quantità. In realtà, la caratteristica dei gangliosidi (ma anche dei fosfoinositidi) è quella di essere parte essenziale delle membrane cellulari; la loro presenza a livello mielinico potrebbe essere quindi interpretata come contaminazione delle frazioni isolabili della mielina da parte di strutture di membrane cellulari.

Durante lo sviluppo il contenuto mielinico di galattolipidi (specie cerebrosidi) si incrementa notevolmente, mentre quello di fosfatidilcolina decresce in termini proporzionali.

Il contenuto proteico varia durante lo sviluppo; tuttavia il rapporto tra lipidi e proteine rimane sostanzialmente invariato. Le proteine della mielina, con riferimento, almeno, alle strutture centrali, possono essere distinte in tre gruppi principali: la proteina proteolipidica, la proteina basica (responsabile della encefalopatia allergica sperimentale) e, infine, il proteolipide acido. I rapporti tra questi tre gruppi sono, rispettivamente, di 5:3:2.

Le membrane neuronali

In tutti i sistemi biologici le membrane costituiscono una struttura nodale la cui funzione è definibile in rapporto agli eventi che intercorrono tra gli spazi extra- e intracellulari, nonché tra i diversi compartimenti intracellulari.

Le membrane plasmatiche partecipano alle interazioni cellula-cellula; comunicano con l'ambiente extracellulare attraverso la presenza di sostanze quali ormoni e mediatori; interagiscono nei sistemi substrato-recettore; regolano il trasporto di metaboliti in entrambe le possibili direzioni.

Le membrane neuronali rappresentano, inoltre, un sito di particolare importanza, per la loro caratteristica di specificità, in strutture capaci di regolare peculiari rapporti interneuronali, quali sono le sinapsi. Il rapporto di interazione tra neurone e membrana è straordinariamente elevato dall'estensione, in senso assoluto, del sistema di membrana che, nel tessuto nervoso, occupa una superficie molto più estesa che in qualsiasi altro tessuto.

La necessità di consentire movimenti particolarmente rapidi di ioni Na^+, K^+, Ca^{2+} e Cl^-, richiede la presenza di strutture molecolari specializzate e contemporaneamente capaci di variazioni conformazionali, relative alle particolari esigenze funzionali. I flussi ionici, infatti, sono coinvolti sia nella liberazione di mediatori presinaptici, sia, a loro volta, nell'effetto che gli stessi mediatori svolgono a livello del recettore. Le membrane neuronali possono, in tal modo, essere considerate come il sistema comune dei processi di informazione del tessuto nervoso con meccanismi che riguardano, da un lato l'attività sinaptica, dall'altro l'alternarsi di trasformazioni dell'evento biologico, di volta in volta, da informazione elettrica in informazione chimica o da informazione chimica in informazione elettrica.

L'organizzazione strutturale biochimica e molecolare delle membrane neuronali, capaci di intervenire in eventi di tale complessità quali quelli ora ricordati, non è completamente nota.

La maggior parte delle membrane plasmatiche è composta dal $30 \div 60\%$ di proteine, dal $25 \div 60\%$ di lipidi e dal $5 \div 10\%$ di carboidrati. Di grande interesse è il livello di polipeptidi presenti. Le membrane, infatti, non sembrano caratterizzate dalla presenza predominante di una proteina particolare, presentando nel loro contesto molte strutture proteiche diverse. Le proteine, in realtà, sono coinvolte in molteplici funzioni: enzimatiche (adenosintrifosfatasi sodio-potassio-attivata, adenilciclasi, proteinchinasi, etc.); recettoriali (ormoni, mediatori); di trasporto (aminoacidi, zuccheri, ioni, etc.).

Con riferimento alla componente lipidica, v'è da sottolineare come il colesterolo sia presente, nelle membrane, in rapporto molare 1 a 1 con i fosfolipidi; gli acidi grassi

Digitized by Google

sono presenti, in prevalenza, come costituenti dei fosfolipidi, che, a loro volta, sono rappresentati prevalentemente da fosfatidiletanolamina, fosfatidilcolina e sfingomielina.

I carboidrati di membrana sono costituenti intrinseci dei lipidi in forma di gangliosidi e delle proteine come glicoproteine e mucopolisaccaridi. I polisaccaridi complessi costituiscono la base dell'asimmetria delle strutture di membrana, per la loro posizione prevalentemente extracellulare, e contribuiscono a regolare le interazioni tra cellula e cellula, e tra cellula e ambiente intercellulare.

I costituenti lipidici e proteici di membrana interagiscono tra loro mediante due diversi legami non covalenti: quello idrofobico e quello idrofilico. Nel primo caso gruppi apolari vengono isolati dall'acqua circostante, mentre nel secondo caso i gruppi ionici e polari si dispongono nel mezzo acquoso. La teoria di membrana di Davson-Danielli-Robertson sottolinea il ruolo essenziale dei fosfolipidi nella formazione di un doppio strato con una parte interna idrofobica e una, esterna, idrofilica. Le proteine di membrana sono presenti in forma di lunghi polipeptidi a configurazione α-elicoidale. Anch'essi possono organizzarsi come i fosfolipidi, e cioè come strutture anfipatiche che presentano gruppi polari proiettati sul versante esterno della membrana e gruppi non polari immersi nel versante idrofobico. I cationi bivalenti, quali il Ca^{2+}, e quelli monovalenti, quali Na^+ o K^+, sembrano coinvolti nei processi di configurazione delle membrane e, di conseguenza, influenzano notevolmente le loro proprietà funzionali.

Le barriere

Questo capitolo vuole riassumere alcuni dati relativi a tre aspetti essenziali delle funzioni di barriera del s. n., strettamente correlate all'economia biologica del sistema stesso: intendiamo riferirci, da un lato alla funzione protettrice della barriera nei confronti di metaboliti dannosi, dall'altro alle condizioni metaboliche di strutture cerebrali in cui, almeno apparentemente, sembra assente qualunque meccanismo di barriera e, infine, ai meccanismi di controllo del volume cellulare.

Lo sviluppo postnatale di una barriera ematoencefalica, capace di proteggere il S.N.C. dalle variazioni fluttuanti di concentrazione di particolari molecole lipofobiche presenti nel sangue, segue parallelamente la maturazione di meccanismi peculiari ed estremamente efficaci di trasporto che consentono l'allontanamento di metaboliti particolari dal contesto del tessuto nervoso.

L'esistenza di barriere anatomiche è stata chiaramente documentata in questi anni. In particolare, è nota la capacità dei capillari cerebrali di impedire il passaggio di macromolecole proteiche di dimensioni maggiori dei 20 Å. La permeabilità di questi stessi sistemi per molecole più piccole e maggiormente polari è ipotizzabile, ma tuttora oscura nei suoi meccanismi fondamentali. Secondo l'interpretazione più recente di questi eventi, i meccanismi omeostatici responsabili della protezione dell'ambiente intracellulare dovrebbero essere considerati, non soltanto come la dimostrazione della presenza di una barriera strutturata in senso membranoso capace di selezionare le molecole trasportate dal sangue sulla base delle loro dimensioni, della solubilità in ambiente lipidico e della costante di ionizzazione, ma ancbe come l'esistenza di una serie di siti capaci di filtrazioni selettive in termini di trasporto attivo di molecole idrosolubili, polari, nei due sensi della barriera stessa.

Le strutture ependimali e piali, ad es., offrono scarse resistenze al passaggio di metaboliti acidi dagli spazi intercellulari ai compartimenti liquorali; ne deriva la necessità che il sistema liquorale, caratterizzato da una bassa concentrazione di metaboliti acidi nei confronti di quella relativa ai liquidi interstiziali, funzioni da rapido tramite (quasi un sistema di drenaggio linfatico) per l'eliminazione di sostanze dal cervello.

Durante lo sviluppo postnatale si organizza, appunto, un efficace meccanismo di rimozione di metaboliti acidi dal cervello verso il circolo ematico periferico, capace di prevenire l'accumulo di composti, quali, ad es., l'ac. 5-idrossi-indolacetico (5-HIAA), un prodotto terminale del metabolismo della serotonina. Il parenchima cerebrale immaturo, con il suo sistema vascolare poco differenziato e con spazi extracellulari relativamente ampi, contiene alte concentrazioni di 5-HIAA nel suo compartimento extracellulare, mentre la concentrazione liquorale relativa al composto si mantiene particolarmente bassa in virtù dell'attività dei siti di trasporto presenti nell'epitelio dei plessi corioidei e del continuo flusso esistente tra ventricoli e spazi subaracnoidei, da un lato, e seni venosi durali dall'altro. Questo meccanismo è attualmente ben documentabile per il 5-HIAA, ma è presumibilmente valido nel caso di numerosi altri metaboliti acidi. Infatti la lassità della membrana ependimale rispetto al passaggio di sostanze dagli spazi extracellulari al liquor ventricolare, consente, in presenza di adeguati gradienti di concentrazione, una diffusione continua di metaboliti acidi dal cervello al sangue, via liquor.

Con il maturarsi delle strutture cerebrali si verifica una progressiva riduzione delle dimensioni degli spazi intercellulari, per lo sviluppo dei prolungamenti neuronali, mentre gli astrociti raggiungono, con le loro appendici, un numero sempre crescente di capillari. Si sviluppa, in tal modo, un meccanismo alternativo di trasporto per metaboliti acidi, localizzato proprio all'interfacie glia-capillare, capace di eliminare gran parte (ma non tutto) del contingente di cataboliti. Il restante (ca. 1/4, se si usa il 5-HIAA come parametro di misurazione) continua ad essere allontanato via liquor con un meccanismo sovrapponibile a quello descritto per il cervello immaturo.

La seconda parte di questo capitoletto intende affrontare, come si è accennato, un aspetto particolarmente cruciale del problema della struttura e della funzione di barriera: l'esistenza, nel cervello, di compartimenti non sottoposti al controllo delle barriere stesse.

In realtà, le proteine possono aggirare l'ostacolo della barriera, nei loro movimenti extracellulari, filtrando dalla parete di quei capillari che sono normalmente penetrabili alle molecole di maggiori dimensioni. Questi capillari permeabili sono localizzati sia all'interno che all'esterno del S.N.C. All'interno, i vasi dei plessi corioidei, così come quelli predisposti alla circolazione degli organi periventricolari, appaiono fenestrati e ricchi di strutture vescicolari permeabili. Le cellule secretrici dell'ipotalamo, a loro volta, sono capaci di attingere direttamente dal letto vascolare (e di immettere in esso) molecole che, in altre aree, sarebbero «bloccate» dai sistemi di barriera.

Sebbene piccole frazioni di proteine extracellulari, penetrate, via capillari fenestrati, nel contesto del tessuto nervoso, possano essere utilizzate direttamente da corpi cellulari, la quantità maggiore raggiunge il soma neuronale con un processo di trasporto retrogrado a partire dalle terminazioni sinaptiche.

Questo è stato dimostrato per i neuroni profondi del bulbo e del ponte, rispettivamente nelle vicinanze del nucleo ambiguo e di quello del VI nervo cranico. In realtà, tutti i nuclei di nervi cranici motori presentano queste caratteristiche.

Digitized by Google

Con riferimento, poi, alla funzione di barriera relativa a movimenti di liquidi, è opportuno ricordare come il volume dei due compartimenti liquidi, quello intracellulare e quello extracellulare, sia ben controllato, nel cervello, anche nel caso di variazioni osmotiche prolungate.

Questo controllo è collegato a movimenti di ioni Na^+ e Ca^{2+} nei due sensi della barriera, anche se l'intimo meccanismo di questi movimenti non è per nulla chiaro.

Il volume cellulare è mantenuto costante, in caso di condizione iposmotica, da una perdita di potassio cerebrale.

Il meccanismo si mantiene, probabilmente, pompando ioni K^+ dai fluidi extracellulari cerebrali nel sangue, più che mediante una primitiva perdita di potassio intracellulare. D'altro canto il controllo del volume cellulare in condizioni di iperosmolarità non sembra richiedere un trasporto attivo di potassio verso il tessuto nervoso, ma sembra legato a eventi metabolici capaci di consentire l'accumulo di sostanze, note come *osmoli idrogenate*, che sembrano caratterizzate dalla presenza di aminoacidi.

L'esempio più rilevante e più studiato di alterazione della barriera è relativo alla patogenesi dell'encefalopatia da bilirubina o *kernicterus*. In realtà la barriera ematoencefalica svolge un ruolo essenziale in questo tipo di patologia anche se non si conoscono ancora i fattori responsabili della presenza della bilirubina nel tessuto nervoso. Nel plasma la maggior quantità di pigmento viene legata all'albumina, e alcuni AA. ritengono che la bilirubina possa essere trasportata direttamente legata alla proteina. Tuttavia, poiché la barriera è per definizione impermeabile a composti legati a proteine, ciò appare improbabile. Qualora il pigmento passasse in forma libera la barriera, sorgerebbe il quesito relativo al motivo che può consentire un tale passaggio solo nei primi momenti di vita. Questo problema viene di solito aggirato proponendo l'esistenza di una mai ben definita « immaturità» della barriera stessa per la bilirubina. Il concetto non è proponibile soprattutto dopo la dimostrazione che in qualunque età della vita un abnorme livello di bilirubina libera nel plasma è responsabile, sia sperimentalmente che nell'uomo, di una patologia da presenza di bilirubina nel tessuto cerebrale. È necessario quindi rivedere il problema alla luce delle nuove conoscenze sulla natura della barriera. La bilirubina è una molecola nonpolare liposolubile capace di attraversare facilmente membrane biologiche e quindi, almeno teoricamente, anche le barriere, al contrario di ciò che avviene per la forma del pigmento legata all'albumina. Se si inietta ad animali neonati e/o adulti una soluzione acquosa di bilirubina marcata o, in alternativa, una soluzione di bilirubina marcata legata ad albumina, avendo cura di utilizzare animali con scarse capacità coniuganti (ad es., la cavia), a distanza di tempo si potranno constatare eventi di un certo interesse: 1) gli animali trattati con bilirubina legata non presentano alterazioni significative; 2) gli animali trattati con il pigmento libero vanno incontro a gravi alterazioni neurologiche quali tremore, atassia e coma; 3) questi ultimi animali, se trattati, dopo l'infusione di bilirubina, con albumina umana, vanno incontro a un fenomeno di scambio del pigmento che lascia il tessuto nervoso e ritorna nel circolo generale. Questo passaggio di bilirubina dal tessuto al sangue (un passaggio inverso di barriera) ha luogo in tempi rapidi (dell'ordine di pochi minuti) solo in presenza di albumina umana. Da questi esperimenti emerge chiaramente il rapporto tra livelli di bilirubina libera, livelli di bilirubina legata e patogenesi del *kernicterus*. Vi sono poi alcune condizioni che facilitano la risoluzione del legame albumina-bilirubina: il salicilato, iniettato ad animali perfusi con bilirubina legata, consente l'incremento di bilirubina libera plasmatica e quindi, nel tempo, il suo passaggio al tessuto nervoso; l'anossia e l'acidosi respiratoria consentono di ottenere gli stessi risultati descritti per il salicilato; l'asfissia neonatale, infine, è ben nota come importante fattore nella patogenesi del *kernicterus*. Questi dati consentono di prevedere come, in risposta a rapide variazioni di stato del legame pigmento-proteina, la bilirubina liposolubile libera possa attraversare la barriera rapidamente e in entrambe le direzioni. La quantità di pigmento riversato nel tessuto è indipendente dalla sua concentrazione plasmatica totale, essendo determinante la sola concentrazione della frazione libera. Un'ultima considerazione relativa a questi dati consente di escludere l'esistenza di differenze cospicue nelle caratteristiche della barriera tra animali neonati e adulti, e quindi di negare ogni valore al concetto di «immaturità» della barriera per la bilirubina.

TAB. V. SOSTANZE AD AZIONE FARMACOLOGICA NOTA CHE INDUCONO VARIAZIONI DI PERMEABILITÀ DI BARRIERA

(da Quadbeck, 1968)

Sostanza attiva	Dosaggio (mg/kg nel ratto)	Incremento di permeabilità (% del controllo) per il fosforo* e il sodio**
Ac. nicotinico	200	120*
Aminofillina	90	150*
Clorpromazina	50	126*
Fluopromazina	25	139*
Reserpina	2	155*
Tetrabenazina	50	155*
Diidroergotossina	0,2	85*
Piritinolo	200	80*
Difenilidantoina	200	84*
Ac. nicotinico	200	108**
Metanfetamina	2	123**
Piridilcarbinolo	200	113**
Clorpromazina	50	76**
Amitriptilina	20	85**
Perfenazina	12,5	63**
Reserpina	0,7	83**
Imipramina	5	87**
Opipramolo	50	84**

Un aspetto di grande interesse è rappresentato dalla possibilità di valutare le variazioni di permeabilità di barriera in animali sottoposti a convulsioni sperimentali. In animali così trattati è stata dimostrata una generica e diffusa permeabilizzazione per piccole molecole e una permeabilizzazione selettiva, a livello talamico, per molecole di maggiori dimensioni, quali le proteine. Se si ammette che in queste condizioni sperimentali le variazioni di permeabilità di membrana siano particolarmente collegate a variazioni tessutali di anidride carbonica, si deve ritenere che, proprio a livello talamico, avvengano le maggiori variazioni metaboliche in corso di attività convulsiva sperimentale.

Osservazioni molto recenti consentono di ipotizzare variazioni di funzione di barriera legate ai ritmi circadiani. Se si induce nel ratto una condizione di ipertensione arteriosa mediante somministrazione di adrenalina capace di forzare i livelli di barriera per le proteine, si può osservare una netta differenza di penetrazione proteica nel tessuto nervoso negli animali in diversi momenti

Digitized by Google

della giornata. Durante il giorno la penetrazione è molto superiore che non durante la notte; sembra logico ricordare come il ratto, essendo animale notturno, sia molto più attivo durante le ore notturne e dedichi maggior tempo al sonno durante le ore diurne (Johansson e Mortisson).

Un ultimo aspetto da ricordare è relativo alla possibilità di indurre variazioni di attività di barriera mediante la somministrazione di sostanze diverse ad azione farmacologica nota. Mentre si rinvia, per una visione generale, alla tab. V, ci si limita in questa sede a segnalare il significativo incremento di permeabilità dovuto all'aminofillina e la drastica riduzione di permeabilità indotta dalla perfenazina.

Bibliografia

Agranoff B. W., Aprison M. H. eds., *Advances in Neurochemistry*, I, 1975, Plenum, New York.
Amaducci L., Davison A. N., Antuono P. eds., *Aging of the Brain and Dementia*, 1981, Raven, New York.
Appel S. H., *Introduction to Metabolic Diseases of the Nervous System*, in Goldensohn E. S., Appel S. H. eds., *Scientific Approach to Clinic Neurology*, 1977, Lea & Febiger, Philadelphia, p. 2.
Davison A. N., Dobbing J. eds., *Applied Neurochemistry*, 1968, Davis, Philadelphia.
Elliot K. A. C., Pege I. N., Quastel J. A. eds., *Neurochemistry*, 1962, Thomas, Springfield.
Friedhoff A. J. ed., *Catecholamines and Behaviour*, 1975, Plenum, New York.
Johansson D. B., Mortisson L., *Acta Neurol. Scand.*, 1980, **62**, 96.
Kety S. S., *General Metabolism of Brain in vivo*, in Richter D. ed., *Metabolism of the Nervous System*, 1957, Pergamon, New York.
Lajtha A. ed., *Protein Metabolism in the Nervous System*, 1970, Plenum, New York.
Lajtha A. ed., *Handbook of Neurochemistry*, I-VII, 1969-1972, Plenum, New York.
Levi G., Battistin L., Lajtha A. eds., *Transport Phenomena in the Nervous System*, in *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 69, 1976.
Quadbeck G., *Brain Barrier Systems*, in Lajtha A. ed., *Prog. Brain Res.*, 1968, **29**, 349.
Schneider D. J. ed., *Proteins in the Nervous System*, 1973, Raven, New York.
Wakil S. ed., *Lipid Metabolism*, 1970, Academic Press, New York.

FEDERICO PICCOLI E MARIO P. SMORTO

MALFORMAZIONI

SOMMARIO

Generalità

Cause endogene (genetiche) o esogene (radiazioni, uso di sostanze chimico-farmacologiche teratogene, malattie contratte nei primi mesi di gravidanza, fenomeni gravi di ipossia alla nascita) possono determinare malformazioni e polidisplasie del S.N.C. spesso associate a quelle di altri organi e apparati.

Condizioni importanti di tali affezioni sono: la presenza alla nascita, il decorso non progressivo (a differenza delle malattie degenerative) e, a volte, la presenza di uguali malformazioni nei collaterali ed ascendenti. È però da tenere presente che, dato il particolare sviluppo del tessuto nervoso, una malformazione può manifestarsi anche molti mesi dopo la nascita, quando, cioè, la struttura interessata avrà raggiunto la sua completa funzione.

Sono considerate quindi malformazioni quelle deviazioni dalla normalità determinate geneticamente (trasmesse in generazioni successive o in rapporto a mutazioni) o determinate nel corso dello sviluppo fetale da varie cause, localizzate o diffuse, microscopiche o macroscopiche, manifestantisi alla nascita o nei mesi o anni successivi.

La vastità del capitolo e la difficoltà di organizzare nosograficamente un così ampio numero di malattie, molto diverse per etiologia, patogenesi e sintomatologia clinica ne rendono estremamente difficile un quadro sinottico e univocamente accettato dai vari AA. Per tale motivo ci è sembrato opportuno prendere in considerazione, per la sua semplicità e chiarezza, lo schema proposto da De Meyer (1971), il quale classifica le malformazioni sulla base della loro incidenza nelle varie tappe di sviluppo della morfogenesi fetale: citogenesi, istogenesi ed organogenesi.

È una classificazione sufficientemente valida anche se in futuro potrà essere modificata in rapporto a più approfonditi studi di genetica, embriogenesi e microscopia (per es., alcune malformazioni da disordini dell'organogenesi saranno con ogni probabilità trasferite nel capitolo delle alterazioni della citogenesi).

Tenendo conto di tale suddivisione, accenneremo, per ogni gruppo, alle principali malattie rimandando, per un quadro più completo di queste, alle singole voci.

Alterazioni della citogenesi

1) *Anomalie genetiche* costituite prevalentemente dal gruppo delle *malattie metaboliche ereditarie.* Tali malattie, caratterizzate dalla mancanza di uno o più enzimi, determinano turbe del metabolismo dei lipidi, dei carboidrati, degli aminoacidi, dei tessuti connettivo, muscolare e osseo, del metabolismo purinico e pirimidinico, delle porfirine e dell'eme. Per il quadro sistematico, v. ENZIMOPATIE.

2) *Anomalie cromosomiche*, distinte in: *a*) *anomalie autosomiche*, la cui alterazione è costituita da trisomie, delezioni, traslocazioni, cromosomi ad anello, etc., che producono danni diffusi ai vari organi e apparati manifestantisi principalmente con malformazioni scheletriche, cardiache, renali, insufficienza mentale ed epilessia. Alcune di queste malattie sono tipiche, come la *sindrome di Down* o mongolismo (v. DOWN, SINDROME DI); la *sindrome del cri du chat* (sindrome polimalformativa caratterizzata da iposomia, ritardo mentale, ipertelorismo, epicanto, micrognatia, ipotonia, pianto simile al miagolio del gatto, cardiopatia congenita); la *sindrome di Patau* (microftalmia, labio-palatoschisi, polidattilia, cardiopatia congenita, sordità, convulsioni, agenesia dei lobi olfattivi); la *sindrome di Edwards* (ritardo di sviluppo, pterigio del collo, micrognatia, cardiopatia, malformazioni renali, deformità del piede; v. TRISOMIA); *b*) *anomalie gonosomiche*, di cui le principali sono la *sindrome di Turner* (X0), caratterizzata da agenesia ovarica, ritardo psicofisico, manifestazioni dismorfiche (gomito valgo, pliche al collo, orecchie protruse, etc.) e la *sindrome di Klinefelter* (ipogonadismo ipergonadotropico), con ginecomastia, lunghezza eccessiva degli arti, azoospermia e, non sempre, ritardo mentale (v. GONADICHE DISGENESIE).

Alterazioni dell'istogenesi

Appartengono a questo gruppo le forme seguenti.

1) Le *facomatosi* (v.), le cui caratteristiche principali sono la presenza di nevi pigmentati o angiomi cutanei e

Digitized by Google

formazioni iperplastiche o tumorali del s. n. e dei vasi sanguigni. Si tratta di una disgenesia multisistemica che interessa principalmente il s. n., la cute, i globi oculari, e secondariamente altri sistemi (endocrino, scheletrico, renale, viscerale, etc.).

È peculiare la molteplicità e variabilità dei sintomi che risultano dalla coesistenza di un gran numero di malformazioni specifiche con anomalie non specifiche; l'espressività clinica varia, quindi, da caso a caso, andando da forme abortive monosintomatiche a casi tipici con un quadro sindromico completo.

Appartengono alle facomatosi:

a) la sclerosi tuberosa, i cui segni specifici sono la presenza di adenomi sebacei facciali, tuberi corticali e ventricolari, glioma retinico, amartomi, rabdomiomi (v. SCLEROSI TUBEROSA);

b) la neurofibromatosi di von Recklinghausen, con macchie caffellatte a carico della cute, presenza di neurofibromi del S.N.C. e periferico, sulla cute, negli organi addominali, glioma ottico, scoliosi e spina bifida (v. NEUROFIBROMATOSI);

c) angiomatosi retinocerebellare di von Hippel-Lindau, caratterizzata dalla presenza di angioblastomi nel cervello, nel cervelletto e nel midollo spinale, da emangioma retinico e da nevi vascolari e pigmentati sulla cute (v. LINDAU, MALATTIA DI);

d) angiomatosi encefalofacciale, o malattia di Sturge-Weber, le cui caratteristiche sono: angiomatosi leptomeningea, calcificazioni cerebrali, angioma della coroide e presenza di nevi flammei sulla cute (v. STURGE-WEBER, MALATTIA DI);

e) atassia teleangettasia o malattia di Louis-Bar, i cui segni preminenti sono: degenerazione cerebellare, teleangettasie del volto, della congiuntiva, della mucosa buccale e degli arti.

2) I *tumori congeniti* (teratomi, germinomi epidermoidi e dermoidi).

3) Le *anomalie vascolari congenite*, quali le malformazioni arterovenose e gli aneurismi sacculari.

Alterazioni dell'organogenesi

Alterazioni per difettosa chiusura del tubo neurale

Queste alterazioni danno luogo alle seguenti forme.

1) *Displasie cerebrali con cranio bifido*:

a) cranioschisi completa: in tale caso vi è completa assenza della volta cranica. Il cervello ne risulta esposto e presenta difetti più o meno gravi. Nell'anencefalia sono assenti il prosencefalo e il mesencefalo che sono rappresentati da una massa spongiosa di tessuto incompletamente differenziato. Il rombencefalo è più o meno completo.

Nell'emicefalia il prosencefalo è assente, mentre il mesencefalo è completamente o parzialmente formato.

Nell'exencefalia gli emisferi sono parzialmente presenti e il diencefalo è normale;

b) meningoencefalocele: è un difetto del cranio, con protrusione di parte del cervello, con o senza sistema ventricolare. L'ernia è coperta dalle meningi e dalla cute;

c) meningocele: la protrusione è dovuta alle sole meningi;

d) cranio bifido occulto: non vi è erniazione, ma solo difetto osseo; spesso è presente un'alterazione della cute sovrastante (ad es., una macchia rosso-vivo); in genere vi è un difetto dei lobi frontali.

2) *Mielodisplasie con spina bifida*:

a) rachischisi completa: il tubo neurale non si è chiuso e risulta esposto; mancano, di regola, le meningi e la cute; il midollo è sempre notevolmente alterato e può essere impossibile trovare cellule e fibre nervose a livello della lesione;

Fig. 7. Meningomielocele: protrusione delle meningi contenenti il midollo spinale. (*Osservazione N. O'Doherty*).

b) meningomielocele: vi è una protrusione della cute e delle meningi, contenente il midollo o le radici aderenti alla parete interna (fig. 7);

c) meningocele: la protrusione non contiene le radici o il midollo;

d) spina bifida occulta: non vi è protrusione, ma la lamina vertebrale è mancante e la cute sovrastante è caratterizzata, di solito, da un anormale addensamento di peli (fig. 8). Il tubo neurale è chiuso, ma il midollo a volte è sviluppato in maniera imperfetta;

e) cavità dermali congenite: sono ristretti canali che dalla cute si approfondano nelle meningi; si trovano in genere nella regione sacrale, e sono considerati da Mallory come effetto dell'incompleta chiusura della parte caudale del tubo neurale (v. DISRAFIE; SPINA BIFIDA).

3) *Mielodisplasia con assenza del sacro*: vi è assenza del sacro e del coccige e un difetto del midollo.

4) *Mielodisplasia associata alla sindrome di Klippel-Feil, alla platibasia e alla malformazione tipo Arnold-Chiari*; difetti del midollo possono accompagnare ognuna delle singole malformazioni sopra citate.

Anomalie nella formazione delle cavità neurali

Si riscontrano: *a*) anoftalmia o assenza completa dei globi oculari, generalmente bilaterale (nei 2/3 dei casi); si associa spesso a totale o parziale mancanza dei nervi ottici e del chiasma e ad altre malformazioni craniofacciali; *b*) oloprosencefalia o arinencefalia, malformazione encefalofacciale caratterizzata da difetto lungo la linea mediana del massiccio facciale e da mancata suddivisione del prosencefalo, che si estrinseca con assenza del naso, ipotelorismo, ciclopia e schisi del labbro superiore. Può associarsi a microcefalia o a idrocefalo, a grave ritardo mentale e ad epilessia.

Digitized by Google

Anomalie dei solchi cerebrali e della migrazione delle cellule nervose

Queste anomalie danno luogo alla lisseneefalia o agiria (riduzione o mancanza delle circonvoluzioni cerebrali); alla pachi- o macrogiria (ampie ed estese circonvoluzioni e solchi poco profondi); alla schizencefalia (alterazione simmetrica della parete cerebrale per la presenza di fessure nel mantello); alle eterotopie (malformazioni di gruppi di neuroni dovuta a erronea o incompleta migrazione durante lo sviluppo embrionario).

Tali anomalie, frequentemente associate ad altre malformazioni, si manifestano clinicamente con arresto dello sviluppo psicomotorio ed epilessia.

A livello midollare viene descritta la diastematomielia, in cui un tratto del midollo è diviso longitudinalmente in due porzioni con inclusione o meno delle membrane durali. I segni clinici comprendono alterazioni cutanee (ipertricosi, lipomi, emangiomi), neuromuscolari (deformità dei piedi, disturbi di moto centrali e periferici, disturbi sensitivi, ulcere trofiche) e vescicali.

Anomalie di volume

1) La macrocefalia, il cui significato è quello di aumento del volume del capo, comprende: *a*) la megalencefalia, caratterizzata da un aumento di volume e di peso del cervello per aumento del numero e della misura delle cellule e delle fibre nervose (megalencefalo anatomico), o per accumulo di prodotti metabolici abnormi (megalencefalo metabolico). Il primo può far parte di malformazioni più complesse, quali le facomatosi, l'acondroplasia, etc.; *b*) l'idrocefalia, in cui l'accrescimento abnorme del capo è dovuto a un aumento della massa e della pressione del liquido cefalorachidiano (fig. 9). Le cause sono molteplici (infezioni, cisti, tumori, alterazioni ossee, fattori genetici); c) l'idroanencefalia (v. sotto) è un'altra causa di macrocefalia (v. anche: IDROCEFALO).

Fig. 8. Quadro caratteristico di spina bifida occulta: la cute sovrastante la lamina vertebrale mancante presenta un anormale addensamento di peli. (*Osservazione N. O'Doherty*).

Fig. 9. Idrocefalia: accrescimento abnorme del capo dovuto ad aumento del liquido cefalorachidiano per alterata canalizzazione dell'acquedotto di Silvio o dei forami di uscita del IV ventricolo. (*Osservazione N. O'Doherty*).

2) La microcefalia è la riduzione della massa cerebrale (microencefalia) contenuta in una scatola cranica di volume ridotto (microcrania) per il mancato sviluppo dell'encefalo. Il ritardo mentale a essa associato può essere di vario grado e comporta, a volte, l'interessamento del s. n. con la presenza pressoché costante di crisi convulsive.

3) Le aplasie totali o circoscritte del cervelletto si accompagnano ad alterazioni di strutture fisiologicamente connesse, come le olive inferiori, il ponte e i peduncoli cerebellari. Esiste, inoltre, l'alterazione congenita del sistema corticopontocerebellare.

4) I nuclei dei nervi cranici possono essere assenti o atrofici: aplasie nucleari. I difetti possono essere uni- o bilaterali, limitati a un solo nervo cranico o estesi a più nervi, sempre ai nuclei motori. Il nervo più frequentemente colpito è l'oculomotore; seguono, i nervi VI, V e VII.

Anomalie delle fibre di connessione

Queste anomalie comprendono: *a*) l'assenza del corpo calloso, malformazione raramente isolata, che si accompagna costantemente ad assenza del *gyrus fornicatus*, spesso ad assenza del setto pellucido, qualche volta ad assenza della falce e a fusione degli emisferi frontali. In genere esiste un deficit mentale, ma la malformazione

Digitized by Google

Fig. 10. Idroanencefalia. *A sinistra*, cranio aumentato di volume. *A destra*, segno della lanterna cinese: la transilluminazione mette in evidenza la quasi completa assenza degli emisferi cerebrali. (*Osservazione N. O'Doherty*).

può anche essere casuale reperto pneumoencefalografico o autoptico in soggetti normali; *b*) l'assenza della *decussatio* delle vie piramidali; *c*) lo *status marmoratus* e le *placche di fibromielina*, quadri che consistono in una ipermielinizzazione irregolarmente diffusa al S.N.C. e particolarmente ai nuclei della base (nucleo caudato e *putamen*) e nella corteccia cerebrale.

Lesioni distruttive

Tra le lesioni distruttive ricordiamo:

1) l'idroanencefalia, in cui vi è una completa o quasi completa assenza degli emisferi cerebrali con meningi nella norma e cranio aumentato di volume per un eccesso di liquor non più assorbito (fig. 10). Il talamo, i gangli della base, i nervi cranici, inclusi i nervi ottici, e i plessi corioidei sono normali. L'aspetto alla nascita è quello di un'idrocefalia, ma le funzioni neurologiche sono normali (riflesso di Moro, di succhiamento, etc.);

2) la porencefalia: mancanza distrettuale di tessuto cerebrale in rapporto a un'errata o mancata migrazione neuronale (porencefalia di sviluppo), o in rapporto alla distruzione di tessuto già formato per fenomeni ischemici o traumatici (porencefalia acquisita). Le cavità, a localizzazione prevalente intorno alla scissura silviana o parasagittale, sono ripiene di liquor, a volte comunicanti con i ventricoli. Clinicamente le porencefalie possono essere asintomatiche o determinare crisi epilettiche e deficit neurologici multipli in rapporto alla loro localizzazione.

V. anche: MALFORMAZIONI.

Bibliografia

De Meyer W., *Classification of Cerebral Malformations*, in *Birth Defects*, 1971, 6.
Vinken P. J., Bruyn G. N., *Handbook of Clinical Neurology*, voll. 30, 31, 32, 1977-78, North-Holland, Amsterdam.

PAOLO BOCCASENA

NERVOSO TESSUTO

F. *tissu nerveux*. - I. *nervous tissue*. - T. *Nervengewebe*. - S. *tejido nervioso*.

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA E ISTOLOGIA

SOMMARIO

GENERALITÀ

Il tessuto nervoso è costituito da *neuroni*, elementi altamente specializzati per lo svolgimento della più tipica funzione del tessuto cui essi appartengono: la ricezione di stimoli di varia natura e la conduzione e trasmissione degli impulsi nervosi. Tale peculiare differenziazione si riflette nella forma e nell'organizzazione strutturale, assai caratteristiche, di questi elementi.

Il t. n., con i suoi neuroni, rappresenta la componente principale di un insieme di organi, tra loro intimamente collegati a costituire il sistema nervoso e della cui organizzazione fanno anche parte speciali elementi (le cellule della nevroglia) che svolgono funzioni classicamente riconosciute come trofiche e di sostegno nei confronti dei neuroni (v. NERVOSO SISTEMA; NEVROGLIA).

EVOLUZIONE CONCETTUALE DEL NEURONE E METODI DI INDAGINE

Nell'arco di un secolo il *neurone* è stato considerato dai ricercatori esclusivamente come un'*entità morfologica*. Questo tradizionale punto di vista ha prodotto, nel tempo, un accumulo di un'imponente massa di conoscenze sull'organizzazione strutturale del neurone. Il merito di queste acquisizioni di indole morfologica va ascritto all'impiego congiunto, sia di metodi istologici di colorazione elettivi, sia di mezzi di indagine strumentale

che, parallelamente al progressivo sviluppo tecnologico, sono divenuti sempre più sofisticati.

Per lo studio della morfologia del neurone in *microscopia ottica* sono stati impiegati diversi metodi di colorazione, alcuni dei quali, pur datando da molto tempo, sono stati oggi rivalutati e continuano a essere correntemente impiegati.

Vanno anzitutto ricordati i *metodi d'impregnazione argentica*, il primo dei quali fu quello del Golgi (1875), che consentì lo studio della cellula nervosa e dei suoi prolungamenti con estrema ricchezza di dettagli, talché, sulla scorta delle proprie osservazioni, il Golgi propose una particolare tipizzazione dei neuroni. La possibilità dell'osservazione dettagliata della morfologia neuronale ottenuta con la colorazione di Golgi, deriva dal fatto che, per ragioni tutt'ora non chiarite, il metodo riesce a identificare, in un determinato campione di tessuto, soltanto un numero assai limitato (5%) di neuroni che, contrastati in nero, fanno spicco sul rimanente ambito tessutale rimasto incolore (fig. 1). Il metodo del Golgi nella sua veste originale venne estesamente applicato da Ramón y Cajal a moltissime popolazioni neuronali dell'intero sistema nervoso.

Tra gli altri metodi di impregnazione argentica vanno menzionati: il cosiddetto *metodo fotografico all'argento ridotto di Cajal*, utilizzato per il rilievo delle neurofibrille; il *metodo di Bielschowsky*, al nitrato di argento ammoniacale; il *metodo di Rio Hortega*, al carbonato d'argento, e sue varianti, per la colorazione selettiva della nevroglia.

Tra le *tecniche non argentiche* classicamente impiegate in neuroistologia vanno inoltre ricordati il *metodo di Nissl*, che utilizza coloranti basici (blu di toluidina, tionina, pironina, blu di metilene) per la colorazione della sostanza cromofila; il *metodo di Weigert*, al bicromato potassico, per la colorazione delle fibre nervose; il *metodo di Marchi*, all'ac. osmico, per la colorazione delle guaine mieliniche; il *metodo di Ruffini*, al cloruro d'oro, per l'identificazione delle terminazioni nervose periferiche.

Va precisato che i metodi summenzionati possono essere utilizzati in associazione a *tecniche sperimentali* che hanno lo scopo di studiare le connessioni interneuroniche e che, quindi, si propongono di identificare l'origine di vie assoniche o la sede della loro terminazione. Tali tecniche si fondano, rispettivamente, sulle alterazioni dei corpi cellulari conseguenti a interruzione dei loro assoni o a distruzione dei loro terminali sinaptici (*degenerazione retrograda*), o sulle alterazioni delle porzioni distali degli assoni conseguenti a lesioni sperimentali dei corrispondenti pirenofori (*degenerazione anterograda*).

I metodi *retrogradi* sono stati impiegati con successo per delucidare l'origine delle divisioni motorie dei nervi cranici, la localizzazione di alcuni motoneuroni spinali i cui assoni si distribuiscono ai diversi gruppi muscolari e la modalità di distribuzione assonica di alcuni nuclei talamici alla corteccia cerebrale e al corpo striato.

Tra i metodi *anterogradi* è degna di menzione la *tecnica di Nauta* e quella, più recente, di *Glees*, che rappresenta una variante della prima.

Lo studio della morfologia del neurone ha ricevuto nuovo impulso dall'avvento della *microscopia elettronica*. Essa ha fornito dati di estremo interesse nella chiarificazione dettagliata dell'organizzazione strutturale del neurone e particolarmente degli equivalenti ultrastrutturali, sia della sua funzione di conduzione e trasmissione degli impulsi (membrana neuronale, neurotubuli, vescicole sinaptiche), sia della sua funzione endocrina (vescicole neurosecretorie), anche grazie all'impiego di tecniche complementari (ombreggiatura con metalli pesanti, tecnica del criodecapaggio, dispositivi microelettronici a diffrazione e a contrasto di fase) le quali hanno ulteriormente esteso le possibilità applicative di base dell'indagine micronelettronica.

Tuttavia, pur creando validi presupposti per la comprensione dei rapporti tra la sua struttura e le sue corrispondenti funzioni, la microscopia elettronica ha lasciato di fatto insoluto il quesito relativo al meccanismo e alle modalità con le quali un neurone è capace di svolgere la propria attività lavorativa.

L'avvento della moderna *tecnica istochimica* applicata alla microscopia ottica ed elettronica ha rappresentato indubbiamente il mezzo d'indagine più idoneo e più qualificato per rispondere a questo interrogativo; e sotto questo profilo, bisogna convenire che, grazie all'applicazione delle tecniche istochimiche, la neuroistologia ha progredito nell'ultimo ventennio molto più rapidamente che nei settanta anni precedenti e in maniera realmente rivoluzionaria. Infatti, la documentazione istochimica della capacità, da parte del neurone, di sintetizzare sostanze attive specifiche da cui dipende la sua funzione di trasmissione dell'impulso, o di sostanze che conferiscono al neurone stesso capacità endocrine, ha prodotto la convinzione che questo elemento deve essere odiernamente riguardato, non soltanto come un'entità morfologica, ma anche come un'*entità citochimica*. Questa nuova concezione, che integra quella morfologica classicamente nota, ha risolto l'artificiosa e rigida separazione tra la struttura e la funzione dell'elemento nervoso, sicché tra il neuromorfologo ed il neurofisiologo si va scoprendo oggi una sempre maggiore affinità nella finalità della ricerca neurobiologica e un univoco intento di concepire in senso morfofunzionale lo studio del neurone.

Utilizzando le moderne conoscenze sul flusso assonico anterogrado e retrogrado e sulla capacità del neurone di captare sostanze somministrate dall'esterno, sono state messe a punto particolari tecniche istochimiche. La *tecnica autoistoradiografica*, sfruttando il trasporto assonico prossimo-distale, permette di seguire la traversata intraneuronale di sostanze marcate con isotopi radioattivi (^{3}H); tale tecnica consente, quindi, di chiarire le sequenze ultrastrutturali del *turnover* di speciali sostanze metabolizzate dai neuroni e, pertanto, in ultima analisi, di identificare particolari categorie neuronali (neuroni noradrenergici, neuroni GABAergici, etc.). Un metodo istochimico fondato sull'esistenza del trasporto assonico retrogrado è quello che si giova dell'impiego della *perossidasi del rafano* (*horseradish peroxidase*), un enzima che possiede la capacità di viaggiare rapidamente lungo l'assone in senso inverso e di marcare quindi i pirenofori di origine di vie assoniche. Questo metodo è stato applicato, nel 1972, allo studio di grandi proiezioni assoniche di diversi distretti neuronali cerebrali (La Vail e La Vail) e costituisce oggi il fondamento delle recenti tecniche di immunocitochimica applicate al t. n. (*metodo PAP*).

È stato recentemente dimostrato (Bentivoglio e coll., 1978) che alcune sostanze fluorescenti (Evans blu, DAPI-Primulina) vengono trasportate in senso retrogrado per via assonica, e che l'impiego contemporaneo di due traccianti fluorescenti costituisce una tecnica valida per lo studio delle proiezioni collaterali di determinati territori neuronali.

Particolare interesse rivestono i metodi istochimici escogitati allo scopo di evidenziare, nel contesto del neurone, diversi *neurotrasmettitori chimici*, nonché gli *enzimi* implicati nel loro *turnover*, e infine i *neurormoni* la cui identificazione istochimica iotraneuronale è tuttora *in fieri*. I risultati ottenuti con l'impiego di queste tecniche hanno consentito di identificare nell'ambito del sistema nervoso diverse categorie di neuroni di cui è stato possibile mappare la precisa distribuzione nevrassiale o extranevrassiale, in rapporto al neurotrasmettitore o neurormone rivelato istochimicamente.

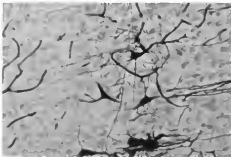



Fig. 1. Neuroni piramidali della corteccia cerebrale di ratto. Metodo di Golgi. (*Originale Tessitore*).

Digitized by Google

Tra queste tecniche istochimiche va ricordato, anzitutto, il *metodo di Falck e Hillarp* (1962) il quale rivela in modo specifico e selettivo la *presenza endoneuronale di neurotrasmettitori monoaminici* (catecolamine e serotonina) e si fonda sul principio secondo il quale le catecolamine primarie e secondarie e la serotonina neuronali, esposte ai vapori di formaldeide previamente umidificata a valori standard, vengono trasformate in composti rispettivamente isochinolinici e carbonilici intensamente fluorescenti. È possibile differenziare le catecolamine dalla serotonina all'esame microscopico, perché le prime esibiscono fluorescenza verde (col massimo di emissione a 480 mμ) e la seconda fluorescenza gialla (con massimo di emissione a 520-530 mμ). Di recente sono state proposte alcune modifiche all'originale metodo di Falck, quali, ad es., l'impiego dell'*ac. gliossilico* e del *Vibratome*, che semplificano e incrementano la sensibilità del metodo di base. Associando queste tecniche di istofluorescenza con procedimenti farmacologici di vario tipo, è stato possibile precisare, non soltanto gli aspetti morfoistochimici *statici* del neurone monoaminergico, ma anche quelli *dinamici*, attinenti cioè, sia al *tournover* neuronale delle monoamine da esso sintetizzate, sia all'influenza che su di esso possono esplicare determinati farmaci. Sotto questo profilo va precisato che essendo proporzionale l'intensità di fluorescenza, osservata al microscopio, alla quantità di amine presenti nel neurone, il metodo di Falck assume anche il valore di *mezzo di valutazione semiquantitativa dei tassi aminici endoneuronali*, sia in condizioni fisiologiche che in condizioni sperimentali varie. Un utilissimo ausilio complementare agli studi istochimici condotti con la tecnica di Falck e sue varianti offre la *tecnica microspettrofluorimetrica di Byorklund*, la quale consente la discriminazione endoneuronale selettiva tra dopamina e noradrenalina, che non si riesce ad ottenere con la semplice tecnica di Falck.

Tra le *tecniche istoenzimatiche* vanno menzionate la *tecnica di Glenner, Burtner e Brown* (1957), che rivela la presenza endoneuronale della monoaminossidasi (MAO), enzima notoriamente implicato nel catabolismo dei neurotrasmettitori monoaminici, e le tecniche che rivelano gli enzimi implicati nel *turnover* del neurotrasmettitore acetilcolina: la *tecnica di Burt* (1969) per l'enzima biosintetico colinoacetiltransferasi (ChAe) e la *tecnica di Koelle e Friedenwald* (1949) con le sue successive modifiche (Gerebtzoff, Karnovski, Martinez-Rodriguez) per l'enzima inattivante acetilcolinesterasi (AchE).

Una tecnica istochimica ormai considerata classica, la quale rivelò per la prima volta i due neuropeptidi ormonali (ossitocina e vasopressina) elaborati dai neuroni del sistema magnocellulare ipotalamico, è quella di *Gomori alla cromoematossilina-floxina*.

Non vi è dubbio, però, che i principali progressi tecnici conseguiti negli ultimi anni in neuroistochimica sono ascrivibili all'applicazione delle *tecniche immunoistochimiche*. L'isolamento in forma pura di molti neuropeptidi, la loro caratterizzazione chimica, la possibilità di sintetizzarli in laboratorio, sono state le premesse che hanno consentito l'allestimento di antisieri specifici utilizzati per la tecnica immunoistochimica odiernamente applicata sia alla microscopia ottica che a quella elettronica. Si è così raggiunto per la prima volta un traguardo di inestimabile valore in neuroistochimica, vale a dire l'*esatta identificazione strutturale ed ultrastrutturale di un gran numero di neuroni implicati nell'elaborazione di svariati neuropeptidi*.

La tecnica immunoistochimica è stata estesa, negli ultimi tempi, anche alla visualizzazione endoneuronale diretta degli enzimi implicati nel *turnover* dei neuromediatori adrenocolinergici. È il caso della *tecnica immunoistoenzimatica di Hattori* per la colinoacetiltransferasi; delle *tecniche immunoistoenzimatiche di Goldstein* per i quattro enzimi implicati nella biosintesi catecolaminica: tirosinaidrossilasi (TH), dopadecarbossilasi (DDC), dopaminabetaidrossilasi (DBH) e feniletanolaminometiltransferasi (PNMT); della *tecnica immunoistoenzimatica di Roberts e coll.* per la decarbossilasi dell'ac. glutammico (GAD), enzima implicato nella biosintesi del neuromediatore GABA.

Infine, del tutto recentemente, la metodologia neuroistochimica si è arricchita dei dati derivanti dall'impiego di una tecnica estremamente sofisticata: il *metodo della microdissezione di Palkowitz*, procedimento idoneo a rimuovere dall'encefalo limitatissimi territori nucleari; associando questa tecnica al *procedimento del microdosaggio radioisotopico*, provvisto di elevatissima sensibilità, si sono potute valutare piccolissime quantità (dell'ordine di 10-50 pg) di neuromediatori e di neurormoni contenuti in diverse formazioni nucleari isolate dall'encefalo di ratto. In tal maniera sono stati forniti ulteriori dati aggiuntivi che completano i reperti istochimici, immunoistochimici e immunoistoenzimatici summenzionati.

Sulla base di quanto esposto sull'evoluzione del concetto di neurone, vengono di seguito forniti i dati concernenti anzitutto l'organizzazione strutturale del neurone inteso come entità morfologica; successivamente verranno puntualizzate le acquisizioni più recenti riguardanti il neurone inteso come entità citochimica. Questi due aspetti, che riflettono la concezione tradizionale e moderna del neurone, vengono descritti separatamente più per esigenze di chiarezza espositiva che per reale intento discriminativo, dal momento che la concezione citochimica del neurone rappresenta sostanzialmente una integrazione di quella morfologica classica.

IL NEURONE COME ENTITÀ MORFOLOGICA

Dall'apprendimento delle caratteristiche morfologiche del neurone deriva la corretta interpretazione della sua funzione. Sotto questo profilo la trattazione viene quindi intenzionalmente sfrondata da quelle numerose nozioni eruditive che non hanno alcuna attinenza con le moderne esigenze dello studio neuroistologico; verranno al contrario esclusivamente puntualizzate quelle acquisizioni di indole morfologica che possono giovare alla comprensione del funzionamento del neurone.

Ogni neurone è costituito da un insieme di componenti che ne formano la struttura di base: il *corpo cellulare*, o *soma* o *pirenoforo*, e speciali *prolungamenti*, che si dipartono dal contorno del corpo cellulare portandosi a varia distanza da esso e sono distinti in: *dendriti* (in genere molti) e *neurite* o *assone* (unico per ogni neurone), che, lungo il suo decorso, rivestendosi di una serie di guaine (la *guaina mielinica*, presente solo nelle fibre mieliniche; il *nevrilemma* o *guaina di Schwann*), costituisce la *fibra nervosa*; con quest'ultima si conclude, dal punto di vista morfologico, il concetto di neurone (fig. 2).

Il neurone, sia a livello del pirenoforo che dei suoi prolungamenti, è delimitato, al disotto delle guaine sovraindicate, dalla membrana plasmatica o *plasmalemma* (che, in corrispondenza dell'assone, prende il nome di *assolemma*).

A fronte della *teoria reticolare* sostenuta tenacemente da Golgi, il Cajal, propugnava la sua *teoria del neurone*, convalidata inconfutabilmente dalle osservazioni micronelettroniche degli anni '50, affermando che i neuroni *rappresentano le unità morfofunzionali fondamentali del t. n.*, anatomicamente indipendenti dal punto di vista morfologico, non in rapporto di continuità tra loro ma collegati attraverso dispositivi di giunzione che si stabiliscono esclusivamente per contiguità.

Il concetto racchiuso nella dottrina del neurone è stato integrato da Cajal con la formulazione della *legge della polarizzazione dinamica*, secondo la quale l'impulso decorre, in ogni neurone, in un senso ben definito: cellulipeto, cioè verso il pirenoforo, nei dendriti; cellulifugo, cioè verso la periferia, nel neurite.

Numero e grandezza dei neuroni

I neuroni si considerano come *elementi perenni*, secondo la qualifica di Bizzozero, per cui si differenziano in epoca molto precoce dello sviluppo embrionale, ma altrettanto precocemente spengono il loro ritmo mitotico in modo che il loro numero rimane costante nei vari organismi. Il neurone, però, supplisce a questa carenza mitotica adeguando proporzionalmente le sue dimensioni all'esten-

Digitized by Google

sione del territorio di innervazione, cioè alla mole somatica (legge di Levi), in ciò contravvenendo al corollario della legge delle grandezze cellulari costanti di Driesch.

In genere, la grandezza del neurone è superiore a quella delle altre cellule, ma il suo valore dimensionale oscilla entro limiti abbastanza ampi (fra i 4 μm dei granuli cerebellari e i 150 μm dei motoneuroni spinali).

Forma dei neuroni

La forma dei neuroni è notevolmente variabile e può essere relativa ai particolari aspetti del pirenoforo e alla disposizione della loro ramificazione dendritica, che talora occupa spazi ben definiti (campi dendritici) (fig. 3); questi fattori conferiscono talvolta ad alcuni neuroni un aspetto inconfondibile: è il caso, ad es., delle *cellule piramidali* della corteccia cerebrale, con pirenoforo a forma piramidale e con dendriti basali e apicali che occupano uno spazio pressoché emisferico; così, le *cellule di Purkinje* della corteccia cerebellare, con pirenoforo piriforme od ovoidale, con uno o più dendriti primari che si distaccano dal polo del soma rivolto verso la superficie della corteccia cerebellare e, dopo breve decorso, si ramificano in una fitta arborizzazione a ventaglio o a spalliera; così, le *cellule mitrali* del bulbo olfattivo, dal cui pirenoforo a forma di mitra vescovile si dipartono uno o due dendriti che si risolvono in una ramificazione fioccosa con estremità incurvate; così, le *cellule stellate* delle corna anteriori del midollo spinale e le *cellule sferiche* dei gangli sensitivi cerebrospinali.

Classificazione

La tipizzazione dei neuroni può essere attuata in ossequio a criteri di ordine sia morfologico che funzionale.

a) In base alle modalità delle ramificazioni dei prolungamenti e al loro numero, si distinguono i seguenti.

Neuroni unipolari, forniti di un solo tipo di prolungamento; sono i neuroni embrionali e, nell'adulto, i neuroni sensitivi primari olfattivi e visivi.

Neuroni bipolari, forniti di entrambi i tipi di prolungamenti: un neurite e un solo dendrite che si originano ai poli opposti del pirenoforo; sono perciò meglio detti neuroni oppositopolari, e si ritrovano nella retina e nei gangli di Corti e di Scarpa dell'orecchio interno.

Neuroni pseudounipolari, che sembrano forniti di un solo tipo di prolungamento: sono i neuroni dei gangli cerebrospinali, i quali, in realtà, nel corso dello sviluppo embrionale, sono bipolari o, meglio, oppositopolari. Per accrescimento eccentrico del pirenoforo si determina la confluenza della porzione prossimale dei due prolungamenti in un tratto iniziale comune il quale, poi, dopo breve decorso, si divide a T (fig. 4).

Neuroni multipolari, forniti dei due tipi di prolungamenti: il neurite e molti dendriti; sono i neuroni di più frequente riscontro.

b) In base alla lunghezza dell'assone si distinguono i seguenti.

Neuroni del 1° tipo di Golgi, con neurite lungo anche molte decine di centimetri, il quale mantiene la propria individualità a notevole distanza dal pirenoforo, pur emettendo collaterali.

Neuroni del 2° tipo di Golgi, con neurite corto, che, a breve distanza dalla sua emergenza, si risolve in ramificazioni complesse perdendo la propria individualità.

c) In base alla loro situazione topografica si distinguono i seguenti.

Neuroni intranevrassiali, situati nel contesto dell'asse cerebrospinale.

Neuroni extranevrassiali, situati al di fuori del nevrasse (ad es., cellule gangliari, neuroni sensitivi primari, etc.).

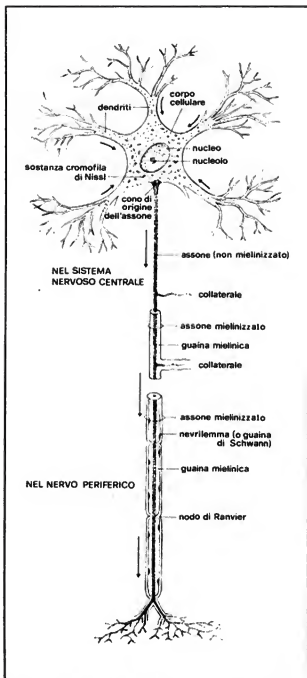



Fig. 2. Rappresentazione schematica dei componenti di un neurone. Le frecce indicano la direzione dell'impulso.

d) In base alla loro funzione si distinguono i seguenti.

Neuroni afferenti o sensitivi, preposti alla ricezione di stimoli di senso e rappresentati dalle cellule nervose dei gangli cerebrospinali e dalle cellule sensitive primarie olfattive e visive.

Neuroni efferenti o motori, preposti all'emanazione degli impulsi di moto a strutture contrattili o ghiandolari e rappresentati, ad es., dai motoneuroni spinali, dai neuroni motori della corteccia cerebrale, dalle cellule cerebellari del Purkinje, etc.

Neuroni intercalari o internunciali o di associazione, interposti fra i neuroni sensitivi e i neuroni motori.

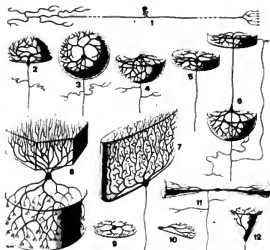



Fig. 3. Ricostruzione schematica stereografica della morfologia di alcuni tipi di neuroni. 1) Neurone pseudounipolare gangliare; 2) neurone bipolare; 3), 4) e 5) neuroni stellati; 6) neurone piramidale della corteccia cerebrale; 7) neurone di Purkinje della corteccia cerebellare; 8) neurone del 2° tipo di Golgi del cervelletto; 9) e 10) cellule amacrine prive di assone; 11) neurone stellato; 12) cellula mitrale del bulbo olfattivo. (*Da Gray*).

Struttura e ultrastruttura dei componenti del neurone

La membrana del neurone

Dal *punto di vista morfologico* costituisce lo strato limite periferico che circonda in modo continuo il pirenoforo e i suoi prolungamenti. Nei punti del contorno neuronale in corrispondenza dei quali si istituiscono i caratteristici dispositivi di giunzione interneuronali (sinapsi), la membrana neuronale presenta differenziazioni ultrastrutturali particolari (v. SINAPSI).

Dal *punto di vista funzionale* essa deve essere oggi considerata sostanzialmente come la struttura implicata nella conduzione intraneuronale e nella trasmissione dell'impulso nervoso.

Analogamente al plasmalemma delle altre cellule, la membrana neuronale ha una composizione fondamentalmente lipoproteica: secondo la visione classica, uno strato bimolecolare lipidico interno separa due strati proteici superficiali che costituiscono i due versanti, endoneuronale ed extraneuronale, della membrana stessa. Questo modello di organizzazione molecolare rende ragione dell'aspetto trilaminare al microscopio elettronico ed è comune a tutti i plasmalemmi. Esso propone, però, una disposizione statica delle proteine di membrana, alcune delle quali, viceversa, in base a recenti verifiche sperimentali, si trovano immerse a tutto spessore o parzialmente nel doppio strato lipidico, occupandovi una posizione potenzialmente mutevole (ipotesi del *mosaico fluido* di Singer e Nicolson).

La recente applicazione della tecnica del criodecapaggio allo studio della membrana neuronale ha consentito la separazione degli strati della membrana e quindi l'esposizione di tali proteine *iceberg* a una osservazione microelettronica più approfondita. Sulla base dei dati ottenuti si è desunto che le proteine intrinseche costituiscono la chiave di volta per la comprensione del funzionamento della membrana neuronale; vi si distinguono: *proteine pompa, proteine canali, proteine recettori, proteine enzimatiche* e *proteine di struttura.* Queste classi proteiche

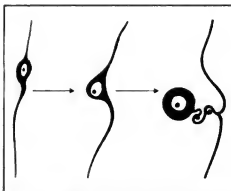



Fig. 4. Schema dell'evoluzione formativa di un neurone pseudounipolare di un ganglio cerebrospinale. (*Da Preto Parvis, modificata e ridisegnata*).

non si escludono vicendevolmente: una proteina recettore, ad es., può fungere contemporaneamente da proteina canale. Le proteine intrinseche della membrana neuronale non sono distribuite uniformemente sul contorno della cellula, né sono presenti nella stessa quantità in ogni neurone.

Alle *proteine pompa* e alle *proteine canali* si dà oggi il massimo rilievo: pertanto per esse viene fatta qualche puntualizzazione suppletiva.

Le *proteine* di membrana che fungono da *pompa* funzionano incessantemente per trasferire ioni attraverso i versanti della membrana neuronale in senso bidirezionale, allo scopo di mantenere uno squilibrio ionico adeguato, per cui in condizioni di

Digitized by Google

riposo funzionale la proteina pompa espelle verso l'esterno gli ioni sodio in cambio di ioni potassio. Ne risulta che il neuroplasma del neurone è 10 volte più ricco di ioni potassio di quanto non sia l'ambiente extraneuronale. Tale squilibrio ionico è responsabile del cosiddetto *potenziale di riposo* del neurone (— 70 mV).

Le *proteine* di membrana che fungono da *canali* si comportano come vie selettive di membrana attraverso le quali fluiscono specifici ioni. Le proteine canali dislocate nel contesto della membrana assonica (assolemma), possono aprirsi e chiudersi in risposta a differenze di potenziale che si instaurano attraverso la membrana neuronale: si parla, in questo caso, di *meccanismo di porta a potenziale*. Tali proteine sono responsabili della propagazione intraneuronale dell'impulso. Allorché dalla porzione iniziale dell'assone parte un impulso, diminuisce la differenza di potenziale attraverso l'assolemma. Questa modificazione del potenziale di membrana attiva l'apertura dei canali del sodio,che fluisce all'interno dell'assone; ciò modifica il potenziale interno dell'assolemma da negativo a positivo; subito dopo, mentre i canali del sodio si chiudono, si aprono i canali del potassio, che, fluendo all'esterno, riporta il potenziale intrassonico al valore negativo di riposo di — 70 mV. Questa differenza di potenziale alternativamente positiva e negativa, che condiziona in successione ritmica l'apertura e la chiusura dei due tipi di proteine canali, costituisce il cosiddetto *potenziale d'azione*, ed è responsabile della propagazione intrassonica dell'impulso nervoso.

Nelle proteine canali affondate nella membrana postsinaptica si instaura, invece, un meccanismo di *porta chimica* la cui apertura e chiusura è pilotata, non da differenze di potenziale, ma dai *vari neurotrasmettitori*. Tali proteine canali della membrana postsinaptica sono responsabili quindi della trasmissione interneuronica dell'impulso nervoso.

Il corpo cellulare o pirenoforo

Rappresenta il componente centrale del neurone e contiene il nucleo e il citoplasma che lo circonda (*pericaryon*, o, in più spinta italianizzazione, *pericarion*).

Il *nucleo*, di aspetto vescicoloso, voluminoso e di forma sferica, è situato al centro del pirenoforo ed è provvisto quasi sempre di rilevante nucleolo fortemente basofilo in quanto sede di sintesi ribonucleoproteica assai spiccata. Nel nucleo di alcune cellule nervose (ratto) è stata visualizzata per la prima volta la presenza di una particolare struttura cromocentrica: la cosiddetta *cromatina sessuale* che rappresenta uno dei due cromosomi sessuali del corredo diploide del cariotipo femminile precocemente picnotizzato.

Il pericarion costituisce il citoplasma (*neuroplasma*) del pirenoforo e si estende anche nei prolungamenti dendritici e assonico; a parte i comuni organuli, contiene una serie di dispositivi membranosi che, alla luce della microscopia ottica ed elettronica, per la loro configurazione, per il loro sviluppo e per il loro significato funzionale, conferiscono al neurone una connotazione assai caratteristica; essi sono: la *sostanza tigroide*, l'*apparato del Golgi*, i *lisosomi*, le *neurofibrille*, i *pigmenti* (fig. 5).

a) La *sostanza tigroide* o *cromofila*. Il termine *tigroide*, peraltro invalso nell'uso comune, non traduce esattamente la reale configurazione di questa struttura, visualizzata, in microscopia ottica da Nissl, con l'impiego dei coloranti basici della serie tiazinica. La sostanza di Nissl appare, infatti, come un materiale concretizzato in forma di *zolle* o, talora, di *granuli* (corpi di Nissl) intensamente colorati, distribuito nel contesto del pirenoforo, nella parte prossimale dei dendriti e mancante nel neurite (fig. 6). Il fatto che la sostanza di Nissl mostri un caratteristico assorbimento dell'U.V. a 2600 Å e che il trattamento con ribonucleasi determini la scomparsa della sua basofilia (reazione di Brachet positiva), è indice del contenuto in essa di cospicue quantità di ac. ribonucleico. La microscopia elettronica conferma che l'equivalente micronelettronico di tale struttura è rappresentato dall'*ergastoplasma*, organizzato in un fitto appaiarsi di cisterne, vescicole e tubuli; la presenza di un ergastoplasma così estesamente sviluppato lascia presumere che il neuroplasma sia sede di un'intensa sintesi proteica che si svolge nei confronti, sia delle *proteine di struttura* (per esigenza del neurone di incrementare la propria massa attraverso l'edificazione e il rinnovo di strutture nervose, data la sua carenza mitotica), sia di *proteine specifiche* (neurotrasmettitori e neurormoni), sia di *proteine enzimatiche* (di membrana o neuroplasmatiche).

b) L'*apparato del Golgi* costituisce un dispositivo estesamente sviluppato nel neuroplasma del pirenoforo, la cui prima visualizzazione a opera del Golgi appartiene alle conquiste pionieristiche della neuroistologia classica. La sua scoperta suscitò controversie e polemiche circa la sua reale esistenza: infatti esso era ritenuto da molti l'espressione di un artefatto di tecnica. L'avvento della microscopia elettronica ha reso giustizia agli studi del Golgi e al suo «apparato reticolare interno», rilevando che esso è costituito da una serie di complicati dispositivi ultrastrutturali: sacculi impacchettati a sede paranucleare e un insieme di macrovescicole secretorie e di microvescicole *transfer* di apposizione, provenienti per gemmazione dagli estremi canalicolari del reticolo endoplasmico rugoso. Si parla quindi oggi, più opportunamente, di «complesso del Golgi». V. CELLULA.

Fig. 5. Schema dell'ultrastruttura dei componenti del pericarion. (*Da Poirier e Chevreau, modificata e ridisegnata*).

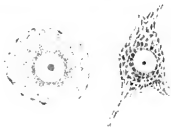



Fig. 6. Aspetti della sostanza tigroide nel pirenoforo di alcuni neuroni visualizzati col metodo di Nissl: *a sinistra*, aspetto polverulento; *a destra*, aspetto a zolla. (*Da Kopfsch*).

Digitized by Google

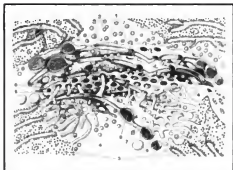
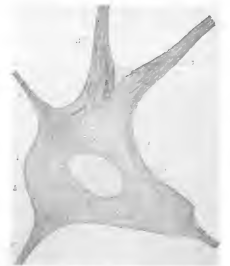



Fig. 7. Raffigurazione schematica tridimensionale dell'aspetto al microscopio elettronico del *GERL complex*. 1) Sacculi golgiani; 2) microvescicole transfer ergastoplasmatiche; 3) ribosomi ergastoplasmatici; 4) e 5) espansioni digitiformi ergastoplasmatiche che si affondano nelle porosità delle cisterne golgiane (6); 7) e 8) cisterne periferiche golgiane e loro materiale di accumulo; 9) macrovescicole secretorie. (*Da Krstic, modificata*).

e) I *lisosomi* (v.) hanno grande rilevanza nel neuroplasma, soprattutto in relazione all'attività funzionale del neurone, correlata alla secrezione di ormoni proteici. Osservazioni istochimiche hanno, infatti, chiaramente dimostrato che l'attività di alcuni enzimi lisosomali (fosfatasi acida e acetilglicosaminidasi) si incrementa parallelamente all'esaltazione dell'attività incretiva di alcuni neuroni neurosecernenti provocata con vari mezzi (assetamento, somministrazione di serotonina, trattamento con farmaci attivanti la trasmissione adrenocolinergica) e, al contrario, declina in situazioni opposte (trattamento con clorpromazina o con farmaci bloccanti la mediazione adrenocolinergica, reidratazione). È lecito, pertanto, pensare che allorché le attività sintetiche del neurone sono esaltate, gli enzimi idrolitici lisosomali si attivano per demolire materiali paraplasmatici; attraverso questo processo vengono forniti alla cellula substrati semplici che essa utilizza per le sue sintesi (Pasqualino e Tessitore, 1968). A tal proposito, negli ultimi tempi, sulla scorta di alcune ulteriori verifiche sperimentali, si è ritenuto che nell'ambito del neuroplasma del pirenoforo la funzione di regolazione di queste attività sintetiche da parte dei lisosomi sia intimamente condivisa anche da altri organuli, quali il complesso del Golgi e il reticolo endoplasmico. È stato pertanto coniato un termine che vuole esprimere la collaborazione funzionale tra questi tre organuli nel regolare l'andamento delle attività di elaborazione specifica da parte della cellula nervosa: il cosiddetto *GERL complex* (*Golgi, Endoplasmic Reticulum, Lisosomes*) (fig. 7).

d) Le *neurofibrille* sono strutture filamentose che dal pericarion, ove si dispongono in intrecci complicati, si estendono ai dendriti e all'assone, ove assumono un decorso più regolare. Si evidenziano in microscopia ottica con i metodi di impregnazione argentica di Cajal (metodi neurofibrillari) e sono state ritenute per lungo tempo ed erroneamente l'alloplasma specifico dell'elemento nervoso, implicato nei fenomeni della conduzione dell'impulso. La microscopia elettronica ha rivelato nel neuroplasma del pirenoforo, dei dendriti e dell'assone la presenza di unità filamentose, i *neurotubuli* e i *neurofilamenti*; essi possono essere considerati gli equivalenti submicroscopici della neurofibrilla, la quale deve ritenersi il prodotto della conglutinazione di tali substrutture filamentose a opera dei fissativi. Il rapporto reciproco delle due componenti filamentose varia col tipo di neurone e di prolungamento cellulare considerato; in genere i dendriti sono provvisti di un maggior numero di neurotubuli rispetto all'assone (fig. 8). I *neurotubuli* sono ultrastrutture filamentose cave di 200-250 Å di diametro, il cui contesto risulta meno elettrondenso della loro parete, spessa ca. 50 Å; sono costituiti da due tipi di proteine: *tubulina A* e *tubulina B*, del p. m. di ca. 55.000 ciascuna, associate tra loro molecola a molecola in modo da costituire dei dimeri di p. m. di ca. 115.000. I *neurofilamenti* sono ultrastrutture filamentose di 80-100 Å di diametro, costituite da una proteina, la *filarina*, chimicamente e immunologicamente diversa dalle tubuline dei neurotubuli.

e) I *granuli di pigmento di vario tipo*, sono costituenti caratteristici, presenti nel neuroplasma di alcuni neuroni encefalici: così, la *melanina* è un pigmento nero che si trova in abbondanza nelle cellule della *substantia nigra* del mesencefalo e nel *locus coeruleus*; la *lipofuscina* è un pigmento giallo che si accumula progressivamente in quasi tutte le cellule nervose e raggiunge il suo massimo in epoca senile.

Dendriti o prolungamenti protoplasmatici

Sono deputati *alla conduzione cellulipeta*, cioè verso il pirenoforo, degli impulsi afferenti; costituiscono la maggior parte della superficie totale del neurone e rappresentano un'emanazione del neuroplasma del pirenoforo, di cui ripetono la fine struttura: contengono, pertanto, la sostanza di Nissl, cioè componenti del reticolo endoplasmico granulare, neurotubuli e neurofilamenti. I dendriti sono ampiamente variabili per numero: in alcuni casi nascono in gran numero e uniformemente da tutto il contorno del pirenoforo; in altri casi, in numero limitato e da punti ben precisi del contorno del soma (dendriti dei neuroni della corteccia cerebrale e delle cellule del Purkinje). Tozzi alla loro emergenza, si assottigliano man mano che si allontanano dal pirenoforo, ramificandosi dicotomicamente a breve distanza da esso ed esaurendosi, in genere, dopo breve decorso.

Su tutta la loro superficie sono presenti in gran quantità piccole prominenze, dette *spine*, in corrispondenza delle quali, come risulta dalle acquisizioni micronelettroniche, si istituiscono contatti sinaptici di tipo assodendritico con altri neuroni (fig. 9).

Fig. 8. Motoneurone spinale di coniglio: aspetto delle neurofibrille in microscopia ottica. Metodo di Donaggio. 1) Nucleo; 2) assone; 3, 3', 3'', 3''') dendriti; 4 e 4') neurofibrille del neuroplasma centrale; 5) neurofibrille del neuroplasma periferico. (*Da Pensa*).

Digitized by Google

Neurite o assone o cilindrasse

Costituisce il prolungamento nervoso del neurone implicato nella *conduzione cellulifuga* dell'impulso, che si svolge dal pirenoforo verso i suoi terminali. Unico per ogni neurone, si origina dal pirenoforo con una breve sporgenza, il *cono di emergenza*, e nel suo decorso emette brevi collaterali di tipo monopodico; a grande distanza dal pirenoforo, in corrispondenza della sua terminazione, si esaurisce in una serie di ramificazioni sottili: i *terminali assonici*, o *telodendri*. La microscopia elettronica rivela che il neurite è avvolto da un plasmalemma trilaminare (*assolemma*), continuazione di quello che riveste il pirenoforo, e da neuroplasma (*assoplasma*), nel quale sono presenti esclusivamente fasci di neurofilamenti e neurotubuli a decorso parallelo e rari mitocondri; mancano componenti del reticolo endoplasmico granulare e si rinviene solo qualche elemento canalicolare del reticolo endoplasmico liscio.

In base a numerosi dati desunti da indagini di vario tipo è stato dimostrato che l'assoplasma è sede di un *flusso ininterrotto* di sostanze e di strutture membranose che dal corpo cellulare scorrono lungo l'assone fino ai terminali.

Le ragioni dell'esistenza del *trasporto assonico* di tali materiali, fenomeno scoperto più di trent'anni fa da A. Weiss e coll. nell'Università di Chicago, risiedono soprattutto nelle esigenze funzionali, tutt'affatto particolari, dei neuroni, i quali, in quanto elementi perenni, debbono provvedere continuamente al rinnovo dei propri componenti strutturali tramite la sintesi di proteine di struttura a funzione plastica. Il neurone elabora altresì proteine specifiche, quali i neurormoni e i neurotrasmettitori. La sede di produzione di tali materiali proteici non può essere rappresentata dal neurite, il cui assoplasma è privo dell'apparato ribosomico per la sintesi proteica, ma dev'essere rappresentata dal neuroplasma del pirenoforo o da quello dei dendriti provvisto di *GERL complex*, implicato, come detto, nell'attività di sintesi di tali materiali. Da questa sede di sintesi essi debbono essere smistati anche a grande distanza nell'interno del neurone, e l'assoplasma rappresenta al riguardo *un'arteria che smaltisce l'intenso traffico molecolare tra il pirenofora, o i dendriti, e i terminali nervosi*. L'impiego della tecnica degli isotopi radioattivi ha dimostrato l'esistenza di *due tipi di flusso*, che si compiono con diversa velocità. Il primo, il *trasporto lento*, si compie alla velocità di 1-3 mm al giorno e consiste io un *flusso unidirezionale* massivo di assoplasma: un flusso «base», cioè veicolante essenzialmente strutture membranose per la crescita e la rigenerazione dei componenti neuronali; il secondo, il *trasporto rapido*, si compie alla velocità di 100-500 mm al giorno, è bidirezionale (andata e ritorno) e concerne il trasporto di materiali più specializzati, quali proteine enzimatiche, neurotrasmettitori e neurormoni.

Si discute sulla modalità con cui il flusso assonico si realizza: I neurotubuli ne sono ritenuti i maggiori responsabili; in proposito sulla base di risultanze sperimentali essi risultano preposti al trasporto rapido di neuromediatori che, sintetizzati a livello del pirenoforo, vengono trasferiti sino alle regioni sinaptiche (Schmitt, 1966). Alcuni dati farmacologici comprovano questa affermazione; la colchicina e la vinblastina, noti inibitori mitotici per il loro effetto depolimerizzante sulle proteine fusoriali, applicate localmente lungo gli assoni, inibiscono il trasporto veloce dei neurotrasmettitori che si accumulano prossimalmente al puoto in cui sono state applicate le sostanze; ciò dimostra che i *neurotubuli*, le cui tubuline vengono disassemblate dalle sostanze in parola, rappresentano le *microvie di scorrimento veloce intrassonico dei neuromediatori* dal pirenoforo ai terminali nervosi.

È anche possibile che la forza motrice del flusso assoplasmatico sia costituita da sottili filamenti che la microscopia elettronica ha dimostrato presenti nell'assoplasma di molti elementi nervosi; tali strutture filamentose hanno un diametro di 50-60 Å e sono di probabile natura actomiosinica.

Come già detto, il fenomeno del trasporto assonico anterogrado e retrogrado può essere sfruttato, nella metodologia istochimica, allo scopo di identificare neuroni, o vie assoniche, tramite, rispettivamente, l'autoistoradiografia o l'impiego della perossidasi, o di altre sostanze fluorescenti.

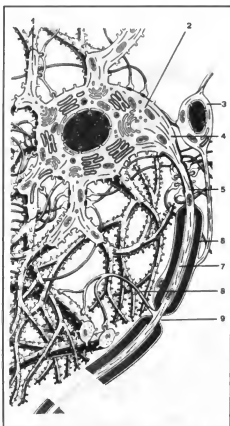



Fig. 9. Rappresentazione schematica tridimensionale dell'ultrastruttura del neurone; in particolare evidenza le spine dendritiche. 1) Dendrite; 2) pericarion; 3) oligodendrocita; 4) cono di emergenza dell'assone; 5) tratto iniziale dell'assone; 6) guaina mielinica; 7) assone; 8) ramo collaterale; 9) nodo di Ranvier. (*Da Gray, modificata*).

Fibra nervosa

Nel suo tratto iniziale, il neurite è rivestito dal solo assolemma (cilindrasse nudo); nel suo ulteriore decorso, viceversa, viene avvolto da una serie di involucri particolari, diventando, allora, una *fibra nervosa*, la quale, dunque, rappresenta il *prolungamento del neurite rivestito di una o più guaine*; pertanto, essa costituisce un'*unità pluritessutale*.

Nelle fibre del sistema nervoso periferico il prolungamento assonico è avvolto da un involucro: il *nevrilemma* o *guaina di Schwann*, costituito da speciali cellule, di na-

Digitized by Google

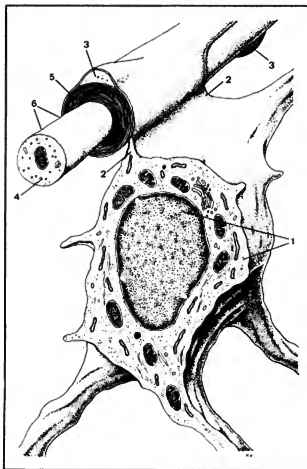



Fig. 10. Schema tridimensionale elettronmicroscopico della mielinogenesi di un oligodendrocita. 1) Oligodendrocita; 2) sue propaggini; 3) protuberanze della guaina mielinica; 4) assone; 5) lamelle mieliniche; 6) assolemma. (*Da Krstic, modificata*).

tura gliale, disposte in sequenza lungo l'assone sino alla sua terminazione: le *cellule di Schwann*.

Nelle fibre del S.N.C. il prolungamento assonico è avvolto da un involucro di particolari cellule, anch'esse di natura gliale: gli *oligodendrociti* (fig. 10).

Questi due tipi di cellule gliali possono formare, nella maggior parte delle fibre nervose centrali o periferiche, e a ridosso dell'assone, un primo involucro di variabile spessore: la *guaina mielinica*. La microscopia elettronica ha dimostrato che il meccanismo di formazione della guaina mielinica (*mielinogenesi*) è sostanzialmente analogo per i due tipi di cellule gliali, anche se riesce meno comprensibile il processo mielinogenetico svolto dagli oligodendrociti nelle fibre nervose centrali, rispetto a quello compiuto dalle cellule di Schwann nelle fibre nervose periferiche.

Fondamentalmente, la guaina mielinica si costituisce per un processo di avvolgimento a spirale sull'assone da parte del plasmalemma e del citoplasma dell'elemento gliale; dal numero degli avvolgimenti (fino a 50) dipende lo spessore della guaina mielinica. Nei dettagli viene riferita la mielinogenesi della cellula di Schwann, quale risulta dalle acquisizioni microneleltroniche (fig. 11). Le cellule di Schwann, disposte, inizialmente, in fila lungo il decorso degli assoni cui sono destinati, posseggono, in questa prima fase, citoplasma ricco di ergastoplasma e di componenti golgiani; in un primo tempo, l'assone viene accolto in una depressione della superficie della cellula di Schwann, mentre le due digitazioni plasmalemmatiche che si istituiscono per l'introflessione dell'assone, si affrontano e, successivamente, si fondono costituendo il *mesoassone interno*. A questo punto, la cellula di Schwann ruota attorno all'asse del neurite producendo nuovo citoplasma e nuova membrana plasmatica. Si forma, così, un primo lembo, che comincia a spiralizzarsi attorno all'assone; a ogni giro, la cellula di Schwann fornisce nuovo materiale citoplasmatico e plasmalemmatico, che forma lamelle mieliniche concentricamente disposte attorno all'assone. Quando la guaina mielinica è completata, la doppia membrana plasmalemmatica si divarica e avvolge il citoplasma residuo della cellula di Schwann costituendo il *mesoassone esterno*; la cellula di Schwann assume ora l'aspetto di una cellula in fase di riposo funzionale: scompaiono le cisterne ergastoplasmatiche e i sacculi golgiani.

Se il processo di mielinogenesi da parte dell'elemento gliale inizia e si completa, si costituisce una guaina mielinica ben rappresentata, e quindi una *fibra mielinica;* in tal caso, a livello delle fibre nervose periferiche residua un sottile velo citoplasmatico e un nucleo prominente della cellula di Schwann: il nevrilemma sarà, in questo caso, molto sottile.

Se il processo della mielinogenesi, da parte dell'elemento gliale, non inizia, o si arresta alle prime fasi, la guaina mielinica non si formerà o sarà scarsamente rappresentata: in tal caso, la fibra sarà *amielinica* o *con scarsa mielina*; pertanto, nelle fibre nervose periferiche la cellula di Schwann manterrà il suo normale volume citoplasmatico, abbracciando soltanto l'assone o, in genere, più assoni, a cui fornisce soltanto la guaina di Schwann o, tutt'al più, una sorta d'involucro isolante con un breve mesoassone (fig. 12). Da ciò si comprende che nelle fibre nervose periferiche la guaina di Schwann e la guaina mielinica sono in realtà un'unica struttura formata dalle cellule di Schwann, così come il costituirsi di una fibra mielinica dipende dalla capacità della cellula di Schwann a mielinizzare.

Chimicamente, la guaina mielinica risulta costituita da proteine (40%) e lipidi complessi (60%), questi ultimi composti prevalentemente da: colesterolo, cerebrosidi, fosfolipidi.

Al microscopio elettronico la guaina mielinica presenta un netto periodismo di 160-180 Å con l'alternarsi di bande chiare e scure; a metà circa della banda chiara si osserva una sottile linea scura. Le linee scure, di varia densità, corrispondono a molecole proteiche, mentre lo spazio chiaro interposto è occupato dai costituenti lipidici (fig. 13).

La guaina mielinica, nelle fibre che ne sono provviste, costituisce, lungo il decorso dell'assone, un manicotto che non ha spessore omogeneo, ma che risulta periodicamente interrotto da brevi spaziature di 500-600 Å di lunghezza (fig. 14): sono gli *strozzamenti anulari, o nodi di Ranvier,* in corrispondenza dei quali, come ha dimostrato la microscopia elettronica, l'assone non rimane nudo, ma ricoperto parzialmente da espansioni delle cellule di Schwann dei due segmenti internodali adiacenti e dalla lamina basale. Con il loro andamento sequenziale, i nodi di Ranvier suddividono la guaina mielinica in tanti segmenti internodali, a ognuno dei quali, nelle fibre mieliniche periferiche, corrisponde una singola cellula di Schwann che forma quel determinato segmento mielinico; nelle fibre nervose mieliniche centrali un singolo oligodendrocita fornisce la guaina mielinica a più fibre vicine tramite prolungamenti e gettoni protoplasmatici. Nelle fibre nervose periferiche, e solamente in esse, la guaina mielinica sembra interrotta da fessure ad andamento imbutiforme: le *incisure di Schmidt-Lanterman*. In realtà, non si tratta di interruzioni, ma, come ha dimostrato la microscopia elettronica, di zone in cui le lamelle di mielina sono separate l'una dall'altra da brevi spazi occupati dal citoplasma della cellula di Schwann in continuazione con quello che forma il nevrilemma.

Al di sopra del complesso guaina di Schwann-guaina mielinica si stratifica una sorta di membrana basale che passa a ponte al di sopra dei nodi di Ranvier e che è costituita da uno strato interno di materiali mucopolisaccaridici (lamina basale) e da uno strato esterno formato da fibre reticolari (*guaina di Key-Retzius*).

Dalla riunione di più fibre nervose periferiche mieliniche e amieliniche si origina un *nervo periferico* o *tronco nervoso* (v. NERVO).

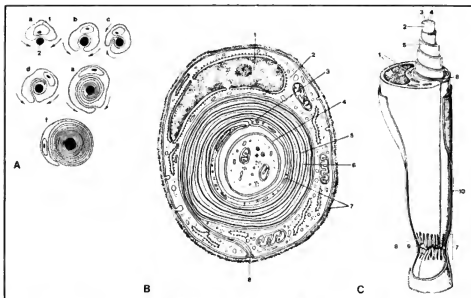



Fig. 11. Fibra nervosa mielinica. *A*) Schema della mielinogenesi di una cellula di Schwann nei suoi vari stadi evolutivi (a-f). 1) Cellula di Schwann; 2) assone: le frecce indicano la direzione delle spiralizzazioni dei lembi citoplasmatici della cellula di Schwann. *B*) Schema dell'ultrastruttura (sezione trasversa). 1) Nucleo della cellula di Schwann; 2) citoplasma della cellula di Schwann; 3) mesoassone interno; 4) membrana dell'assone (con i suoi foglietti); 5) linea densa periodica; 6) linea intraperiodica; 7) membrana della cellula di Schwann (con i suoi foglietti); 8) mesoassone esterno. *C*) Schema tridimensionale. 1) Cellula di Schwann; 2) assone; 3) neurotubuli; 4) neurofilamenti; 5) lamelle mieliniche; 6) mesoassone; 7) nodo di Ranvier; 8) espansioni digitiformi del plasmalemma delle cellule di Schwann; 9) estroflessioni assoniche; 10) lamina basale. (*A: da Preto Parvis, modificata, B: da Zaccheo, Cattaneo e Grossi, modificata, C: da Krstic, modificata*).

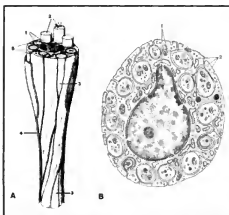



Fig. 12. Fibra nervosa amielinica. *A*) Schema tridimensionale. 1) Cellula di Schwann; 2) e 3) assoni; 4) lamina basale; 5) mesoassone. *B*) Schema dell'ultrastruttura (sezione trasversa). 1) Cellula di Schwann; 2) assoni. (*A: da Krstic, modificata; B: da Zaccheo, Cattaneo e Grossi, modificata*).

MODALITÀ DI CONNESSIONE DEI NEURONI

Nell'ambito del S.N.C. i neuroni entrano tra loro in rapporto mediante particolari dispositivi che si definiscono *sinapsi*.

A *livello periferico*, i neuroni nevrassiali o extranevrassiali, tramite le loro fibre, che si portano a notevole distanza dalla loro sede di origine, contraggono rapporti con strutture non esclusivamente nervose costituendo le cosiddette *terminazioni nervose periferiche*.

V. SINAPSI; NEUROMUSCOLARE GIUNZIONE; RECETTORI.

IL NEURONE COME ENTITÀ CITOCHIMICA

Come già accennato, i moderni studi di neuroistochimica hanno dimostrato la presenza endoneuronale di sostanze attive specifiche e hanno, di conseguenza, prodotto una profonda revisione del tradizionale concetto di neurone, il quale, alla luce di tali acquisizioni, deve essere inteso, non semplicemente ed esclusivamente come entità morfologica, ma anche come *entità citochimica*. Tale concetto innovatore si incentra sul fatto che in esso si svolge una serie di processi chimici che esitano nell'*elaborazione di sostanze specifiche istochimicamente rilevabili*, le quali possono essere implicate, o nel meccanismo della trasmissione dell'impulso nervoso (*neurotrasmettitori*), o in un meccanismo di significato endocrino (*neurormoni*).

Digitized by Google

a b

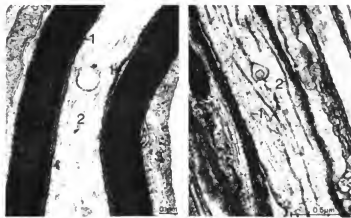



Fig. 13. Microfotografie elettroniche di fibre nervose mieliniche (*a*) e amieliniche (*b*) periferiche sezionate longitudinalmente. *a*: 1) assolemma; 2) assoplasma; 3) cellula di Schwann. *b*: 1) neurofilamenti assonici; 2) neurotubuli. (*Da Sobotta e Hammersen*).

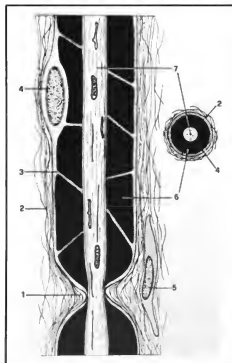



Fig 14. Rappresentazione schematica dell'ultrastruttura di una fibra nervosa mielinica. 1) Nodo di Ranvier; 2) guaina di Key-Retzius; 3) incisura di Schmidt-Lanterman; 4) nucleo della cellula di Schwann; 5) fibroblasto dell'endonevrio; 6) guaina mielinica; 7) assone. (*Da Fumagalli*).

Considerato sotto il profilo della sua realtà citochimica, il *neurone diventa pertanto una cellula secernente*, la cui funzione conduttrice o endocrina è subordinata alle sue capacità di elaborare, rispettivamente, neurotrasmettitori o neurormoni. Nel caratterizzare queste due classi di sostanze, si è precisato inizialmente che i *neurotrasmettitori* sono sostanze attive che vengono liberate dai terminali nervosi in corrispondenza della regione della sinapsi e agiscono *rapidamente* e *a breve distanza* su specifici recettori chimici di cellule effettrici contigue (v. MEDIATORI CHIMICI); i *neurormoni* sono sostanze attive che vengono liberate dai terminali nervosi nel sangue e agiscono *molto lentamente* e *a distanza* su diverse cellule bersaglio (v. NEUROENDOCRINOLOGIA). Successivamente, man mano che le conoscenze su questi due gruppi di sostanze sono divenute sempre più complete e dettagliate, i caratteri differenziali suesposti tra neurormoni e neurotrasmettitori sono divenuti, nella realtà dei fatti, sempre più aleatori piuttosto che chiaramente discriminanti. Anzitutto, si è accertato che alcuni neurormoni di natura proteica, recentemente isolati a livello neuronale (enkefaline, bombesina, VIP, neurotensina, CCK/Gastrina), non vengono riversati nel sangue, ma, similmente ai neurotrasmettitori, fanno risentire il loro effetto su cellule effettrici contigue con le quali il corrispondente neurone stabilisce contatti sinaptoidi. Tali neuropeptidi svolgerebbero pertanto un controllo di tipo neurocrino (analogo al controllo paracrino di certe cellule endocrine intestinali), comportandosi come veri e propri neurotrasmettitori; in alcuni casi questo ruolo è solo supposto e assume, pertanto, al presente, un significato speculativo (*putative transmitters*); in altri casi, come ad es., per il VIP, ritrovato nelle preparazioni sinaptosomiche di terminali nervosi, tale ruolo sembra chiaramente documentato. Per contro si è constatato che alcuni neuroni di particolari distretti cerebrali versano nel sangue la dopamina, che, genericamente ritenuta un neurotrasmettitore, svolge viceversa in tali territori un ruolo funzionale neuroendocrino. E ancora, sono state recentemente precisate le possibili interazioni funzionali tra vari neurotrasmettitori e neuropeptidi ormonali nell'ambito dei diversi sistemi neuronali di origine (International Symposium on Interactions among Putative Neurotransmitters in the Brain, Milano, 1976) ed è stata documentata l'esistenza di neuroni nel cui contesto si realizza un concomitante accumulo di peptidi e monoamine. Infine, è acquisito che esistono similarità di base nel meccanismo endoneuronale di sintesi, accumulo e rilascio, delle due categorie di sostanze specifiche; perfino la distinzione micronelettronica tra i terminali nervosi contenenti neurotrasmettitori e quelli contenenti neurormoni peptidici può essere resa molto difficoltosa in quanto i materiali neurosecreti in entrambi i casi appaiono come granuli di varia grandezza circondati da membrane: la discriminazione tra le due categorie di sostanze, fondata su criteri dimensionali delle vescicole di accu-

Digitized by Google

mulo, diviene in tali casi puramente indicativa e non può ritenersi corollario inamovibile.

Alla luce di questi dati, neurotrasmettitori e neurormoni si possono considerare come due aspetti di una identica attività operativa del neurone: la *neurosecrezione* (v.), concepita correntemente, in maniera più estensiva ed unitaria rispetto al passato, come *capacità differenziata dei neuroni di elaborare sostanze attive specifiche* alle quali possono attribuirsi, a seconda delle modalità con cui vengono rilasciate, funzioni neurotrasmettitrici o neurormonali.

L'identificazione neuroistochimica dei neurotrasmettitori e dei neurormoni consente di formulare una moderna classificazione del neurone in relazione alla natura chimica delle sostanze da esso elaborate; in base a tale criterio i neuroni che elaborano neurotrasmettitori sono qualificati come *neuroni aminergici* e *neuroni purinergici*, in quanto producono, rispettivamente, sostanze di natura aminica o sostanze puriniche; i neuroni che elaborano neurormoni sono qualificati come *neuroni peptidergici*, in quanto secernono sostanze di natura proteica (neuropeptidi). Esclusivi motivi di chiarezza espositiva autorizzano la trattazione separata di tali categorie neuronali.

Neuroni aminergici

A prescindere da considerazioni di ordine storico, relative alle geniali intuizioni di Elliot (1904), di Loewi (1921) e di Dale (1934) e riguardanti la possibile liberazione da parte dei terminali nervosi periferici di speciali sostanze chimiche di natura aminica, non vi è dubbio che la reale data di nascita dell'istochimica del neurone aminergico risale all'applicazione della tecnica di Koelle e Friedenwald (1949) allo studio del t. n. e alla dimostrazione, da parte di Coutaux (1951), in microscopia ottica, dell'*acetilcolinesterasi* (enzima inattivante l'amina quaternaria acetilcolina) a livello della giunzione neuromuscolare. Questa documentazione fornì per la prima volta *la base istochimica del meccanismo della trasmissione neurochimica dell'impulso nervoso* e condusse, conseguentemente, al concetto di *neurone colinergico*.

L'applicazione in microscopia di fluorescenza della tecnica istochimica di Falck e Hillarp (1962) consentiva per la prima volta la visualizzazione di catecolamine e serotonina nelle sezioni istologiche e a livello endoneuronale; da allora venne elaborato il concetto citochimico di *neurone monoaminergico*.

Infine, la recente dimostrazione istochimica endoneuronale di aminoacidi, o di derivati di aminoacidi a funzione neurotrasmettitrice, ha condotto all'istituzione di un'ulteriore entità aminergica: il *neurone aminacidergico*.

Nel contesto del neurone aminergico si compie una serie di eventi neurobiochimici che caratterizzano le sequenze endoneuronali della mediazione chimica dell'impulso nervoso. Questi processi, che si svolgono con andamento sequenziale, iniziano con la biosintesi del mediatore e comprendono, successivamente, il suo trasporto lungo l'assone, il suo immagazzinamento, il suo rilascio in corrispondenza della regione sinaptica, la sua azione sull'effettore, la sua degradazione enzimatica, la sua parziale ricaptazione da parte della regione sinaptica da cui in origine era stato liberato (v. MEDIATORI CHIMICI). Le varie tappe di tale *turnover* impegnano un insieme di strutture e ultrastrutture membranose endoneuronali che assicurano, con la loro attività operativa, l'ordinato svolgersi delle fasi sequenziali della mediazione chimica dell'impulso nervoso. Questo complesso di dispositivi membranosi costituisce un vero e proprio *sistema endoneuronale trasmittente*, che rappresenta, dunque, l'espressione dell'attività operativa di diversi componenti dell'intero neurone, e non esclusivamente, come si riteneva fino a qualche tempo fa, della regione sinaptica (fig. 15).

Neuroni monoaminergici

Sono i neuroni che producono e utilizzano come neuromediatori *monoamine biogene*, rappresentate dalle *catecolamine* (v.) *primarie* e *secondarie* (dopamina, noradrenalina, adrenalina) e dalla *serotonina*. Si parla quindi, più discriminatamente, di *neuroni dopaminergici*, *noradrenergici*, *adrenergici* e *serotoninergici*.

La caratterizzazione istofunzionale del neurone monoaminergico si fonda, sostanzialmente, sull'impiego delle tecniche di istofluorescenza (Falck e recenti varianti), delle tecniche immunoistoenzimatiche, delle tecniche autoistoradiografiche e delle tecniche di microdissezione e di dosaggio radioisotopico, di cui si è già trattato in dettaglio (v. sopra, col. 631).

L'impiego congiunto di tali tecniche ha consentito altresì l'elaborazione di vere e proprie mappe istotopochimiche che illustrano la distribuzione nevrassiale dei neuroni monoaminergici e l'anatomia delle loro vie associa-

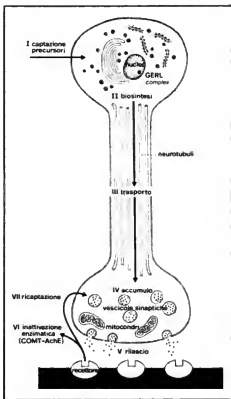



Fig. 15. Schema rappresentativo del «sistema endoneurale trasmittente» e delle sequenze endoneuronali della trasmissione chimica dell'impulso nervoso. (*Originale Tessitore*).

tive (Jacobowitz e Palkowitz, 1974; Ungerstedt, 1975). Verranno pertanto discussi, nell'ordine, gli aspetti istofunzionali generali e la distribuzione topografica dei neuroni monoaminergici.

1. *Aspetti istofunzionali generali dei neuroni monoaminergici.* – In microscopia a fluorescenza, con il metodo di Falck, un neurone monoaminergico si caratterizza per il fatto che all'assone emergente dal pirenoforo fa seguito una rete di terminali nervosi i quali presentano, nel loro decorso, una serie d'ingrossamenti posti a intervalli regolari: le cosiddette *varicosità*, di ca. 1 μm di diametro, ritenute strutture presinaptiche da cui vengono liberati i neurotrasmettitori monoaminici a seguito dello stimolo nervoso (fig. 16). In base all'esame col microscopio a fluorescenza è stato osservato che tutti i tipi di neuroni monoaminergici presentano una distribuzione endoneuronale caratteristica e ineguale del neuromediatore: i corpi cellulari contengono concentrazioni medie di amine (10-100 μg/g di peso umido) ed esibiscono, pertanto, fluorescenza di modica intensità; gli assoni contengono concentrazioni molto piccole ed esibiscono fluorescenza di intensità esigua; le varicosità dei terminali assonici contengono le più elevate concentrazioni aminiche (1000-3000 μg/g di peso umido) ed esibiscono intensa fluorescenza; è quindi a livello delle varicosità assoniche che si possono meglio valutare le alterazioni dei tassi aminici endoneuronali, in condizioni normali e sperimentali varie.

I precursori monoaminici (tirosina per le catecolamine e triptofano per la serotonina) vengono captati dal neurone monoaminergico e processati dal «sistema endoneuronale trasmittente» sino al prodotto finito secondo le tappe sequenziali generali già descritte (v. CATECOLAMINE; MEDIATORI CHIMICI).

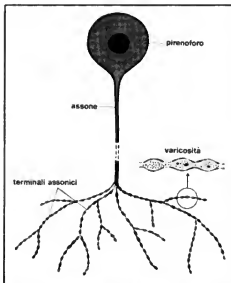



Fig. 16. Raffigurazione schematica di un neurone monoaminergico. (*Da Dahlstrom, modificata e ridisegnata*).

Secondo l'ipotesi più accreditata, comprovata da alcuni dati sperimentali, sembra che quanto meno il primo confezionamento dei neurotrasmettitori monoaminici avvenga nel pirenoforo a opera del *GERL complex*, anche se il perfezionamento della sintesi può avvenire nell'espansione periferica del neurone.

Dopo la biosintesi i mediatori monoaminici vengono trasportati, con flusso assonico rapido, attraverso le microvie neurotubulari, dal pirenoforo fino alla regione sinaptica. Sono state fornite alcune prove sperimentali riguardanti l'esistenza di un trasferimento *prossimo-distale*, per via assonica, dei neurotrasmettitori monoaminici, quali la legatura, la compressione o la resezione dei nervi periferici, condizioni, tutte, che provocano un accumulo dei neurotrasmettitori prossimalmente alla lesione (Dahlstrom ed Heiwall, 1975).

Pervenute nella regione sinaptica, le monoamine neurotrasmettitrici vi si concentrano per il 40% in forma libera; il rimanente 60% si accumula nell'interno di *piccole (SGV) o ampie (LGV) vescicole sinaptiche*, in forma granulare le cui caratteristiche ultrastrutturali saranno descritte in altra sede (v. SINAPSI). Tale compartimentazione consente un notevole accumulo di monoamine endogranulari che ne garantisce una riserva costante, assicurando, pertanto, la possibilità di una trasmissione immediata dell'impulso per un periodo relativamente protratto, indipendentemente da un'ulteriore sintesi.

A seguito dell'arrivo dell'impulso nervoso e del conseguente *rilascio exocitosico* nello spazio sinaptico dei mediatori monoaminici da parte delle vescicole sinaptiche, si realizza l'ancoraggio dei neurotrasmettitori monoaminici a specifici siti attivi cellulari, scaglionati lungo la membrana postsinaptica: i *recettori cellulari* (fig. 17). I recettori dei neurotrasmettitori sono rappresentati da *proteine intrinseche* della membrana postsinaptica che si comportano funzionalmente, come *proteine-canali*, con meccanismo di porta chimica, pilotata dagli stessi neurotrasmettitori che vi si ancorano. In conseguenza dell'interazione neurotrasmettitore-recettore, l'area chimica recettoriale subisce una *modificazione conformazionale* che determina, nella membrana postsinaptica, l'apertura di un canale, il quale consente il passaggio di ioni sodio e potassio; tali flussi ionici producono *variazioni di potenziale sulla membrana postsinaptica* (EPSP: potenziale postsinaptico eccitatorio) che assicurano la trasmissione dell'impulso nervoso.

Oltre agli *alfa-* e *beta-recettori*, la cui esistenza venne postulata per la prima volta da Aliquist (1948) e la cui sollecitazione produce effetti farmacodinamici opposti, oggi ne vengono considerati altri due: i *gamma* e i *delta*, mentre, nell'ambito degli adrenocettori beta, si è addivenuti a un'ulteriore discriminazione in *beta*-1 e *beta*-2. Si è pure accertato che della composizione degli adrenocettori beta e alfa farebbe parte, rispettivamente, un *sistema enzimatico adenilciclasico* e *guanilciclasico*. Dopo l'interazione con gli adrenocettori della membrana postsinaptica secondo il meccanismo già discusso, i mediatori monoaminici si disancorano da essi e soggiacciono, in parte, a un processo di inattivazione metabolica attuata dalle *catecolamino-o-metiltransferasi (COMT)*, che sono presenti nel sangue e in determinati siti della membrana postsinaptica; una cospicua percentuale (80%) di neurotrasmettitori monoaminici sfugge all'inattivazione da parte delle COMT e viene recuperata dal neurone attraverso un *meccanismo di ricaptazione attiva di tipo micropinocitosico* operato dalla membrana presinaptica; a seguito di questo *reuptake*, i neuromediatori rientrano nell'elemento presinaptico e, diventando frazione solubile del *pool* in-

Digitized by Google

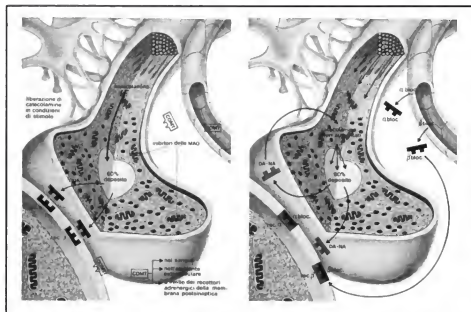



Fig. 17. Neuroni monoaminergici. *A sinistra*: schema del *turnover* dei neurotrasmettitori monoaminici e dei loro enzimi inattivanti a livello della giunzione sinaptica. *A destra*: rappresentazione schematica del meccanismo di azione dei farmaci bloccanti adrenergici a livello postsinaptico. Per spiegazioni, v. testo. (*Da Van der Grond, modificata e ridisegnata*).

traneuronale, possono soggiacere all'azione di un secondo sistema enzimatico inattivante a sede intrasinaptica mitocondriale: le monoaminossidasi (MAO) che catalizzano la desaminazione ossidativa delle monoamine neurotrasmettitrici. Di norma, però, i neurotrasmettitori monoaminici, una volta recuperati dall'elemento presinaptico, rientrano nelle vescicole granulari a opera di un sistema enzimatico ATPCa e Mg-dipendente; arroccate nei loro fortilizi vescicolari, le monoamine sono così protette dall'azione demolente delle MAO.

La conoscenza delle sequenze biochimiche endoneuronali che regolano a livello sinaptico la trasmissione monoaminergica dell'impulso, esorbita dai limiti di un interesse puramente speculativo e riveste notevole importanza pratica. È stato accertato infatti che il normale andamento delle funzioni psichiche e delle attività comportamentali dell'individuo è strettamente correlato all'equilibrato svolgersi del *metabolismo endoneuronale dei neurotrasmettitori monoaminici*: un loro alterato metabolismo determinerebbe l'affioramento sul piano clinico di disordini psichici di vario tipo. Moltissime malattie mentali avrebbero dunque una loro dimensione chimica relativa a una disfunzione sinaptica dovuta proprio alla compromissione dei meccanismi enzimatici che assicurano la trasmissione dell'impulso nervoso. D'altra parte, è ormai dimostrato che moltissimi psicofarmaci impiegati nella pratica clinica, svolgono la loro azione terapeutica interferendo con le diverse tappe del metabolismo dei neurotrasmettitori monoaminici, e quindi alterandone la sintesi, la compartimentalizzazione nei siti di immagazzinamento, il catabolismo intraneuronale, la ricaptazione, il legame al recettore o la sua stimolazione (v. MEDIATORI CHIMICI). Con l'ausilio del metodo di Falck, valutando le variazioni dei tassi aminici endoneuronali indotte dagli psicofarmaci, e quindi le modificazioni dell'intensità di fluorescenza, o analizzando la velocità di estinzione della fluorescenza dopo blocco sperimentale della biosintesi aminica, si è riusciti a interpretare il corretto meccanismo di azione di molte sostanze psicoattive e si sono così dischiuse nuove ed insospettate prospettive nell'ambito della psicofarmacologia e del trattamento di molte sindromi neuropsichiatriche.

Solo a titolo di esemplificazione ricordiamo gli inibitori delle MAO (farmaci anti-MAO), che determinano, in conseguenza di questo blocco enzimatico, un aumento di concentrazione endoneuronale di monoamine. Altre sostanze come la cocaina e la imipramina bloccano la ricaptazione attiva delle monoamine dallo spazio sinaptico e determinano così un temporaneo accumulo extraneuronale di neurotrasmettitori.

A questa aumentata disponibilità di neurotrasmettitori è stato attribuito l'effetto favorevole che hanno alcune di queste sostanze (imipramina, anti-MAO) nella terapia delle sindromi depressive. Effetto contrario si ottiene con quei farmaci, come la *reserpina* e la *prenilamina*, che, inibendo il recupero endogranulare di catecolamine, le espongono all'azione inattivante delle MAO. L'effetto finale è la deplezione endoneuronale in catecolamine e una conseguente compromissione della trasmissione sinaptica. Nell'epoca attuale assistiamo a una valorizza-

Digitized by Google

zione dei farmaci il cui meccanismo di azione è correlato a un'interferenza sui recettori postsinaptici adrenergici e dopaminergici: *i farmaci agonisti* o *stimolanti e antagonisti* o *bloccanti selettivi dei vari siti recettoriali*, sia a livello centrale, sia a livello periferico. Il loro impiego terapeutico copre uno spettro assai ampio di possibilità applicative che vanno dal controllo di alcune forme di vasculopatie arteriose e ostruttive a quello di particolari disturbi del ritmo cardiaco e di alcune sindromi broncostruttive di natura asmatica. Un approccio terapeutico assai recente è, ad es., quello relativo all'impiego di *farmaci agonisti della dopamina* nella terapia di quelle malattie nervose o endocrinometaboliche nella cui genesi la dopamina sembra in qualche modo interessata. Gli agonisti dopaminici (bromocriptina, lisuride, metergolina, apomorfina) vengono impiegati, essenzialmente, nel trattamento del parkinsonismo, nelle iperprolattinemie e nell'acromegalia; gli antagonisti (aloperidolo, clorpromazina, pimozide, sulpiride) trovano il loro impiego in parecchi disturbi della sfera psichica a sfondo maniacale e nelle somatizzazioni viscerali su sfondo ansioso.

Fig. 18. *In alto* e *al centro*: neuroni gangliari del simpatico lombare di cane visualizzati con la tecnica di Falck: intensa fluorescenza monoaminergica dei pirenofori e degli assoni. *In basso*: ricco plesso di terminali varicosi fluorescenti della parete della vescichetta seminale di ratto visualizzati con la tecnica di Falck. (*Originale Tessitore*).

2. *Distribuzione topografica dei neuroni monoaminergici.* – Mediante l'impiego della microscopia a fluorescenza è stato possibile mettere in evidenza la presenza di neuroni monoaminergici, sia a livello del sistema nervoso centrale sia in molti settori periferici.

I *neuroni monoaminergici periferici* hanno il pirenoforo situato in un ganglio simpatico da cui partono fibre postgangliari che, dopo lungo decorso, si risolvono in una rete di terminali varicosi compresi nello spessore della parete dei vari organi o di vasi.

Nel contesto gangliare i pirenofori mostrano fluorescenza di variabile intensità in relazione alla variabile concentrazione di monoamine (fig. 18).

Nel contesto parietale di organi o di vasi si osservano ricchi plessi fluorescenti di terminali varicosi (fig. 18). È stato possibile altresì dimostrare con la microscopia in fluorescenza che alcune fibre postgangliari simpatiche possono terminare, non nel contesto parietale di un organo effettore, bensì nel contesto di un ganglio parasimpatico ove formano sinapsi con i pirenofori dei neuroni postgangliari parasimpatici, i quali entrerebbero quindi in connessione sinaptica, non solo con le classiche fibre pregangliari colinergiche, ma anche con fibre postgangliari adrenergiche. Questa documentazione comporta una revisione dello schema interpretativo tradizionale della divisione tra i due settori (simpatico e parasimpatico) del sistema neurovegetativo, fino ad oggi considerati anatomicamente indipendenti e suggerisce, al contrario, la possibilità di interconnessioni morfofunzionali e di modulazione tra le due sezioni nell'innervazione di un organo effettore viscerale.

I *neuroni monoaminergici centrali* hanno i pirenofori localizzati, in genere, nelle parti caudali del tronco cerebrale e da essi emanano assoni che con decorso ascendente o discendente si portano a vari territori encefalici o spinali. Si distinguono i seguenti sistemi neuronali.

a) *Sistema noradrenergico bulbopontino* (fig. 19).

Gruppo A1, costituito da pirenofori localizzati nel nucleo reticolare laterale.

Gruppo A2, costituito da pirenofori localizzati nel nucleo commessurale.

Gruppo A3, costituito da pirenofori localizzati nel nucleo olivare.

Gruppo A4, costituito da pirenofori localizzati nel tetto del IV ventricolo, immediatamente al di sotto dell'ependima.

Gruppo A5, costituito da pirenofori localizzati nel complesso olivare superiore.

Gruppo A6, costituito da pirenofori localizzati nel *locus coeruleus*.

Gruppo A7, costituito da pirenofori localizzati nel grigio pontino.

Dai gruppi A1 e A2 originano le *vie noradrenergiche discendenti bulbospinali*; dagli stessi gruppi e dai rimanenti originano le *vie noradrenergiche ascendenti*, distinte in due fasci: il *fascio ventrale*, i cui terminali si distribuiscono al tronco cerebrale, al mesencefalo e al diencefalo, e il *fascio dorsale*, i cui terminali raggiungono la corteccia cerebrale, l'ippocampo, l'ipotalamo anteriore.

b) *Sistema adrenergico bulbare* (fig. 20). – Identificato molto recentemente, da Hökfelt e coll., con tecnica immunoistoenzimatica che visualizza l'enzima biosintetico dell'adrenalina (PNMT), è costituito da neuroni del gruppo C1 e C2 situati nella formazione reticolare bulbare da cui prendono origine *fibre*

ascendenti che si portano all'ipotalamo, al grigio periventricolare e al *locus coeruleus*.

c) *Sistema dopaminergico mesodiencefalico* (fig. 21). – È suddiviso in vari contingenti.

1) *Sistema nigrostriatale*, costituito da pirenofori del gruppo A8 e A9 (*substantia nigra*) che forniscono terminali assonici ascendenti al nucleo caudato e al *putamen*.

2) *Sistema mesolimbico*, costituito da pirenofori del gruppo A10 (nucleo interpeduncolare) che forniscono terminali assonici ascendenti al nucleo *accumbens*, al nucleo interstiziale della stria terminale, al tubercolo olfattivo e a strutture limbiche corticali e sottocorticali.

3) *Sistema tuberoinfundibolare* (sistema TIDA), costituito da alcuni pirenofori del nucleo arcuato e della porzione ventrale dei nuclei periventricolari (gruppo A12) i cui terminali si dirigono in diversi settori del sistema ipotalamo-ipofisario; per la maggior parte raggiungono lo strato vascolare esterno dell'eminenza me-

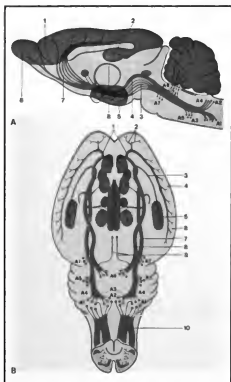



Fig. 19. Rappresentazione schematica delle vie noradrenergiche bulbopontine. Encefalo di ratto. *A*) Sezione sagittale. 1) Corteccia cerebrale; 2) ippocampo; 3) fascio ventrale; 4) fascio dorsale; 5) ipotalamo; 6) stria terminale; 7) setto; 8) bulbo olfattivo. *B*) Sezione trasversa. 1) Cingolo; 2) corteccia frontale; 3) stria terminale; 4) corteccia piriforme; 5) nucleo amigdaloideo corticale; 6) corteccia entorinale; 7) fascio ventrale; 8) fascio dorsale; 9) fascicolo longitudinale dorsale; 10) fascio discendente bulbospinale. a) Area settale; b) nucleo della stria laterale; c) nucleo preottico mediale; d) nucleo paraventricolare; e) nucleo dorsomediale; f) nucleo periventricolare. Per ulteriori spiegazioni, v. testo. (*A: da Ungerstedt, modificata e ridisegnata; B: da Grant e Stumpf, modificata e ridisegnata*).

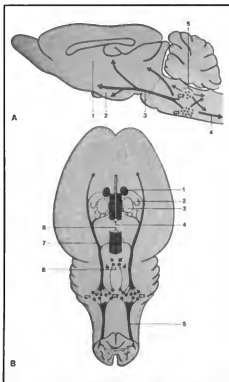



Fig. 20. Rappresentazione schematica delle vie adrenergiche bulbari. Encefalo di ratto. *A*) Sezione sagittale. 1) Talamo; 2) ipotalamo; 3) fasci ascendenti; 4) fasci discendenti; 5) aree periventricolari (*locus coeruleus*). *B*) Sezione trasversa. 1) Nucleo paraventricolare; 2) fornice; 3) nucleo ventromediale dell'ipotalamo; 4) nucleo arcuato; 5) fibre discendeoti; 6) trigono dell'*habenula*; 7) fibre ascendenti; 8) sostanza grigia centrale del talamo. Per ulteriori spiegazioni, v. testo. (*Da Hökfelt, ridisegnata e modificata*).

diana (fig. 22); in piccola parte, oltrepassando l'eminenza mediana, si portano al lobo posteriore e intermedio dell'ipofisi, ove terminano a ridosso dei pituiciti neuroipofisari e delle cellule ghiandolari della parte intermedia.

4) *Sistema incerto-ipotalamico*, identificato molto recentemente con la tecnica di istofluorescenza all'ac. gliossilico, costituito da pirenofori del gruppo A11-A13-A14 che si trovano nell'ipotalamo posteriore, nella zona incerta e nell'ipotalamo periventricolare e i cui terminali assonici proiettano nelle aree ipotalamiche anteriori e dorsali, nella zona incerta e nelle zone settali.

5) *Sistema mesocorticale*, identificato molto recentemente con l'impiego delle tecniche di istofluorescenza modificate e combinate con procedimenti farmacologici (6-OH-DA) destruenti le vie noradrenergiche corticali. I pirenofori di tale sistema sono localizzati nei gruppi A9 e A10 e forniscono terminali assonici sottili e con varicosità fusiformi che si distribuiscono elettivamente alla corteccia frontale, cingolare ed entorinale.

6) *Sistema midollare*, i cui pirenofori di origine sono situati nell'area emetica.

Digitized by Google

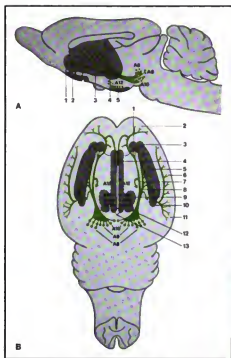



Fig. 21. Rappresentazione schematica delle vie dopaminergiche mesodiencefaliche. Encefalo di ratto. *A*) Sezione sagittale. 1) Nucleo *accumbens*; 2) tubercolo olfattorio; 3) nucleo caudato; 4) nucleo amigdaloideo centrale; 5) eminenza mediana dell'ipotalamo. *B*) Sezione trasversa. 1) Nucleo *accumbens*; 2) corteccia frontale; 3) tubercolo olfattorio; 4) giro del cingolo; 5) nucleo caudato; 6) corteccia piriforme; 7) tratto mesolimbico; 8) tratto nigrostriatale; 9) nucleo ipotalamico ventromediale; 10) nucleo amigdaloideo centrale; 11) corteccia entorinale; 12) nucleo ipotalamico posteriore; 13) nucleo arcuato. Per ulteriori spiegazioni, v. testo. (*A: da Ungerstedt, modificata e ridisegnata; B: da Grant e Stumpf, modificata e ridisegnata*).

d) *Sistema serotoninergico* (fig. 23). – Suddiviso in due contingenti: l'uno *ascendente*, con pirenofori localizzati nel nucleo del rafe pontino e nel nucleo del rafe mediano e dorsale del mesencefalo (gruppi B5, B6, B7, B8, B9) e i cui terminali si esauriscono principalmente nell'ipotalamo, nel sistema limbico e nella corteccia cerebrale; l'altro discendente, costituito da pirenofori bulbari del gruppo B1, B2, B3, B4 i cui terminali assonici si esauriscono nel funicolo anteriore, laterale e nel corno ventrale e dorsale del midollo.

Neuroni colinergici

Sono i neuroni che elaborano e utilizzano come neuromediatore l'*acetilcolina*. Anche se il ruolo di questa amina quaternaria come neurotrasmettitore è noto da più di 20 anni, per ragioni tecniche il neurone colinergico è stato meno studiato rispetto al neurone adrenergico. Non esiste, infatti, fino al momento attuale un metodo istochimico diretto idoneo alla visualizzazione della sostanza in sezioni microscopiche di tessuto nervoso; la sua dimostrazione istochimica intraneuronale è solo indiretta, ed è fondata essenzialmente sulla visualizzazione del suo enzima inattivante acetilcolinesterasi (AChE) realizzata mediante i metodi istochimici di Koelle, Gerebtzoff, Karnovski (fig. 24), Martinez-Rodriguez, e, in tempi più recenti, del suo enzima biosintetico colinoacetilasi (ChAc) ottenuta con l'impiego del metodo istochimico di Burt (1969). Le applicazioni di tali tecniche istochimiche alla microscopia ottica ed elettronica (Gerebtzoff, 1959; Couteaux, 1958; Taxi, 1965; Csillik, 1965) hanno consentito di rilevare che i due sistemi enzimatici sono localizzati in diversi componenti del neurone colinergico: l'*acetilcolinesterasi* (AChE) è localizzata nelle cisterne del reticolo endoplasmatico granulare del pericarion, nell'assolemma, nella membrana pre- e postsinaptica della giunzione neuromuscolare; la *colinoacetilasi* (ChAc) è distribuita nel neuroplasma del pirenoforo e nell'assoplasma, sia liberamente, sia ancorata alla superficie esterna dei dispositivi membranosi neuroplasmatici e, infine, nel contesto della giunzione neuromuscolare.

Knyhar e Csillik (1970) hanno sfruttato l'impiego dell'*emicolinio* (HC-3), sostanza che inibisce la sintesi dell'acetilcolina, per rivelare indirettamente i siti intraneuronali di sintesi del neurotrasmettitore; in particolare, somministrando per via endovenosa o intraventricolare l'emicolinio marcato con ^{14}C e studiando la localizzazione

Fig. 22. Eminenza mediana nel ratto visualizzata con la tecnica di Falck: assoni fluorescenti del sistema TIDA; intensa fluorescenza dello strato esterno dell'eminenza mediana. (*Originale Tessitore*).

Digitized by Google

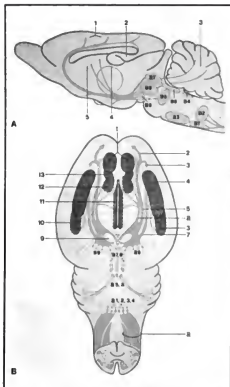



Fig. 23. Rappresentazione schematica delle vie serotoninergiche. Encefalo di ratto. *A*) Sezione sagittale. 1) Corteccia cerebrale; 2) ippocampo ventrale; 3) cervelletto; 4) stria terminale; 5) nucleo caudato. *B*) Sezione trasversa. 1) Fasci per l'area settale; 2) fasci per la corteccia cerebrale; 3) stria terminale; 4) nucleo caudato; 5) tratto mesencefalo-corticale laterale; 6) tratto subcorticale mediale; 7) tratto nigrostriatale; 8) fascio bulbospinale; 9) fornice; 10) amigdala, nuclei basilaterali; 11) nucleo soprachiasmatico; 12) nucleo preottico; 13) nucleo della stria terminale. Per ulteriori spiegazioni, v. testo. (*A: da Ungerstedt, modificata e ridisegnata; B: da Grant e Stumpf, modificata e ridisegnata*).

autoradiografica nel neurone colinergico, questi AA. hanno dimostrato che tale sostanza si accumula nel pericarion, nell'assone e, specialmente, nei terminali assonici e nelle giunzioni neuromuscolari (fig. 25). Infine, in tempi più recenti, è stata studiata la localizzazione immunoistoenzimatica delle colinacetiltransferasi (Hattori e coll., 1976; Kan e coll., 1978) nei neuroni del neostriato, nei motoneuroni spinali e nei neuroni cerebellari.

I risultati di questo insieme di osservazioni istochimiche lasciano supporre che la sintesi dell'acetilcolina abbia luogo, non soltanto nel pirenoforo, ma anche nelle giunzioni neuromuscolari.

1. *Caratteri istofunzionali generali dei neuroni colinergici.* – Le sequenze endoneuronali del *turnover* dell'acetilcolina ricalcano, in generale, quelle tipiche dei neuroni monoaminergici e quindi prevedono la captazione del precursore colina dall'ambiente extraneuronale, la biosintesi endoneuronale del neurotrasmettitore, che si attua per acetilazione della colina da parte della colinacetiltransferasi, il suo trasporto assonico prossimo-distale, il suo immagazzinamento nelle piccole vescicole sinaptiche agranulari (SAV) (v. SINAPSI), il suo rilascio nello spazio sinaptico, il suo ancoraggio ai recettori colinergici, la sua degradazione enzimatica a opera dell'acetilcolinesterasi e il conseguente recupero della colina da parte dell'elemento presinaptico per il suo riciclaggio (fig. 26).

Sull'attività operativa del neurone colinergico possono interferire, al pari che nei neuroni monoaminergici, una serie di farmaci agonisti e antagonisti dell'acetilcolina (pirenzepina, betanecolo, pilocarpina, neostigmina, eserina, DFP, ISO-Ompa, atropina, scopolamina, emicolinio, tossina botulinica, tubocurarina, succinilcolina), i cui effetti possono essere sfruttati, sia sperimentalmente, sia nella pratica clinicoterapica, allo scopo di modificare la neurotrasmissione colinergica.

A tal proposito è di attualità, nell'ambito della patologia ulcerosa gastroduodenale, lo studio dei *recettori colinergici*, il cui chiarimento ha portato indubbi vantaggi clinico-terapeutici nel dominio di tale diffusa patologia gastrodigestiva. È nota la distinzione classica, da parte di Dale, di due tipi di recettori colinergici: i *recettori muscarinici*, selettivamente bloccati dall'atropina e stimolati dalla muscarina, e i *recettori nicotinici*, non bloccati dall'atropina e stimolati dalla nicotina. Nell'ambito dei recettori colinergici muscarinici è stato possibile, molto recentemente, distinguere i recettori colinergici ad *alta affinità* (nei confronti dell'acetilcolina), situati nella mucosa gastrica, nei neuroni cerebellari e nei neuroni spinali, e i *recettori colinergici a bassa affinità*, tipici di tutte le rimanenti sedi di bersaglio della mediazione colinergica. Sulla base di queste acquisizioni è stato di recente introdotto in terapia un farmaco (pirenzepina) che, incapace di superare la barriera ematoencefalica, esplica un'azione di blocco selettivo sui recettori colinergici muscarinici ad alta affinità della mucosa gastrica; pertanto, la sostanza trova il suo impiego clinico elettivo nella terapia della malattia ulcerosa gastrica.

2. *Distribuzione topografica dei neuroni colinergici.* – L'applicazione delle tecniche istochimiche suddescritte allo studio neuroistologico, oltre che a caratterizzare, nel modo summenzionato, il neurone colinergico come entità citochimica (fig. 27) è valsa a fornire elementi assai probativi sulla distribuzione regionale nell'ambito del S.N.C. e periferico dei neuroni colinergici e delle loro vie d'associazione. In proposito vere e proprie mappe sono state elaborate da Shutte e Lewis (1966) e da Jacobowitz e Palkowitz (1974); si rinvia a questi AA. per una più approfondita conoscenza sulla distribuzione encefalica dei neuroni colinergici; ci limitiamo qui a ricordare la loro presenza principalmente nel midollo spinale, nel cervelletto, nel tronco cerebrale, nell'ipotalamo posteriore, laterale e mediobasale (nuclei magnocellulari), nei gangli della base, nel sistema limbico, nella corteccia cerebrale.

Dal punto di vista odologico sono state identificate due principali vie colinergiche.

1) La via *dorsale-tegmentale* (DTP), le cui fibre derivano dal nucleo cuneiforme, sito nella sostanza reticolare mesencefalica, e si proiettano al tetto, all'area pretettale, ai corpi genicolati, al talamo, al sistema limbico.

2) La via *ventrale-tegmentale* (VTP), le cui fibre originano dai pirenofori della *substantia nigra* mesencefalica e, attraversando l'ipotalamo e il subtalamo, si esauriscono nella corteccia cerebrale e nei bulbi olfattivi.

Neuroni aminoacidergici

Sono i neuroni che elaborano e utilizzano come neuromediatori aminoacidi o loro derivati.

Digitized by Google

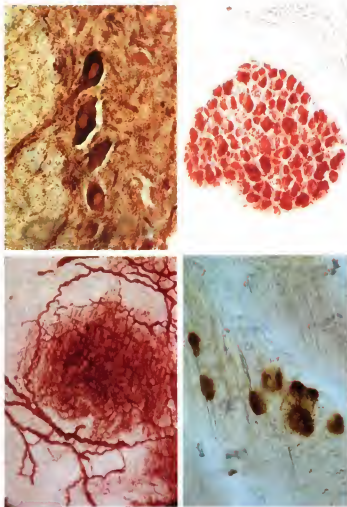



Fig. 24. *In alto, a sinistra*: attività colinesterasica di motoneuroni spinali di ratto (metodo di Karnovski). *In alto, a destra*: reattività colinesterasica di neuroni gangliari di coniglio (metodo di Karnovski). *In basso, a sinistra*: traliccio nervoso colinergico della parete della vescichetta seminale di ratto (metodo di Karnovski). *In basso, a destra*: reattività colinesterasica in placche motrici di muscolatura di ratto (metodo Gerebtzoff). (*Originali Tessitore*).

Osservazioni autoistoradiografiche (Bloom e Iversen), compiute nel 1971, suggerirono la loro esistenza nel S.N.C. Gli aminoacidi chiamati in causa sono: la *glicina*, l'*ac. glutammico*, l'*ac. aspartico*, la *taurina* e, soprattutto, l'*ac. gamma-aminobutirrico* (GABA), al quale è affidato il ruolo di *neurotrasmettitore inibitorio*. Si ritiene oggi che ca. 1/3 delle sinapsi cerebrali utilizzi come neuromediatore il GABA, dal momento che esso è stato ritrovato in molte preparazioni sinaptosomiche di svariati territori nevrassiali.

I neuroni GABAergici possono attualmente essere identificati in vari modi: con la tecnica istochimica tradizionale di Van Gelder; con la tecnica autoistoradiografica, utilizzando GABA marcato con ^{3}H (fig. 28); infine con la più recente tecnica immunoistoenzimatica, mediante sieri antiglutammicodecarbossilasi, l'enzima che catalizza la sintesi del GABA (Roberts e coll.).

I risultati ottenuti con l'impiego di tali tecniche dimostrano l'esistenza di neuroni GABAergici esclusivamente nel S.N.C. e, in particolare, nei corpi quadrigemini, nella sostanza nera, nell'ipotalamo (nucleo arcuato, ventromediale, dorsomediale), nell'ippocampo, nella corteccia cerebellare (cellule di Purkinje), nella retina, nella corteccia cerebrale.

Digitized by Google

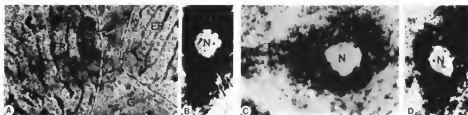



Fig. 25. Localizzazione istochimica ed elettrocitochimica endoneuronale della acetilcolinesterasi. *A*) Depositi elettrondensi nelle cisterne del reticolo endoplasmatico (ER); G) apparato di Golgi. *B*), *C*) e *D*) Localizzazione autoradiografica dell'emicolinio marcato con ^{14}C nei corpi di Nissl (*frecce*) di motoneuroni spinali. N) Nucleo. (*Da Csillik*).

Le sequenze endoneuronali della trasmissione GABAergica contemplano un processo di biosintesi, a partire dal precursore glutammato, a opera della glutammicodecarbossilasi (GAD-I) e il successivo accumulo di GABA in vescicole granulari da cui il neuromediatore è rilasciato al momento della trasmissione dell'impulso, interagendo con i suoi recettori postsinaptici. Dopo il recupero intrasinaptico, il GABA viene parzialmente degradato da una transaminasi (GABA-T), enzima a localizzazione mitocondriale.

Il prodotto di deaminazione è la semialdeide succinica (SSH), la quale viene ulteriormente ossidata a succinato.

Una compromissione della mediazione GABAergica è stata recentemente invocata nel determinismo di molte turbe mentali di tipo epilettico e di una sindrome neurologica ereditaria, la corea di Huntington, caratterizzata da movimenti incontrollati e nella quale è stata dimostrata una mancanza di neuroni GABAergici a livello del corpo striato.

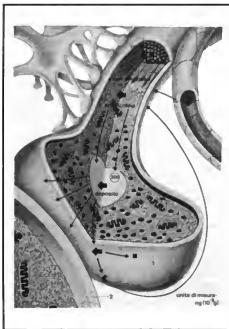



Fig. 26. Rappresentazione schematica del *turnover* endoneuronale dell'acetilcolina in una sinapsi eccitata. 1) Membrana presinaptica; 2) membrana postsinaptica. (*Da Van der Grond, modificata e ridisegnata*).

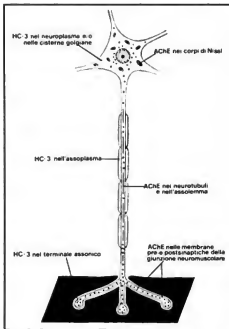



Fig. 27. Rappresentazione schematica del neurone colinergico e siti endoneuronali di accumulo dell'acetilcolinesterasi e di sintesi dell'acetilcolina. Per ulteriori spiegazioni, v. testo. (*Da Csillik, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

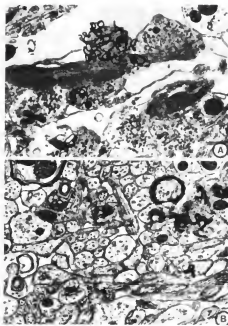



Fig. 28. *A*) Autoistoradiografia elettromicroscopica con GABA-^{3}H. Marcatura positiva in una sinapsi assodendritica. *B*) Autoistoradiografia elettromicroscopica con GABA-^{3}H della *substantia nigra* di ratto. Assoni terminali (nella parte destra della microfoto) mostrano una marcatura positiva. (*Da Sotelo*).

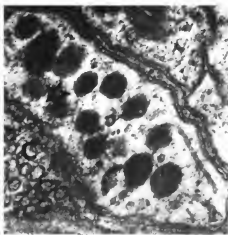



Fig. 29. Microfotografia elettronica raffigurante un terminale assonico colinergico (C) ed uno purinergico (★). (*Da Burnstoch*).

Neuroni purinergici

Burnstock, nel 1972, sulla base di osservazioni farmacologiche ed elettrofisiologiche, ha ipotizzato l'esistenza di neuroni periferici del sistema nervoso autonomo non colinergici e non monoaminergici, i quali utilizzano come neurotrasmettitori a funzione inibitrice, *nucleotidi purinici* e ha coniato la qualifica di *neuroni purinergici.*

La microscopia elettronica ha accertato la presenza di terminali assonici purinergici nel plesso di Auerbach intestinale del rospo, che si caratterizzano per la presenza di vescicole granulari (1000-2000 Å) uniformemente opache al fascio elettronico, con assenza di alone tra il centro elettrondenso e la membrana delimitante le vescicole (fig. 29).

La possibilità di un controllo purinergico da parte di neuroni del sistema nervoso autonomo è ammessa, oggi, anche nell'uomo, a livello di alcuni segmenti dell'apparato digerente (esofago e colon); ma le conoscenze sul *turnover* endoneuronale dei presunti neurotrasmettitori purinici sono ancora troppo frammentarie.

Neuroni peptidergici

Il termine di *neurone peptidergico*, coniato da Bargman, Lindner e Andres nel 1957, scaturisce da una fondamentale e rivoluzionaria concezione di squisita natura istofunzionale, elaborata da E. e B. Scharrer nel 1939: la *neurosecrezione ipotalamica,* originariamente intesa come la capacità differenziata e specifica di alcuni neuroni ipotalamici, e precisamente dei *neuroni del nucleo sopraottico* (NSO) e *del nucleo paraventricolare* (NPV) di elaborare principi di natura proteica e di significato ormonale. Il termine venne quindi introdotto per sottolineare una prestazione funzionale fino allora sconosciuta del neurone: la sua capacità ormonopoietica.

Con l'applicazione da parte di Bargman e della sua scuola del metodo di Gomori alla cromoematossilina-floxina (fig. 30), che colora elettivamente il materiale neurosecretorio, vennero confermati istochimicamente i risultati ottenuti da E. e B. Scharrer e, nel contempo, vennero forniti i primi fondamentali contributi relativi alla caratterizzazione citochimica del neurone peptidergico e alle correlazioni che si stabiliscono tra questo ed il sistema endocrino: correlazioni che costituiscono i presupposti per lo sviluppo di una nuova disciplina, la *neuroendocrinologia* (v.) che accolse subito al suo nascere larghe schiere di proseliti.

Dagli anni '50 sino ai nostri giorni, grazie alla fattiva collaborazione di studiosi appartenenti a gruppi di ricerca di diversa estrazione e al progressivo affinamento dei mezzi di indagine e dei metodi di ricerca, molti aspetti del complesso problema attinente alla neurosecrezione e al neurone peptidergico, riguardanti soprattutto la sua caratterizzazione ultrastrutturale e la sua collocazione funzionale nell'ambito del sistema endocrino, sono stati affrontati e in buona parte risolti.

Dall'applicazione della moderna tecnica immunoistochimica alla microscopia ottica ed elettronica, sono scaturite informazioni dettagliate che hanno in buona parte sconvolto le nostre conoscenze relative alla topografia dei sistemi neuronali peptidergici classicamente noti e hanno consentito, in relazione alle crescenti dimostrazioni delle capacità neurosecretorie svolte da sempre più numerose categorie di neuroni, l'elaborazione di complesse mappe istotopochimiche che delucidano la precisa distribuzione territoriale di tutti i gruppi di neuroni peptidergici finora noti.

Tali recenti acquisizioni comportano una revisione concettuale del fenomeno della neurosecrezione (v.), che, dall'epoca della sua originaria formulazione a oggi, ha subito una progressiva evoluzione e amplificazione.

Inizialmente, come detto, l'uso del termine venne limitato all'attività secretoria dei nuclei magnocellulari so-

Digitized by Google

praottico e paraventricolare (NSO e NPV) situati nell'ipotalamo anteriore. Successivamente, agli inizi degli anni cinquanta, in relazione a ricerche ultrastrutturali ed istochimiche, il termine *neurosecrezione peptidica* è stato ampliato e applicato anche a vari raggruppamenti nucleari parvicellulari situati nell'ipotalamo anteriore e mediobasale. Al presente, viviamo il tempo della nuova endocrinologia del neurone: oggi il concetto della neurosecrezione peptidica ipotalamica, magnocellulare e parvicellulare, si è ancora più esteso e coinvolge l'attività protidosecernente di neuroni extraipotalamici nevrassiali, e talvolta extranevrassali, che si rivelano capaci di elaborare neuropeptidi ai quali attualmente vengono conferiti ruoli di elevatissima dignità funzionale, certamente non meno rilevanti di quelli attribuiti ai neuropeptidi classicamente noti.

Odiernamente la neurosecrezione viene quindi intesa come la via finale comune attraverso la quale si realizza la regolazione neuroendocrina.

È opportuno altresì sottolineare che, a seguito della sistematica applicazione delle tecniche immunocitochimiche e radioimmunologiche a distretti sempre più vasti, si è pervenuti, negli ultimi anni a un'acquisizione tanto suggestiva quanto imprevista: cioè, al riscontro di identici neuropeptidi, sia in cellule endocrine gastroenteropancreatiche, sia in neuroni del S.N.C. e autonomo. (V. GASTROINTESTINALI ORMONI; PARANEURONI; SISTEMA APUD).

Così, neuropeptidi originariamente isolati da neuroni ipotalamici o extraipotalamici (somatostatina, neurotensina, enkefaline) sono stati successivamente ritrovati in cellule endocrine gastriche, enteriche e pancreatiche; per contro, peptidi originariamente isolati e dimostrati prodotti da cellule endocrine gastroenteropancreatiche (sostanza P, gastrina, colecistochinina, bombesina, VIP) sono stati poi ritrovati abbondantemente presenti in neuroni centrali o periferici. Ciò ha conseguentemente portato, sia a una progressiva e naturale amplificazione del concetto della neurosecrezione, sia, corrispondentemente, a un'estensione del primitivo concetto APUD, che, nell'originaria formulazione del Pearse, era limitato a cellule endocrine peptidergiche del tratto gastroenteropancreatico (GEP) e che odiernamente include, tra l'altro, numerosi neuroni secernenti. Tutti questi citotipi sono unificati dalla loro comune capacità di produrre peptidi e/o monoamine biogene e dalla loro presunta comune origine embrionale da un unico stipite cellulare: la *cellula della neurocresta,* considerata oggi l'elemento neuroectodermico progenitore totipotente, programmato per una funzione neuroendocrina (v. PARANEURONI; SISTEMA APUD).

Enorme interesse ha destato inoltre il riscontro recentissimo nell'ambito del tratto gastroenterico, di *neuropeptidi contenuti nei terminali nervosi del sistema nervoso autonomo.* L'esistenza di un'innervazione peptidergica intestinale induce a ritenere che il sistema nervoso autonomo possa esplicare il suo controllo tramite una sua nuova divisione: quella peptidergica, oltre che attraverso le già note componenti monoaminergica, colinergica e purinergica. Che il componente peptidergico abbia un ruolo operante nel controllo dell'attività nervosa autonoma del sistema GEP sembra provato dal riscontro di caratteristiche modificazioni del contenuto in neuropeptidi nei terminali assonici che si distribuiscono a segmenti intestinali colpiti da particolari eventi morbosi che ne compromettono la motilità (malattia di Crohn, morbo di Hirschsprung, morbo di Chagas, acalasia del cardias, stenosi del piloro).

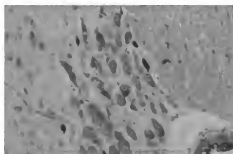



Fig. 30. Nucleo sopraottico di ratto: neurosecreto gomorifilo nei pirenofori e negli assoni della formazione nucleare (metodo di Gomori). (*Per gentile concessione del Prof. Pasqualino*).

Aspetti istofunzionali generali dei neuroni peptidergici

I neuroni peptidergici sono caratterizzati, dal punto di vista ultrastrutturale, dalla presenza di entità subcellulari che racchiudono i prodotti proteici della sintesi ormonale: le cosiddette *vescicole neurosecretorie* che posseggono un contenuto uniformemente elettrondenso e hanno dimensioni più ragguardevoli rispetto alle grandi vescicole granulari tipiche dei neuroni monoaminergici; il loro diametro è infatti sempre superiore a 1000 Å (1500 Å

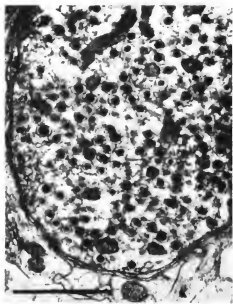



Fig. 31. Microfotografia elettronica di terminale assonico di neurone peptidergico con vescicole neurosecretorie. (*Da Follenius*).

Digitized by Google

in media) (fig. 31). Accanto a tali vescicole, in corrispondenza dei terminali assonici neurosecretori, si riscontrano anche vescicole di piccolo diametro (500 Å in media) e a contenuto elettrondenso o non elettrondenso: le *vescicole sinaptiche* (fig. 32). Altri dati ultrastrutturali significativi che rappresentano, in un certo senso, un contrassegno dell'attività protidoformatrice del neurone peptidergico, consistono nel riscontro di un reticolo endoplasmatico granulare e di un complesso di Golgi riccamente rappresentati. Vi è accordo generale, da parte dei numerosissimi AA. che si sono occupati dell'argomento, nel ritenere che i granuli neurosecretori e il loro contenuto proteico derivino dall'attività operativa congiunta del reticolo endoplasmico e del complesso golgiano (*GERL complex*), secondo le sequenze ultrastrutturali tipiche di una qualsiasi cellula secernente a elevata sintesi proteica (fig. 33). Rimangono ancora non perfettamente definite le modalità con le quali i neuropeptidi vengono liberati nel torrente circolatorio (exocitosi?).

Distribuzione topografica dei neuroni peptidergici

In accordo con l'evoluzione storico-concettuale del fenomeno della neurosecrezione peptidica a cui si è accennato, abbiamo ritenuto utile raggruppare provvisoriamente i neuroni peptidergici *in tre principali sistemi*, premettendo che non esiste una netta delimitazione topografico-funzionale nell'ambito di ciascun sistema e tra i diversi sistemi. 1) Sistema neuronale peptidergico magnocellulare intraipotalamico. 2) Sistema neuronale peptidergico parvicellulare ipofisiotropico intraipotalamico ed extraipotalamico. 3) Sistema neuronale peptidergico non ipofisiotropico centrale e periferico.

Fig. 32. Microfotografia elettronica della zona neuroemale della eminenza mediana: terminali assonici peptidergici (g) e aminergici (v). Bm) Membrana basale di un capillare; C) nucleo di cellula endoteliale di un capillare fenestrato (le frecce sottili indicano le fenestrature chiuse da un sottile diaframma); cf) fibre collagene della parete del capillare. Gli assolemmi di terminali assonici adiacenti non presentano differenziati dispositivi di giunzione; soltanto in corrispondenza delle zone di accostamento di taluni terminali assonici alla membrana basale del capillare, gli assolemmi presentano uno speciale dispositivo di giunzione: *fuzzy coat* (↑). (*Per gentile concessione del Prof. Clementi*).

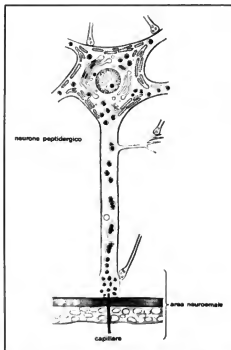



Fig. 33. Rappresentazione schematica dell'ultrastruttura del neurone peptidergico. (*Da Knowles, modificata e ridisegnata*).

1. *Sistema neuronale peptidergico magnocellulare intraipotalamico.* – Costituisce il *sistema ipotalamo-neuroipofisario*, formato, come detto, dal complesso dei nuclei ipotalamici sopraottico e paraventricolare e dalla neuroipofisi. A questi nuclei si attribuisce, come è ormai a tutti noto, il ruolo di centri elaboratori di due octapeptidi ormonali già indicati come ormoni neuroipofisari: l'*adiuretina-vasopressina* e l'*ossitocina*, i quali vengono veicolati lungo le fibre del tratto ipotalamo-neuroipofisario mediante sostanze di natura proteica (neurofisine) sino alla neuroipofisi, considerata esclusivamente la sede di immagazzinamento del neurosecreto e degli ormoni anzidetti (v. IPOFISI; IPOTALAMO).

Il classico metodo di Gomori alla cromoematossilina-floxina per la visualizzazione del neurosecreto, è oggi integrato dalle tecniche immunoistochimiche che permettono la visualizzazione diretta dei due octapeptidi e delle neurofisine che li veicolano sino alla neuroipofisi. Esistono, come è noto, due neurofisine chimicamente differenti nell'ipotalamo dei mammiferi: la prima è rilasciata nel sangue in risposta a estrogeni (*Estrogen-Stimulated Neurophysin*: ESN); la seconda in seguito a stimolo nicotinico (*Nicotine-Stimulated Neurophysin*: NSN).

L'impiego delle tecniche di immunoistochimica ha sconvolto le classiche concezioni sulla topografia dei due neuropeptidi originariamente ritenuti esclusivamente limitati ai neuroni SO e PV. Anzitutto, in aggiunta alle classiche proiezioni del tratto sopraottico ipofisario nei capillari neuroipofisari, è stata evidenziata anche una sua proiezione, proveniente dal nucleo ipotalamico paraventricolare, nei capillari dello strato esterno dell'eminenza mediana; si ritiene che, tramite questa via, la vasopressina possa avere un ruolo nel rilascio dell'ACTH ipofisario. In secondo luogo, è stata documentata immunoistochimicamente la presenza di vasopressina e neurofisina anche nel nucleo *soprachiasmatico* del topo e del ratto, nei *taniciti* del recesso infundibolare del III ventricolo e nell'*organo vascoloso della lamina terminale* della scimmia (OVLT), nel *talamo dorsale*, nella *habenula laterale*.

2. *Sistema neuronale peptidergico parvicellulare ipofisiotropico.* – È noto che alcuni neuroni situati nell'ipotalamo anteriore e mediobasale, riuniti nei *nuclei parvicellulari*, sono capaci di svolgere un'attività neurosecernente, elaborando materiale di natura polipeptidica; i cosiddetti *releasing and inhibiting factors*, i quali, trasportati lungo gli assoni dei corrispondenti neuroni peptidergici, raggiungono il territorio dell'*eminenza mediana* e da qui, attraverso il circolo del sistema portoipofisario, pervengono nell'adenoipofisi, ove esplicano la loro azione stimolante o inibente sul rilascio degli ormoni anteipofisari classicamente noti. Pertanto, il territorio ipotalamico sede dei neuroni endocrini parvicellulari viene anche indicato come *area ipofisiotropica (HTA)*, e vengono indicati come *neurormoni ipofisiotropici* i neuropeptidi da essi elaborati (v. IPOTALAMICI FATTORI).

L'area ipofisiotropica parvicellulare del ratto (fig. 34) comprende: il nucleo soprachiasmatico; il nucleo ipotalamico anteriore; il nucleo paraventricolare; il nucleo arcuato; il nucleo sopraottico; il nucleo ventromediale e dorsomediale.

A seguito di un immane lavoro di isolamento e caratterizzazione chimica, compiuto indipendentemente dai gruppi di Schally e Guillemin, sono stati finora sintetizzati in laboratorio tre neuropeptidi originariamente ipotalamici: l'*LH-RH* (*Leuteinizing Hormone-Releasing Hormone*), il *TRH* (*Tyrotropic Releasing Hormone*) e il *GH-IH* (*Growth Hormone-Inhibiting Hormone*, o somatostatina). Di essi la tecnica immunoistochimica ha precisato l'esatta localizzazione in vari territori ipotalamici. Va chiarito che essi sono stati inoltre riscontrati con il metodo immunoistochimico in aree extraipotalamiche (organi periventricolari, tronco cerebrale, midollo spinale), nonché in cellule di diversi organi e tessuti facenti parte del sistema endocrino diffuso (v. PARANEURONI; SISTEMA APUD). La disponibilità di grandi quantità di questi tre ormoni sintetici e di diversi loro analoghi, ha permesso il loro impiego in campo clinico, sia come agenti diagnostici che come agenti terapeutici.

3. *Sistema neuronale peptidergico non ipofisiotropico centrale e periferico.* – È costituito da neuroni peptidergici a localizzazione diffusa nevrassiale o extranevrassiale (neuroni gangliari simpatici e metasimpatici).

Deve essere ribadita l'attuale tendenza a considerare i neuropeptidi di questo sistema più come probabili neuromediatori (*putative neurotransmitters*) che come neurormoni.

L'elenco provvisorio dei neuropeptidi elaborati da questo sistema neuronale comprende, attualmente: la *neurotensina*, la *bombesina*, la *motilina*, la *gastrina*, l'*angiotensina*, la *sostanza P*, il *VIP*, la *colecistokinina*, le *endorfine* e le *enkefaline*.

Di ciascuno di essi ci limiteremo a riferire soltanto i dati immunoistochimici più significativi (fig. 35).

a) *Neurotensina.* – È un tridecapeptide originariamente isolato dall'ipotalamo bovino e caratterizzato chimicamente nel 1975. Recenti studi, risultanti dalla combinazione di tecniche radioimmunologiche e di tecniche immunocitochimiche applicate alla microscopia elettronica, hanno dimostrato elevate concentrazioni di neurotensina in granuli elettrondensi di grandi cellule (*cellule N*) distribuite nell'ileo umano. La presenza di cellule N limitate

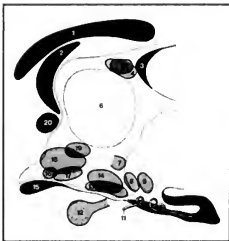



Fig. 34. Rappresentazione schematica dell'area ipofisiotropica dell'ipotalamo di ratto. 1) Corpo calloso; 2) fornice; 3) commessura posteriore; 4) nucleo abenulare laterale; 5) nucleo abenulare mediale; 6) talamo; 7) nucleo ipotalamico dorsomediale; 8) nucleo ipotalamico posteriore; 9) nucleo mammillare mediale; 10) ipofisi; 11) circolo portale ipotalamo-ipofisario; 12) nucleo amigdaloideo; 13) nucleo arcuato; 14) nucleo ipotalamico ventromediale; 15) chiasma ottico; 16) nucleo soprachiasmatico; 17) nucleo sopraottico; 18) nucleo ipotalamico anteriore; 19) nucleo paraventricolare; 20) commessura anteriore. (*Da Martini, modificata e ridisegnata*).

alle sezioni terminali dell'intestino tenue fa presumere che la neurotensina intestinale sia implicata in qualche maniera nei processi digestivi.

b) *Bombesina.* – Peptide costituito da 14 aminoacidi, originariamente estratto dalla pelle di alcuni anfibi dal gruppo di Erspamer. Con tecnica immunoistochimica è stata dimostrata la presenza del peptide nell'ipotalamo, nel talamo, nella corteccia limbica, in terminali assonici distribuiti nella sottomucosa duodenale, nonché in cellule endocrine (*cellule P*) del tratto gastroenterico (antro gastrico, ghiandole del Brunner) e del polmone umano di feti e di neonati (epitelio dei piccoli bronchi).

c) *Motilina.* – Peptide isolato e caratterizzato primitivamente a livello intestinale dagli estratti di mucosa duodenale e digiunale. Assai recentemente un'immunoreattività è stata riscontrata in diversi territori cerebrali della scimmia e del cane (pineale, ipofisi, ipotalamo, emisferi cerebrali e cervelletto).

d) *Gastrina.* – Peptide originariamente gastropancreatico. Hökfelt e coll. e Rehfeld hanno studiato la distribuzione immunoistochimica cerebrale della gastrina trovando positività nella neuro- e adenoipofisi, nell'ippocampo, nell'ipotalamo e nella parte mediale dello strato esterno dell'eminenza mediana.

e) *Angiotensina.* – Octapeptide di origine primitivamente renale. Elevata immunoreattività è stata riscontrata soprattutto nell'ipotalamo; Fuxe e coll., con metodo immunoistochimico, hanno osservato positività nell'ipotalamo, nell'area perifornicale, nello strato esterno dell'eminenza mediana (parte mediana), nel nucleo amigdaloideo centrale, nella colonna simpatica mediolaterale e nella sostanza gelatinosa del midollo spinale.

f) *Sostanza P.* – Peptide isolato originariamente dagli estratti di mucosa intestinale, da von Euler e Gaddum e successivamente caratterizzato strutturalmente come costituito da 11 aminoacidi. Recenti studi immunoistochimici hanno dimostrato che esso è localizzato in diversi territori cerebrali ed extracerebrali: ipotalamo, area preottica, strato interno dell'eminenza mediana, corpo striato, tronco cerebrale, midollo spinale, fibre nervose

Digitized by Google

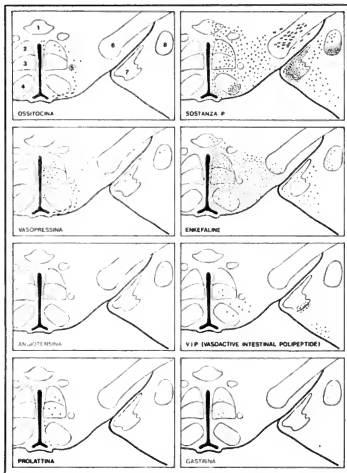



Fig. 35. Rappresentazione schematica della distribuzione di alcuni neuropeptidi in terminali nervosi di alcune aree nucleari dell'ipotalamo di ratto. Gli schemi sono stati desunti dai risultati ottenuti con i metodi di immunofluorescenza. 1) *Nucleus reuniens*; 2) porzione dorsale del nucleo dorsomediale; 3) porzione ventrale del nucleo dorsomediale; 4) nucleo ventromediale; 5) fornice; 6) parte retrolenticolare della capsula interna; 7) amigdala, nucleo mediale e (8) nucleo centrale. (*Da Hökfelt e coll., modificata e ridisegnata*).

OSSITOCINA — SOSTANZA P — VASOPRESSINA — ENKEFALINE — ANGIOTENSINA — VIP (VASOACTIVE INTESTINAL POLIPEPTIDE) — PROLATTINA — GASTRINA

perivascolari, gangli simpatici (cervicale superiore, celiaco e mesenterico inferiore). Studi microelettronici di Pickel sembrano dimostrare una similarità distributiva della sostanza P e delle enkefaline: terminali nervosi contenenti entrambi i peptidi sono stati visualizzati attorno a neuroni monoaminergici del *locus coeruleus*.

Nilsson, Pearse e Polak hanno fornito recenti precisazioni sulla localizzazione immunoistochimica della sostanza P nel tratto gastroenterico di diverse specie di mammiferi, dimostrandone la positività nelle fibre e nelle cellule gangliari del plesso di Auerbach e in cellule della mucosa provvisoriamente assimilate alle cellule EC_1.

g) *VIP (Vasoactive Intestinal Polipeptide)*. – Peptide isolato originariamente dall'intestino, da Said e Mutt, e successivamente caratterizzato come costituito da 28 aminoacidi. Con tecnica immunoistochimica è stata dimostrata la sua presenza in diverse aree corticali, nel nucleo amigdaloideo centrale, nell'ipotalamo, in alcuni neuroni gangliari del tratto gastrointestinale, in alcuni neuroni e in terminali assonici di alcuni gangli simpatici del ratto e delle cavie. Alti livelli del VIP sono stati documentati in molti tumori di origine cerebrale e neuroendocrina e in colture cellulari di neuroblastomi e astrocitomi. Infine rilascio di VIP è stato documentato a seguito della stimolazione dei nervi vaghi. Il recentissimo riscontro di VIP nei sinaptosomi di terminali assonici dell'ipotalamo, dello striato e delle aree corticali del ratto, lascia supporre che il peptide possa esplicare un ruolo fisiologico nel biochimismo della sinapsi, possibilmente come neurotrasmettitore e neuromodulatore.

h) *Colecistochinina*. – Peptide costituito da 33 aminoacidi, identificato primitivamente a livello intestinale nelle *cellule I* duodenali e successivamente, con tecnica immunoistochimica, in alcuni neuroni ipotalamici.

i) *Endorfine ed enkefaline*. – Nel 1976, Guillemin e coll. isolarono e caratterizzarono una serie di sostanze peptidiche di origine ipotalamica che Simon qualificò *endorfine* (dal fr. *endo*[*gène*] e [*mo*]*rfine*): la α-endorfina, composta da 16 aminoacidi; la β-endorfina, composta da 31 aminoacidi; la γ-endorfina, composta da 16 aminoacidi; la δ-endorfina, composta da 28 aminoacidi

Digitized by Google

Bloom e coll. localizzarono istochimicamente la α- e la β-endorfina nell'adenoipofisi e nella *pars intermedia*. Successivamente venne dimostrato che, nei sinaptosomi neuronali di diverse regioni del S.N.C., esistono recettori per la morfina e per i derivati dell'oppio che sembrano essere localizzati in quelle regioni del cervello e del midollo spinale implicate nella percezione del dolore; le endorfine sono capaci di fissarsi su tali recettori e di ripetere l'azione della morfina e delle droghe oppiacee.

Nel 1975, Hughes e coll. purificarono, da omogeneizzati di cervello di topo, due pentapeptidi identici come sequenze aminoacidiche, a eccezione dell'aminoacido terminale: in un caso metionina, nell'altro leucina; vennero perciò definiti *Met-enkefalina* e *Leu-enkefalina*; questi neuropeptidi si legavano strettamente ai recettori per gli oppiacei e dunque ripetevano l'azione delle endorfine (v. anche: MORFINOMIMETICI PEPTIDI).

Elde e coll., Hökfelt e coll., Simantov e coll., Pickel e coll. hanno mappato la distribuzione immunoistochimica delle enkefaline nel S.N.C. e periferico, documentando l'esistenza di neuroni enkefalinergici nel midollo spinale (corno posteriore), nel bulbo, nel mesencefalo, nell'ipotalamo, nello striato, nel sistema limbico, in gangli simpatici periferici.

Molto recentemente, con tecnica immunoistochimica, è stata dimostrata la presenza di enkefaline in cellule endocrine dell'antro gastrico e nelle cellule A del pancreas insulare.

Vi è ormai una notevole messe di dati secondo i quali le enkefaline svolgono, a livello encefalico, il ruolo di neuromediatori in numerosi sistemi neuronali preposti alla conduzione e alla soppressione del dolore; costituiscono dunque «le molecole della gioia» come le ha pittorescamente definite qualche A.

Concludendo, sembra più che opportuno puntualizzare come la complessità dell'organizzazione neuronale del sistema nervoso vieti ogni semplicistica e drastica deduzione relativamente all'esclusivo intervento di un singolo mediatore nel controllo di una determinata funzione cerebrale.

Nel Simposio Internazionale sulle interazioni dei vari neurotrasmettitori, tenutosi a Milano nell'ott. del 1976, è stato appunto discusso il problema relativo alle possibili correlazioni morfofunzionali che si stabiliscono tra le diverse categorie neuronali ai fini dell'esplicazione di singole e particolari funzioni cerebrali, nella regolazione delle quali possono di fatto intervenire neurotrasmettitori di diversa natura, organizzati in molteplici circuiti tra loro sintonizzati. Non si possono tacere, in proposito, le interessantissime integrazioni morfofunzionali che si istituiscono tra neuroni peptidergici e neuroni monoaminergici nell'ambito dell'ipotalamo, territorio ove convergono *inputs* neurali monoaminergici provenienti da vari sistemi neuronali. I terminali assonici di tali sistemi, costituiscono ricchi plessi che si mettono in rapporto sinaptico con i pirenofori peptidergici sia del sistema magnocellulare che di quello parvicellulare (figg. 36, 37). Questa serie di contatti di vario tipo che i neuroni monoaminergici istituiscono con i neuroni peptidergici, suggeriscono la possibilità che le *monoamine* (noradrenalina, serotonina, dopamina) di tali sistemi possano esplicare un *ruolo di controllo sull'attività incretiva dei neuroni peptidergici dell'ipotalamo endocrino*. Ove si pensi che tra questi si annoverano i neuroni peptidergici a competenza gonadotropa (Gn-RH) si comprenderanno i riflessi che questa acquisizione può avere nell'ambito dell'endocrinologia clinica e ginecologica (fig. 38).

Altri esempi di integrazione funzionale tra trasmettitori di vari sistemi neuronali dopaminergici, GABAergici, peptidergici, colinergici sono stati suggeriti in altri territori cerebrali come nel sistema nigrostriatale e mesolimbico, nel midollo spinale e nella corteccia cerebrale, ove sono stati supposti circuiti integrativi tra neuroni enkefalinergici e neuroni elaboranti sostanza P, ai fini della regolazione della percezione degli stimoli dolorifici. Notevoli sono le implicazioni fisiologiche e cliniche di questi nuovi dati.

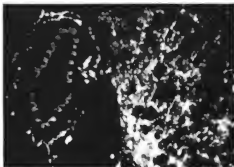



Fig. 36. Area ipofisiotropica ipotalamica del ratto: terminali monoaminergici fluorescenti contraggono rapporti sinaptici con i neuroni del nucleo sopraottico. Metodo di Falck. (*Originale Tessitore*).

NEUROISTOGENESI

Il t. n., centrale e periferico, si sviluppa in massima parte da un territorio ispessito dell'*ectoderma* posto nella regione dorsale dell'embrione: la *placca neurale*; alcuni neuroni che non subiscono il processo della centralizzazione, rimanendo extranevrassiali (neuroni olfattivi e visivi), si formano invece in seno ad abbozzi ectodermici di organi di senso periferici, detti *placodi*, situati nella regione cefalica dell'embrione.

La placca neurale fa la sua comparsa verso il 18° giorno di gestazione e si estende dal margine anteriore del nodo primitivo di Hensen al margine posteriore della membrana buccofaringea. È probabile che nell'uomo il materiale cordomesodermico funga da *induttore primario*, promuovendo la differenziazione ectodermale in placca neurale.

In un tempo successivo, la placca neurale subisce un

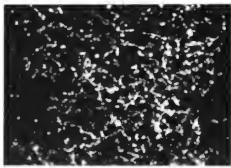



Fig. 37. Area ipofisiotropica ipotalamica del ratto. Terminali assonici fluorescenti contraggono sinapsi con pirenofori peptidergici del nucleo periventricolare. Metodo di Falck. (*Originale Tessitore*).

Digitized by Google

noradrenalina
serotonina
dopamina
neurormoni ipotalamici
(releasing factors)
vaso portale
dell'eminenza mediana

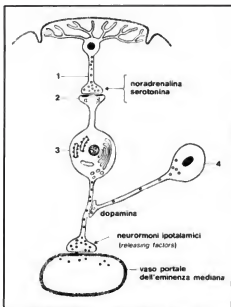



Fig. 38. Raffigurazione schematica del meccanismo di controllo monoaminergico e dopaminergico sui neuroni peptidergici Gn-RF (*gonadotropin releasing factors*) dell'ipotalamo endocrino. 1) Neurone noradrenergico o serotoninergico extraipotalamico; 2) recettori monoaminergici; 3) neurone peptidergico a competenza gonadotropa intraipotalamico; 4) neurone del sistema tuberoinfundibulare dopaminergico (TIDA). (*Originale Tessitore*).

processo di invaginazione lungo il suo asse centrale, formando la *doccia neurale* che si approfonda ulteriormente mentre i suoi bordi si innalzano costituendo le *pieghe neurali*; verso la fine della III settimana, queste pieghe, venendo in contatto sulla linea mediana, si fondono trasformando la doccia neurale in *tubo neurale*. Il processo di formazione e di chiusura della placca neurale è chiamato *neurulazione*; la chiusura avviene inizialmente in corrispondenza della regione cervicale superiore e successivamente si estende sia cranialmente che caudalmente; alle due estremità del tubo neurale rimangono due aperture: il *neuroporo anteriore* e il *neuroporo posteriore*, che si chiudono, rispettivamente, verso la metà e la fine della IV settimana.

Alcune cellule neuroectodermiche dei margini sporgenti di ciascuna piega neurale non si incorporano nel tubo neurale, ma si segregano e rimangono situate al di sopra della linea di fusione delle due pieghe, formando la cosiddetta *cresta neurale* alla quale oggi si annette una grande importanza istogenetica (fig. 39).

Il tubo neurale forma il S.N.C.; le sue pareti, infatti, ispessendosi ed espandendosi variamente, danno origine alle vescicole encefaliche primitive dalle quali si formerà l'*encefalo* e il *midollo spinale*, mentre il lume, modificandosi, costituirà le cavità definitive scavate nello spessore dell'encefalo e del midollo spinale: i *ventricoli cerebrali* e il *canale ependimale*.

Le creste neurali danno origine ai *gangli sensitivi cerebrospinali*, ai *nervi cranici* e *spinali*, ai *gangli viscerali*, ai *lemnoblasti* (progenitori delle cellule di Schwann), a speciali *cellule programmate per una funzione endocrina*: le cosiddette *cellule del sistema APUD* o *paraneuroni* (v.) e a cellule da cui origineranno le leptomeningi (aracnoide e pia madre).

Istogenesi del tubo neurale

Il problema relativo allo sviluppo delle cellule che costituiscono la parete del tubo neurale ha sollevato parecchie difficoltà interpretative.

Secondo la tradizionale concezione proposta da His (1890), la parete del tubo neurale è inizialmente costituita da un epitelio pseudostratificato formato da *cellule prismatiche* le cui estremità citoplasmatiche lambiscono le membrane limitanti esterna e interna del tubo neurale: è il cosiddetto *neuroepitelio*. Queste cellule, secondo His, rappresentano *elementi staminali indifferenziati* che en-

A
placca neurale
mesoderma (intraembrionale)
epitelio della cresta pre-neurale
endoderma
placca notocordale
B
doccia neurale
C
D
tubo neurale
cresta neurale
notocorda
intestino anteriore
aorta dorsale

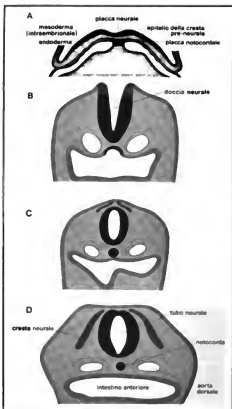



Fig. 39. Schemi illustranti la invaginazione della placca neurale (*A*) a formare la doccia neurale (*B*) e successivamente il tubo neurale (*C* e *D*). In *C* e in *D* appare la cresta neurale (18°-22° giorno di sviluppo).

Digitized by Google

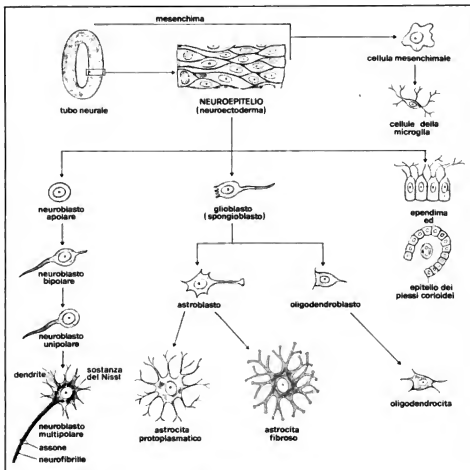



Fig. 40. Neuroistogenesi. (*Da Moore, modificata e ridisegnata*).

trano ben presto in attività mitotica dando origine *simultaneamente* a due citotipi ben distinti: i *neuroblasti* e gli *spongioblasti* i quali si portano verso l'esterno della parete, occupandone varie zone, per cui sin dall'inizio, si riconoscono diversi strati parietali: lo *strato germinale* o *ependimale*, il più interno, prospiciente la cavità del tubo neurale, occupato dalle cellule germinali indifferenziate e da una quota di spongioblasti che rimangono a limitare la cavità del tubo neurale costituendo le cellule ependimali; lo *strato mantellare*, intermedio, colonizzato principalmente da neuroblasti e da spongioblasti migranti; lo *strato marginale*, il più esterno, in cui si ritrovano propaggini citoplasmatiche, non nucleate, delle cellule germinali profonde, prolungamenti nervosi dei neuroblasti dello strato mantellare e spongioblasti differenziatisi nelle cellule di sostegno (cellule di nevroglia). Secondo questa veduta il neuroepitelio, già in fase precoce, sarebbe costituito da un aggregato eterogeneo di cellule, cioè da citotipi ben distinti che si formano contemporaneamente.

Con l'avvento della tecnica autoistoradiografica è stato possibile seguire l'origine ed il destino delle cellule del neuroepitelio, marcando il loro nucleo con *timidina tritiata* e osservandone la distribuzione nel contesto della parete del tubo neurale. In seguito a questi studi, Fujita ha proposto (1963) una revisione dello schema di His per ciò che riguarda la *sequenza temporale* degli eventi, sostenendo che il neuroepitelio è costituito, inizialmente, da una popolazione omogenea di cellule pluripotenti e che i loro diversi aspetti corrispondono a stadi diversi, che si svolgono in tempi successivi, di un particolare ciclo cito-

Digitized by Google

genetico. Secondo lo schema di Fujita, lo strato ependimale, detto *strato della matrice*, sarebbe colonizzato dalle cosiddette *cellule della matrice* e sarebbe costituito da tre speciali territori: la *zona M* (mitotica), la *zona I* (intermedia) e la *zona S* (di sintesi). Le cellule della matrice sarebbero animate da un ciclo riproduttivo periodico nel corso del quale modificano la loro forma allungandosi e accorciandosi, per cui il loro nucleo, dapprima si avvicina alla cavità del tubo neurale, successivamente se ne allontana subito dopo la mitosi; i nuclei compiono, dunque, un caratteristico *movimento di ascesa e discesa*, e poiché le mitosi non avvengono simultaneamente, nelle sezioni i nuclei appaiono disposti in più file. A seguito di tali processi mitotici alcune cellule figlie cessano di moltiplicarsi e migrando verso l'esterno occupano lo strato mantellare differenziandosi in *neuroblasti*; altre cellule figlie continuano a moltiplicarsi dando origine a cellule staminali gliali: gli *spongioblasti*, alcuni dei quali, rimanendo *in situ*, si differenziano in *cellule ependimogliali*; altri, migrando negli strati mantellare e marginale, si differenziano in *glioblasti* (astroblasti e oligodendroblasti).

Nell'istogenesi di questi citotipi si formano quindi, in un *primo tempo*, i neuroblasti; *più tardi* gli spongioblasti. Ancor più recentemente, lo schema di Fujita è stato ulteriormente ampliato da Sidman (1970) con la suddivisione della parete del tubo neurale in quattro strati: *ventricolare, subventricolare, intermedio* e *marginale*, la cui esistenza sembrerebbe giustificata dalla posizione raggiunta, in tempi successivi, dalle cellule staminali a seguito della loro capacità migratoria.

I neuroblasti, all'origine, hanno forma tondeggiante e sono privi di prolungamenti (*neuroblasto apolare*). Differenziandosi ulteriormente acquisiscono due processi situati ai poli opposti del loro pirenoforo (*neuroblasti bipolari*); successivamente si realizza, dal dendrite primitivo, il definitivo sviluppo delle arborizzazioni protoplasmatiche (*neurone multipolare*: fig. 40).

La maggior parte dei neuroblasti si forma prima della nascita ma è accertato che se ne formano molti anche dopo la nascita. Gli spongioblasti rappresentano le cellule staminali gliali; essi possono in seguito differenziarsi in elementi ependimogliali (ependimoblasti, ependimociti) se rimangono ancorati alla membrana limitante interna del tubo neurale, o in glioblasti se, perdendo la connessione con le membrane limitanti del tubo neurale, migrano differenziandosi successivamente in *astroblasti* ed *oligodendroblasti* e quindi in *astrociti* ed *oligodendrociti* i quali, raggiunta la loro sede definitiva nella compagine del sistema nervoso, si mostrano ancora capaci di moltiplicarsi dopo la nascita e perfino nell'adulto. Le cellule della *microglia* vengono classicamente ritenute di origine non ectodermica, ma *mesodermica*: esse compaiono nel sistema nervoso dopo la penetrazione in esso dei vasi sanguigni cui si accompagnano e migrano dal mesenchima meningeo invadendo il sistema nervoso in modo caratteristico (*zampilli di microglia*).

Bibliografia

Adams C. W. M., *Neurohistochemistry*, 1965, Elsevier, Amsterdam.
Agranoff B. W., Aprison M. H., *Advances in Neurochemistry*, 1975, Plenum, New York.
Anatomia del Gray, 1980, Zanichelli, Bologna.
Anden N., *Annu. Rev. Pharmacol.*, 1969, **9**, 119.
Axelrod J., Weinshilboum R., *N. Engl. J. Med.*, 1972, **287**, 237
Axelsson S. *et al.*, *Acta Physiol. Scand.*, 1972, **87**, 57.
Bargman W., *Int. Rev. Cytol.*, 1966, **19**, 183.
Bargman W., Sharrer B., *Aspects of Neuroendocrinology*, 1970, Springer, Berlin.
Bargman W., Hosche A. *et al.*, *Neurosecretion and Neuroendocrine Activity*, 1978, Springer, Berlin.
Berger B., *Histochemical Identification and Localization of Dopaminergic Axons in Rat and Human Cerebral Cortex*, in Costa E., Gessa G. L. eds., *Nonstriatal Dopaminergic Neurons*, 1977, Raven, New York, p. 13.
Bloom F. E., Battemberg E. L., *J. Histochem. Cytochem.*, 1976, **24**, 561.
Bloom W. E., Fawcett D. W., *A Textbook of Histology*, 1977, Saunders, Philadelphia.
Coons A. H., *Fluorescent Antibodies Methods*, in Danielli J. F. ed., *General Cytochemical Methods*, 1958, Academic Press, New York, p. 339.
Costa E., Gessa G. L., *Nonstriatal Dopaminergic Neuron*, 1977, Raven, New York.
Elde R., Hökfelt T. *et al.*, *Neuroscience*, 1976, **1**, 349.
Falck B. *et al.*, *J. Histochem. Cytochem.*, 1962, **10**, 348.
Falck B., Owman C., *Acta Univ. Lund.*, 1965, **11**/7, 1.
Gabe M., *Neurosecretion*, 1967, Gauthier-Villars, Paris.
Genazzani E., Herken H., *Central Nervous System*, 1974, Springer, New York.
Geoffrey H., Bourne H., *The Structure and Function of Nervous Tissue*, 1969, Academic Press, New York.
Goldstein M., Fuxe K., Hökfelt T., *Pharmacol. Rev.*, 1972, **24**, 293.
Golgi C., *Opera omnia*, 1903, Hoepli, Milano.
Guillemin R., *Science*, 1978, **204**, 390.
Hökfelt T., Fuxe K. *et al.*, *Brain Res.*, 1974, **66**, 235.
Hökfelt T., Fuxe K. *et al.*, *Neurosci. Lett.*, 1977, **5**, 25.
Hooper G., *Metabolism of Amines in the Brain*, 1969, Macmillan, New York.
Jacobowitz D. M., Palkowitz M., *J. Comp. Neurol.*, 1974, **517**, 13.
Kappers A., *Neurohumors and Neurohormones*, 1969, Springer, Wien.
Knowless F., Vollrat L., *Neurosecretion. The Final Endocrine Pathway*, 1974, Springer, Berlin.
Labrie F., Meites J., Pelletier G., *Hypothalamus and Endocrine Functions*, 1976, Plenum, New York.
Levi G., *Trattato di istologia*, 1935, UTET, Torino.
Lindvall O., Bjorklund A., *Histochemistry*, 1974, **39**, 97.
Martini L., Ganong W. F., *Neuroendocrinology*, 1966, Academic Press, New York.
Martini L., Motta M., Fraschini F., *The Hypothalamus*, 1970, Academic Press, New York.
Martini L., Ganong W. F., *Frontiers in Neuroendocrinology*, IV, 1976, Raven, New York.
Moore K. L., *Before We Are Born*, 1977, Saunders, Philadelphia.
Müller E. E., Nisticò G., Scapagnini U., *Neurotransmitters and Anterior Pituitary Function*, 1977, Academic Press, New York.
Palkovits M., *Microdissection of Discrete Hypothalamic Nuclei*, in Stumpf W., Grant L. eds., *Topographical Neuroendocrinology*, 1975, Karger, Basel.
Pasqualino A., Tessitore V., *Arch. Ital. Anat. Embriol.*, **80**, 1975, n. 3-4, 128.
Pasqualino A., Tessitore V., *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1975, **51**, 356.
Pensa A., *Trattato di istologia generale*, 1925, Soc. Ed. Libraria, Milano.
Pixel V. M., Joh T. H., Reis D. J., *J. Histochem. Cytochem.*, 1976, **24**, 792.
Ramón y Cayal S., *Histologie du système nerveux*, **1**, **II**, 1911, Maloine, Paris.
Ramón y Cayal S., *Trab. Lab. Rech. Biol. (Madrid)*, 1934.
Reichlin S., Baldessarini R. J., Martini J. B., *The Hypothalamus*, 1978, Raven, New York.
Rosati P., *Istologia*, 1981, Edi Ermes, Milano.
Scharrer E., Scharrer B., *Neuroendocrinology*, 1963, Columbia Univ. Press, New York.
Stumpf W., Grant L., *Topographical Neuroendocrinology*, 1975, Karger, Basel.
Stumpf W., Grant L., *Anatomical Neuroendocrinology*, 1975, Karger, Basel.
Stutinsky F., *Neurosecretion*, 1976, Springer, Berlin.
Tessitore V., *Gynecologie*, 1977, **28**, 131.
Tessitore V., Rizzo G., Romano M., *Arch. Sci. Med. Chir.*, 1968, **4**, 1.
Tessitore V., *Il neurone monoaminergico e il neurone peptidergico. Relaz. Atti Soc. Ital. Anat. 35° Conv. Naz., Cagliari, 15-19 settembre 1978.*
Tomlinson J. D. W., *The Neurone*, in Beck F., Lloyd J. B. eds., *The Cell in Medical Science*, 1974, Academic Press, New York, p. 351.
Trabucchi M. *et al.*, *J. Pharmac. Pharmacol.*, 1976, **28**, 244.
Ungerstedt U., *Acta Physiol. Scand.*, 1971, Suppl. 367.
Weiss L., Greep R. O., *Histology*, 1977, McGraw-Hill, New York.
Zetler G., *Distribution of Peptidergic Neurons in Mammalian Brain*, in Bargman W., Scharrer B. eds., *Aspects of Neuroendocrinology*, 1976, Excerpta Medica-American Elsevier, Amsterdam.

VINCENZO TESSITORE

Digitized by Google

ISTOPATOLOGIA

SOMMARIO

Alterazioni patologiche dei singoli elementi del tessuto nervoso

Morgagni prospettò la necessità, nel campo della medicina generale, di analizzare le malattie secondo il *tipo* e secondo la *sede* delle alterazioni. Nella patologia del S.N.C. per molto tempo si è indagato solo su quest'ultimo aspetto e ciò ha permesso un notevole sviluppo della patofisiologia.

Nissl per primo ha dato importanza anche al tipo della malattia, cioè alla qualità delle alterazioni tessutali e alla loro istogenesi. Egli è perciò il fondatore della neuropatologia classica. Il risultato delle ricerche di questa prima fase della neuropatologia classica ha trovato la sua espressione nelle opere di W. Spielmeyer (1914; 1922) e di A. Jacob. L'esposizione dell'istopatologia generale del sistema nervoso da parte di Spielmeyer rimarrà per sempre la base indispensabile di tutti gli studi di neuropatologia.

Il compito di trattare l'istopatologia generale del S.N.C. non è di facile attuazione e la ristrettezza dello spazio non permette che di abbozzare per grandi linee l'argomento.

Converrà in questa sede svolgere le varie *reazioni delle singole strutture* (cellule nervose, gliali e mesenchimali), mentre per le principali *sindromi patomorfologiche* si rimanda alle varie voci svolte in quest'opera. In questa trattazione si darà una informazione generale sulle alterazioni strutturali dei singoli elementi e si dimostrerà che dal «singolo sintomo» non è possibile trarre delle conclusioni sulla patogenesi e sull'etiologia. Le possibilità di reazione dei singoli elementi sono limitate, in modo che *noxae* diverse possono dare reazioni identiche delle cellule nervose e gliali, come d'altra parte la stessa *noxa* può produrre reazioni diverse. L'informazione generale sull'evoluzione temporale delle alterazioni e sulla patogenesi dei fenomeni riguardano le sindromi patomorfologiche, cui si rimanda (Peters).

In questi ultimi tempi, lo studio della patomorfologia del sistema nervoso ha compiuto grandi progressi, sia per l'impiego ormai routinario del microscopio elettronico, sia per l'attacco interdisciplinare (istochimico, biochimico, immunologico, etc.) dei fenomeni patologici che costituisce forse il vero grande progresso concettuale della ricerca di questi ultimi vent'anni. Questi progressi, se non hanno tolto in assoluto valore alle osservazioni di neuropatologia classica al microscopio ottico (di cui l'estensore di questa trattazione nella precedente edizione di questa Enciclopedia, G. Peters, è stato valido campione e di cui riporteremo alla lettera in prosieguo quei brani, ormai classici, che il tempo non ha sostanzialmente intaccato), purtuttavia hanno richiesto un aggiornamento di diversi punti capitali e in altri casi hanno messo in luce gli errori derivati da un'eccessiva, acritica fiducia nei quadri morfologici ottenuti con le tecniche ben note ed empiriche.

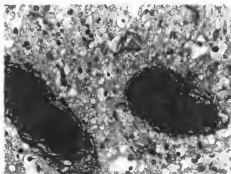



Fig. 41. Microfotografia all'elettronico di *dark neuron*. Corteccia cerebrale di cavia. Fissazione per immersione (8000 ×). (*Osservazione A. Conforti, Ist. Patologia generale, Roma*).

È necessario, però, premettere che a tutt'oggi una sintesi integrativa fra dati classici e acquisizioni moderne non può dirsi realizzata e che esistono tuttora punti oscuri, il cui acclaramento potrebbe portare a nuove revisioni del complesso campo.

Alterazioni patologiche della cellula nervosa

«La patologia della cellula nervosa è sempre stata oggetto del massimo interesse, considerata l'importanza funzionale delle strutture in oggetto; in genere, l'anormalità dei singoli elementi della cellula (ad es. zolle di Nissl, neurofibrille, nucleo, nucleolo, e strutture pericellulari), evidenziabile con vari metodi, come anche qualsiasi alterazione della forma e della struttura cellulari, potranno essere considerate come indice di una sua lesione; va però tenuto presente che sia la grandezza che la forma delle cellule, la disposizione e la forma della «tigroide» e la posizione del nucleo possono variare anche in condizioni normali. Anche inclusioni e depositi di varie sostanze nella cellula possono essere indice di una alterazione patologica. Comunque, bisogna fare attenzione a non interpretare qualsiasi deviazione da un 'quadro ideale' della cellula nervosa come una alterazione patologica intravitale» (Peters).

Un primo dato importante emerso dalle indagini attuali è che il problema dell'artefattualità di certi quadri non può essere semplicemente risolto, come sperava Nissl col suo *quadro equivalente cellulare*, dal confronto con quadri normali della stessa regione e specie allestiti con la stessa identica manualità. Si può ora affermare con certezza (malgrado isolate voci di dissenso) che sono artefatti (*dark neurons*; fig. 41) i quadri classici della *malattia ischemica* (fig. 42, *A*) e della *malattia omogeneizzante* (fig. 42, *B*) secondo Spielmeyer, che venivano un tempo considerati fra i pochissimi specifici per l'anossia/ischemia, oltreché della *malattia grave* di Nissl (fig. 42, *C* e *D*); questi artefatti sono legati a insulti meccanici del tessuto prima della sua definitiva fissazione; in patologia sperimentale, infatti, essi sono costantemente evitabili con l'applicazione rigorosa delle metc liche di perfusione/fissazione secondo Cammermayer (1962). Molti AA. avanzano dubbi sul significato non agonico anche della *malattia acuta* di Nissl.

Le cellule nervose possono presentare, in diverse situa-

Digitized by Google

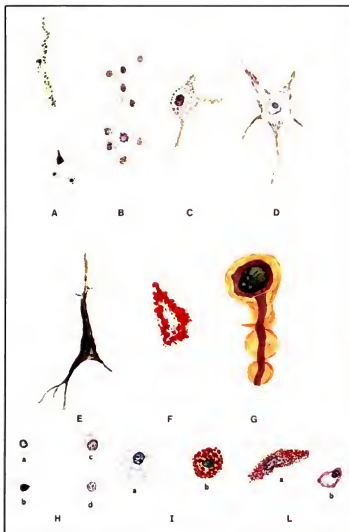



Fig. 42. *A-E*) *Malattie delle cellule gangliari*. *A*) Malattia ischemica della cellula con incrostazione del retieolo di Golgi. *B*) Malattia cellulare omogeneizzante di una cellula di Purkinje. *C*) Grave malattia cellulare: disfacimento del citoplasma in granuli e « anellini »; il nucleo è ridotto e mostra ipercromatosi. *D*) Malattia cellulare acuta (rigonfiamento). La sostanza di Nissl è ulteriormente disfatta; il nucleo è grande; i corpuscoli del nucleo sono vacuolizzati. *E*) Atrofia cellulare (malattia cellulare cronica). Raggrinzimento di tutta la cellula. *F*) *Degenerazione grassa della cellula nervosa*. *G*) *Alterazione del cilindrasse* (colorazione Alzheimer-Mann). Rigonfiamento terminale di un cilindrasse interrotto (sfera di retrazione) in mielosi funicolare. *H*) *Alterazioni della cellula gliale*. Differenti stadi di alterazione regressiva nei nuclei: a) ipercromatosi della parete del nucleo; b) distruzione di un nucleo con ipercromatosi totale; e) e d) cellule gliali in trasformazione progressiva; aumento del plasma; ingrandimento ed attivazione dei nuclei. *I*) *Cellule trasformate in granuli di grasso*: a) in preparato di Nissl (cellule reticolari); b) colorazione rosso-scarlatto di Herxheimer. *L*): a) mastcellule; b) plasmacellule (*Da Spielmeyer, ridisegnata*).

zioni morbose, *binucleazioni*, che alcuni AA. interpretano come fusioni da virus e altri come processi proliferativi (*progressivi*) abortiti.

L'aspetto del pirenoforo può presentare delle alterazioni come risposta a vari stimoli; trascurando i quadri artefattuali suddescritti, potremo parlare di *malattia acuta* di Nissl (o *rigonfiamento acuto* di Spielmeyer) quando la cellula si presenta rigonfia, la sostanza tigroide è scomparsa e il citoplasma si colora con i colori basici (metodo di Nissl) in un uniforme colore bluetto. Diversi aspetti riportano questa lesione al classico *rigonfiamento torbido* (fig. 43), che, nella sua forma tipica, fu osservato da Conforti *et al.* (1974), nei neuroni simpatici nell'intossicazione da bretilio. Gli AA. classici consideravano reversibili queste lesioni, mentre ritenevano irreversibile la *malattia grave* di Nissl (o *colliquazione* di Spielmeyer): in questa il neurone, molto rigonfio, presenta ipercromatosi nucleare con addensamento della cromatina; nel citoplasma, poco colorabile, si osservano punti ed anellini iperbasofili; al microscopio elettronico, il citoplasma appare chiaro, il reticolo ruvido degranulato e disperso; esiste microvacuolazione e corpi inclusi osmiofili, pleio-

Digitized by Google

morfi od omogenei (Matthews, 1973). Un'alterazione assai vistosa della cellula nervosa è quella che segue alla lesione del prolungamento neuritico: *alterazione retrograda*; l'aspetto più eclatante della reazione è l'impallidimento e la scomparsa delle zolle tigroidi, *cromatolisi*, che di regola avviene a partire dalla zona iuxtanucleare, *cromatolisi centrale*. Sono descritti fenomeni di cromatolisi ad andamento inverso (*cromatolisi periferica*); essi sono costanti nella lesione del prolungamento assonico delle cellule a T dei gangli spinali, mentre il pericarion si rigonfia ed il nucleo viene respinto alla periferia; al microscopio elettronico, si osserva la degranulazione delle *cisternae* del reticolo ruvido e la frammentazione di questo.

È ormai accertato, contrariamente all'opinione che si aveva in tempi recenti, ma effettivamente in accordo con la concezione primitiva del Nissl, che il periodo di cromatolisi corrisponde a un arresto della sintesi proteica; questa non riprende se non avviene la rigenerazione della tigroide: *cromatogenesi*.

A seconda del tipo di lesione, del distretto neuronale implicato e della specie dell'animale, si può avere la rigenerazione della tigroide e del neurite; oppure ciò non avviene, *acromatosi*, e la cellula degenera. Oltre che nelle lesioni già descritte, lesioni della tigroide si possono avere in diverse altre condizioni (pellagra); notevole la cromatolisi da anossia (Buchner e Luft, 1936) in cui si osserva degranulazione del reticolo ruvido e impaccamento reversibile delle *cisternae, paired cisternae* (fig. 44) (Palladini *et al.*, 1976).

Tuttora molto discusso il fenomeno (che non avviene in tutte le specie né in tutti i gruppi cellulari) della *degenerazione transinaptica* di Gudden, a proposito della quale Peters così classicamente si esprimeva:

«La *degenerazione transneuronica* (transinaptica), vale a dire la continuazione della degenerazione sui neuroni vicini, produce egualmente una cromatolisi centrale. L'alterazione della cellula è reversibile. Le regole cui obbedisce la degenerazione transneuronica sono finora ignote. Becker è dell'opinione che nessuna cellula nervosa può sopravvivere senza un minimo di stimoli afferenti.

Così, ad es., le cellule del corno anteriore del midollo mantengono la loro vitalità non solo per l'influenza dei neuriti del fascio piramidale, ma anche per gli impulsi afferenti dei neuriti di cellule del sistema extrapiramidale, delle cellule del corno posteriore e di quelle del sistema intrinseco del midollo. La mancanza dell'alterazione transinaptica nelle cellule del corno anteriore del midollo dopo interruzione del fascio piramidale, secondo Becker, sarebbe spiegata per gli stretti collegamenti funzionali con altri nuclei. Anche la mancanza della degenerazione transneuronica delle cellule del corno anteriore dopo lesioni dell'intera sezione del midollo sarebbe dovuta ai collegamenti con il sistema intrinseco del midollo. Forse anche il fattore tempo ha una certa importanza: la degenerazione transneuronica ha bisogno di anni o decenni per la sua esplicazione. Una lesione trasversale del midollo di solito non permette una sopravvivenza di più di alcuni mesi. Secondo Becker il fattore decisivo è dato quindi dalla quantità degli impulsi afferenti che arrivano a una determinata cellula (*le neuron vit de sa fonction*; Marinesco). Se noi prendiamo in considerazione i risultati degli esperimenti fatti sugli animali da Gudden, von Monakov, Durante, Nissl, Becker, in linea generale possiamo dire che i fenomeni di degenerazione transneuronica nel sistema nervoso immaturo sono molto più imponenti come rapidità di decorso e come estensione che nel cervello dell'adulto. La tendenza alla degenerazione transneuronica, secondo Becker, sarebbe maggiore negli animali più evoluti, nei quali sarebbe minore la rapidità del decorso».

Le lesioni irreversibili portano la cellula alla *necrosi*, con picnosi nucleare, iperplasia dei neurofilamenti e dei

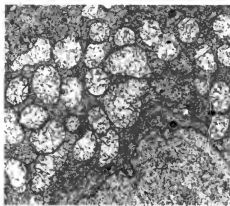



Fig. 43. Microfotografia all'elettronico di neurone del ganglio cervicale superiore di topo trattato con bretilio. Rigonfiamento torbido con diluizione della matrice che, osservato all'elettronico, corrisponde al rigonfiamento mitocondriale (18.000 ×). (*Osservazione F. Caramia e A. Conforti, Ist. Patologia generale, Roma*).

neurotubuli, alterazioni della matrice mitocondriale, aspetto fioccoso della sostanza fondamentale citoplasmatica. La necrobiosi della cellula nervosa comporta piuttosto il quadro dell'*atrofia*, descritta nella senescenza, ma anche in certi neuroni a vita breve (cellule di Mauthner degli Ittiopsidi; Stefanelli, 1973), in cui la cellula impicciolisce conservando la sua forma, infiltrandosi di lipofuscina (fino all'*atrofia pigmentaria*, fig. 45) e presentando un'iperplasia dei neurofilamenti (Barron e Dentinger, 1979).

Al contrario, sono state descritte *ipertrofie* neuronali, legate a eteroploidie (Bignami *et al.*, 1968; Manz *et al.*, 1979).

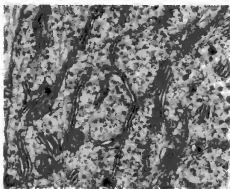



Fig. 44. *Paired cisternae* in neurone cromatolitico per anossia. (Microscopio elettronico; 35.000 ×). (*Osservazione Medolago-Albani e Conforti*).

Digitized by Google

Fig. 45. Atrofia pigmentaria della cellula nervosa. Citoplasma reticolare (colorazione di Nissl). (*Osservazione Peters*).

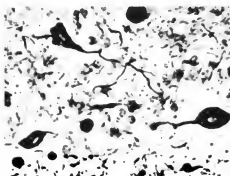



Fig. 46. Alterazione fibrillare di Alzheimer in tre cellule nervose. Da notare i prolungamenti serpiformi evidenziabili per un lungo tratto del loro decorso (impregnazione di von Braunmühl). (*Osservazione Peters*).

L'apparato neurofibrillare può andare incontro a varie alterazioni, in generale patrimonio del quadro morfologico delle demenze senili; la più comune è la *degenerazione neurofibrillare* di Alzheimer (fig. 46), in cui con le impregnazioni argentiche si vengono a evidenziare nelle cellule delle strutture filamentose grossolane (ad anello, a fiamma), che un tempo si ritenevano neurofibrille degenerate, ma che ora è noto che sono costituite da fasci di filamenti gemini (*twisted*), del diametro medio di 200-220 Å, con costrizioni/espansioni da 100 a 800 Å, costituiti da un'elica bifilare di due filamenti di 130 Å (Wisniewski e Soifer, 1978). La natura di questi filamenti è tutt'ora discussa, taluni AA. ritenendoli formati dall'abnorme assemblaggio di subunità di proteine neurofilamentose, altri AA. neurotubulari; anche la patogenesi è discussa: si sospetta (De Boni e Crapper, 1978) un agente virale. Considerata dai classici come imparentata con la precedente, la *degenerazione granulo-vacuolare* consiste nella presenza di uno o più vacuoli chiari nel citoplasma, con al centro un granulo amorfo argentofilo, che sono stati interpretati come autofagosomi (Mann, 1978). Col nome di *corpi di Pick* della malattia omonima si intendono delle strutture, incluse nel citoplasma di neuroni che appaiono rigonfi e cromatolisati, formate da un intreccio irregolare di filamenti moniliformi, di tubuli di 75-120 Å di diametro e una matrice di granuli osmiofili.

Sperimentalmente (alluminio, iminodipropionitrile, vinblastina, etc.) e in diverse situazioni di patologia spontanea (distrofia neuroassonale, ipertrofia olivare) si osservano accumuli di neurofilamenti morfologicamente identici ai normali.

Nella paralisi sopranucleare sono stati descritti accumuli di filamenti di incerto significato e del diametro di 150 Å.

In varie circostanze, si ha accumulo nel citoplasma o nel nucleo di sostanze abnormi, variamente configurate; particolarmente vistosa la *degenerazione utriculare* (figg. 47 e 48) che colpisce anche la macroglia, in cui il neurone appare mostruosamente deformato a palla o a borsa dall'accumulo intracitoplasmatico, in realtà intralisosomale, di sostanze varie, a varia struttura e reattività istochimica, in rapporto ad alterazioni metaboliche genetiche (v. LISOSOMALI MALATTIE); deformazione del neurone, generalmente di minore entità, si ha nell'accumulo patologico di lipofuscina (progeria, ceroido-lipofuscinosi).

La lipofuscina è un pigmento giallastro, autofluorescente, sudanofilo e insolubile nei solventi dei grassi, che trova la sua origine in processi di necrosi focale, verosimilmente legati a fenomeni di perossidazione lipidica (Palladini *et al.*, 1974); dal punto di vista ultrastrutturale, può essere formata sia da granuli densi che da lamelle variamente disposte (*fingerprints, curvilinear bodies*, etc.; fig. 49).

Inclusioni citoplasmatiche svariate, eosinofile, di struttura microfibrillare, sono state descritte anche in casi apparentemente normali e sono pertanto di oscuro significato. Nel morbo di Parkinson, si descrivono inclusi eosinofili, *corpi del Lewy*, che appaiono come strutture rotonde, generalmente a coccarda, formate da intrecci di filamenti di 100-150 Å di diametro, con granuli densi e vescicole di tipo sinaptico catecolaminergico, il che ha fatto ipotizzare rapporti fra alterato metabolismo di questi neurotrasmettitori e corpi di Lewy. Di natura autofagica sono invece ritenuti i *corpi di Bunina*, anch'essi eosinofili, formati da una matrice finemente granulare con strutture vescicolo-tubulari e mitocondri degenerati (Tomonaga *et al.*, 1978), che si rinvengono nelle cellule

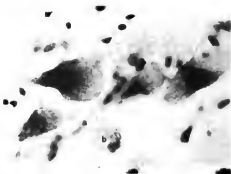



Fig. 47. Malattia di Tay-Sachs. Cellule nervose in degenerazione utriculare del V strato dell'area gigantopiramidale, fortemente rigonfiate. a) Neurite rigonfio; b) cellula granuloadiposa. (*Osservazione Peters*).

Digitized by Google

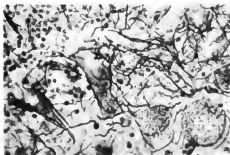



Fig. 48. Gangliosidosi. Evidente degenerazione utriculare dei neuroni. (*Osservazione Palladini*).

motorie nella sclerosi laterale amiotrofica. I *corpi di Lafora* della mioclonoepilessia sono da molti AA. ritenuti correlati a un'alterazione del metabolismo dei carboidrati. Si tratta di sferule intracitoplasmatiche, talora addirittura libere nel citoplasma, violentemente metacromatiche, formate da esteri fosforici del glicogeno e composte da fibre elicoidali di 75 Å, immerse in una matrice granulosa con corpuscoli sferici di 300 Å (fig. 50). Considerati specifici della rabbia sono i *corpi del Negri*, strut-

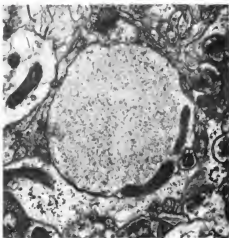



Fig. 50. Corpo di Lafora (sferula intracitoplasmatica) in un caso di mioclonoepilessia incluso in un assone tagliato trasversalmente. (Microscopio elettronico; 30.000 ×). (*Osservazione Medolago-Albani*).

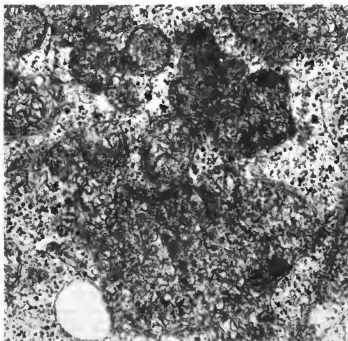



Fig. 49. Aspetto di *fingerprints* in ceroido-lipofuscinosi. (Microscopio elettronico; 30.000 ×). (*Osservazione Medolago-Albani*).

Digitized by Google

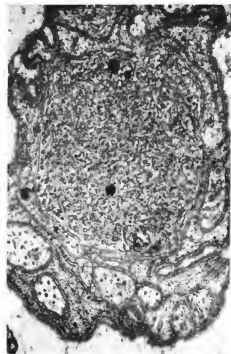



Fig. 51. Sezione trasversa di un assone amielinico periferico (cute), all'interno del quale si osservano formazioni tubulovescicolari che costituiscono lo sferoide. (Microscopio elettronico; 24.000 ×). (*Osservazione Medolago-Albani*).

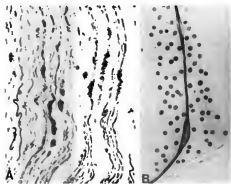



Fig. 52. *A*) Nervo periferico. Frammentazione del cilindrasse con formazioni a cavatappi, a gomito e a spirale (colorazione secondo Bielschowsky). *B*) Cilindrasse di una cellula di Purkinje con sfilacciamento (*effilochement*) delle neurofibrille (colorazione secondo Bielschowsky). (*Da Spielmeyer*).

ture citoplasmatiche rotonde od ovali, con 1-2 corpi centrali granulosi, circondati da corpicciattoli minuti, fortemente basofili; sono costituiti da virioni ogivali del virus da strada, avvolti in un intreccio di filamenti elettrondensi assai sottili, con strutture tubulari di 1200-1400 Å.

Inclusioni nucleari sono state descritte in numerose infezioni virali e sono state convenzionalmente denominate da Cowdry *tipo A* e *tipo B*. Il tipo A è eosinofilo, subsferico, unico, di grossa taglia (diametro come il nucleo) ed è formato da un intreccio di filamenti e di virioni di 90 Å di diametro; si ritrova specialmente nelle encefaliti da *herpes simplex*. Il tipo B è più piccolo (all'incirca, del diametro del nucleolo), sferico e spesso plurimo.

Abbiamo visto in precedenza come la cellula nervosa reagisca (*degenerazione retrograda* o *reazione assonale*) alla lesione del suo assone; sembra reagisca meno intensamente, e in ogni modo con quadri diversi, alla lesione dei dendriti, dato che si è osservata una progressiva degenerazione e scomparsa di questi durante l'invecchiamento (Geinisman *et al.*, 1978); in ogni caso è noto da molto tempo che la lesione del prolungamento dendritico delle cellule a T dei gangli spinali non comporta il quadro della cromatolisi.

L'assone leso presenta una serie di alterazioni, come sempre non specifiche per la *noxa* vulnerante, la cui patogenesi è, almeno in parte, legata all'esistenza di un flusso assonale; a monte della lesione vengono a formarsi, quasi ad opera della pressione; degli ingrossamenti, *sferoidi*, *boules argentophiles*, *torpedoes*, in cui il microscopio elettronico svela accumuli di neurofibrille, ammassi di strutture vescicolo-membranose, mitocondri e corpi densi complessi (figg. 42, *G* e 51); invece, il moncone distale va incontro a una *degenerazione moniliforme* (fig. 52, *A*), con rigonfiamenti plurimi, inizialmente a struttura più o meno simile a quella dei rigonfiamenti prossimali, ma in cui rapidamente si instaura il quadro della degenerazione delle neurofibrille (eventualmente, resesi ipervisibili nel periodo precedente, fig. 52, *B*) e dei neurotubuli (*disintegrazione granulare*), sostituiti da una massa granulo-fioccosa. Nello stadio terminale, si ha frammentazione, liquefazione e scomparsa del cilindrasse, sostituito da tessuto connettivale (nel sistema periferico) o da una intensa gliosi fibrillare orientata nel senso dei fasci scomparsi (*gliosi isomorfa*); è stata descritta la calcificazione distrofica di questi cilindrassi necrotici.

Alla lesione del cilindrasse segue inevitabilmente la lesione della sua guaina mielinica, come si osserva nel modo più schematico nella lesione meccanica del prolungamento: *degenerazione walleriana*; il contrario, invece, non è sempre vero, perché la guaina mielinica può essere danneggiata fino alla scomparsa, *demielinizzazione*, senza danno a medio termine del cilindrasse stesso: *dissociazione assomielinica* secondo Charcot; così avviene in certe leucodistrofie, in cui si ritiene che il meccanismo patogenetico sia dismielogenetico, per il difetto metabolico, o nella leucoencefalite multifocale progressiva, dov'è incriminato l'attacco virale diretto sull'oligodendrocita (Poser, 1978). La lesione mielinica è immediatamente svelata dall'ipercolorabilità all'osmio, legata alla precocissima messa in libertà di esteri del colesterolo, e dallo spezzettarsi della guaina in frammenti a livello delle incisure di Schmidt-Lanterman: *elissoidi di mielina* (fig. 53); in questi si osserva che la mielina perde la caratteristica bandatura per assumerne una uniforme, a periodo di 40 Å, e successivamente si decompone in ammassi granulari e inclusioni polimorfe, mentre istochimicamente perde l'osmiofilia e assume una sudanofilia vivace, da grassi neutri, e da ultimo una paS-positività ultrastruttu-

Fig. 53. *A*) Stadio della degenerazione granulare del cilindrasse (sclerosi multipla). *B*) Nervo periferico. Disfacimento del tubo mielinico in elissoidi; in parte è presente anche il disfacimento in granuli. (Colorazione secondo Bielschowsky). (*Da Spielmeyer*).

Fig. 54. *A*) Accumuli gliali (iperplasia); colorazione di Nissl. *B*) Astrociti gemistocitici; a) cellule granuloadipose. *C*) Astrociti fibrosi reattivi (paralisi progressiva); colorazione di Cajal. *D*) Gliosi fibrillare nella bianca sottocorticale (panencefalite). (*Osservazione Peters*).

ralmente legata agli ammassi di corpi inclusi polimorfi (Lassmann e Wisniewski, 1979). In linea generale, come vedremo più avanti, le alterazioni mieliniche sono accompagnate da notevoli reazioni gliomesenchimali.

Alterazioni patologiche dell'astroglia

La natura «labile», secondo Bizzozzero, dell'astroglia e quindi la sua capacità di riprodursi per mitosi anche nell'adulto è stata accertata da un decennio appena (Mori e Leblond, 1969); la glia, oltre alle importanti funzioni metaboliche che si estrinsecano nel *rapporto glio-neuronale* secondo Hyden e che rende conto del marcato rigonfiamento astrocitario nell'edema cerebrale, svolge anche una funzione riparativa, analogamente a quanto si verifica in altri organi con la fibrosi di sostituzione (Adams, 1958); ciò avviene per un'iperplasia (con ipertrofia) della glia fibrillare (fig. 42, *H*; fig. 54, *A, C, D*), *gliosi fibrillare* reattiva, la cui disposizione architettonica può essere anarchica (*gliosi anisomorfa*) od ordinata (*gliosi isomorfa;* v. sopra) (fig. 55). L'organizzazione fibrosa delle lesioni inizia a livello subpiale, perivasale e subependimale, poi progredisce verso il centro del focolaio di lesione; negli stadi recenti, si osservano numerosi nuclei gliali (fig. 56), poi questi diminuiscono ed il tessuto gliale tende al raggrinzimento: *sclerosi*; per lo più, specie nelle lesioni gravi e/o infette, interviene anche il connettivo: cosiddetta riparazione mista glio-mesenchimale secondo Peters.

La gliosi astrocitaria non è una comune cicatrice, quali quelle connettivali di altri organi, ma ha caratteristiche sue peculiari. Si ritiene oggi che essa possa svolgere un ruolo nell'epilettogenesi, in rapporto all'attività sul tasso di K^+ extracellulare, tramite la pompa ionica particolarmente attiva in queste cellule (Bignami e Palladini, 1966; Ward, 1978; Brotchi, 1978).

Gli astrociti fibrillari reattivi presentano un forte aumento del contenuto in RNA citoplasmatico e delle pro-

Fig. 55. Gliosi isomorfa in un cordone del midollo spinale degenerato. (Colorazione Weigert). (*Da Spielmeyer*).

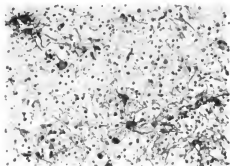



Fig. 56. Tessuto fibrogliale giovane (placca acuta della sclerosi a placche). (Colorazione secondo Holzer). (*Osservazione Peters*).

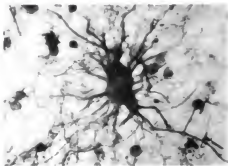



Fig. 57. Astrocita protoplasmatico gigantesco (*Monstergliazelle*). (Colorazione secondo Holzer). (*Osservazione Peters*).

teine, in correlazione con l'aumento di sintesi delle proteine gliofibrillari specifiche (GFA secondo Bignami e Dahl, 1976). Pertanto, essi posseggono un citoplasma ben colorabile anche nelle colorazioni alla Nissl, il che di solito non avviene; all'interno del loro citoplasma compare glicogeno e un gran numero di gliofilamenti; anche il nucleo diviene irregolare e iperdenso; talora mostra inclusi proteici di incerto significato.

Analoghi processi «progressivi» avvengono a carico di astrociti protoplasmatici, *gliosi protoplasmatica*, con formazione di astrociti assai grandi, *astrociti gemistocitici* o *plump-cells* (fig. 54, *B*), caratterizzati dal grosso nucleo ovale; in certi casi, si arriva a cellule gigantesche, *Monstergliazellen*, poliploidi (fig. 57), ad alta attività sintetica. L'esito di questi processi può essere o la trasformazione in glia fibrillare (nelle cellule ritornate allo stato quiescente, si può notare per molto tempo l'iperplasia gliofibrillare) oppure la degenerazione.

Molti AA. classici inseriscono fra questi processi progressivi anche i fenomeni di fagocitosi, che le cellule astrocitarie presentano in modo evidente nelle alterazioni mieliniche, costituendo quello che veniva chiamato *spazzamento fisso*, perché privo di movimento ameboide (v. sotto).

Processi regressivi sono comuni nell'astroglia, specie se reattiva: picnosi nucleare, carioressi e cariolisi, tumefazione del citoplasma con spezzettamento dei prolungamenti (*clasmatodendrosi*) che si riducono a frammenti angolosi, *Füllkörperchen* di Alzheimer; in questo stato, la cellula astrogliale viene ad assumere un aspetto che gli valse il nome di *cellula ameboide* da Alzheimer, o *Abbauzelle*, specificamente colorabile al blu metilene-eosina, e da ultimo si disintegra in granuletti o può andare incontro a calcificazione distrofica.

Molti AA. classificano fra i processi regressivi le alterazioni della glia che compaiono in corso di affezioni cerebro-epatiche, le *cellule di Alzheimer* (fig. 58); le più comuni sono le *cellule di Alzheimer II* o *nuclei nudi di glia* (fig. 58, *B*). Si tratta di cellule a citoplasma non colorabile con i colori d'anilina e che nei preparati alla Nissl spiccano come grossi nuclei di 15-20 μm di diametro, lobati o plurilobati. Nei nuclei, il microscopio elettronico svela corpi sferici ricchi di glicogeno; il citoplasma appare intensamente microvacuolizzato; i mitocondri sono contratti; non si osserva iperplasia gliofibrillare (Norenberg e Lapham, 1974). Più rare sono le *cellule di Alzheimer I* (fig. 58, *A*), molto più grosse, con citoplasma fortemente eosinofilo, polinucleate; sono ritenute forme regressive delle Alzheimer I le cosiddette *cellule di Opalski*, specifiche della malattia di Wilson: si tratta di cellule molto grosse, di oltre 35 μm di diametro, a citoplasma finemente alveolare, metacromatico e paS-positivo; al microscopio elettronico risalta la scarsezza degli organuli cellulari e l'abbondanza di corpi fagosomici, sferici, di 0,15-3,0 μm di diametro, a contenuto omogeneo o con aspetto di ghiaccio pestato (mucopolisaccaridi?). Si ritiene, su base sperimentale (Mossakowski *et al.*, 1970; 1972) che le cellule di Alzheimer e di Opalski trovino la loro patogenesi in disturbi del ciclo respiratorio indotti dall'ammoniemia e/o dal Cu^{2+} «libero» della malattia di Wilson; sono state riprodotte *in vivo* nell'intossicazione cronica da azide (Palladini *et al.*, 1976).

Alterazioni regressive della glia sono la *lipofuscinosi*, in tutto analoga a quanto si descrive nei neuroni, la *degenerazione utriculare* nelle stesse situazioni dismetaboliche già riferite, e la *lipofanerosi*, steatosi massiva della glia pallidale, osservata in varie situazioni morbose da v. Bogaert e di incerta patogenesi.

A B

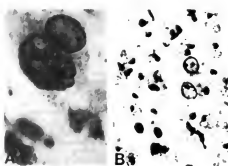



Fig. 58. *A*) Malattia di Wilson: cellule gliali tipo Alzheimer I. (Colorazione di Nissl; 700 ×). *B*) Intossicazione da fosforo: cellule di Alzheimer II. (Colorazione di Nissl; 240 ×). (*Osservazione Peters*).

Digitized by Google

Una steatosi più modesta è osservabile con una certa frequenza in periodo perinatale (Jellinger *et al.*, 1971) e considerata dagli AA. citati come fisiologica e legata alla mielinizzazione, mentre Schneider *et al.*, 1976, la considerano patologica, ma reversibile.

Di incerta collocazione è la *melanosi astrocitaria*, accumulo di neuromelanina di significato patobiologico dubbio. Netto significato displastico è attribuito alle *fibre di Rosenthal*, grosse strutture claviformi, a reattività proteica, eosinofile, a struttura fine amorfa, che appaiono, al miscroscopio elettronico, incluse nel citoplasma delle cellule gliali, non circondate da membrana e distinte dalle gliofibrille, che appaiono normali (Vuia, 1973; 1975). Ramsay (1965) attribuisce a origine astrogliale i *corpora amylacea*; «questi, in condizioni normali, compaiono nel cervello nel 3° o nel 4° decennio di vita e aumentano spesso nei processi d'involuzione o degenerativi. Essi *non hanno un significato patologico.* Si tratta di formazioni rotonde, in parte ovaloidi, qualche volta omogenee, più spesso a strati concentrici di varia grandezza che si trovano soprattutto in vicinanza delle membrane limitanti, cioè in posizione perivascolare sottopiale e sottoependimaria» (Peters). Dal punto di vista tintoriale e istochimico sono sovrapponibili ai corpi di Laforà, e al pari di questi ne resta ignota la patogenesi (Stam e Roukema, 1973).

Alterazioni patologiche dell'oligodendroglia

Anche l'oligodendroglia è capace di moltiplicazione mitotica, *oligodendrocitosi*, di cui un quadro molto suggestivo, ma di dubbio significato patobiologico, è la *satellitosi*, cioè il moltiplicarsi di cellule oligodendrogliali attorno alle cellule nervose (anche attorno a vasi e fibre), come fisiologicamente si verifica a livello dei neuroni dello strato corticale più interno. In diverse condizioni morbose, in cui interviene danno neuronale, si osserva ipertrofia reattiva: la cellula è iperbasofila, con aumento della densità elettronica del citoplasma, numerosi poliribosomi, grosso Golgi e aumento dei microtubuli (Nathaniel, 1977).

I processi regressivi sono particolarmente accentuati nell'oligodendrocita, a causa della peculiare labilità di questa cellula di fronte alle *noxae* morbigene; labilità che può essere riavvicinata a quella dello stesso neurone. Non si sa ancora per certo se, però, tutti i quadri morbosi descritti siano reali o artefattuali; molto incerto è appunto il significato del più comune, cioè del *rigonfiamento acuto* di Penfield, che consiste nell'esagerazione del quadro normale di alone chiaro (nei preparati alla Nissl) perinucleare; Peters considera stadio ulteriore la *degenerazione mucocitaria*, in cui la cellula, molto rigonfiata, viene progressivamente invasa in senso centrifugo da una sostanza colorabile con il mucicarminio (mucopolisaccaridi ?); da ultimo, si ha picnosi nucleare e necrosi dell'oligodendrocita, con addensamento della matrice mitocondriale, iperdensità citoplasmatica, microvacuolizzazione e iperplasia dei microtubuli.

Anche l'oligodendroglia è in grado di fagocitare; taluni AA. (Cook e Wisniewski, 1973) ritengono che la demolizione della mielina a livello centrale sia assicurata dall'oligodendroglia, mentre a livello periferico lo è dalle cellule di Schwann; anche a livello centrale partecipano al processo mieloclastico altri elementi, *mieloclasti* di Jacob, che questo A. riteneva a breve vita e di origine microgliale.

La *degenerazione utriculare* è descritta anche per questa cellula neuroectodermica.

Gibson (1978) attribuisce origine oligodendrogliale a strutture ovali di 35 × 10 μm, *corpi di Hirano*, osservabili libere nel neuropilo del corno d'Ammone, striate o a coccarda. Non sono argentofile e si colorano in modo anfotero con i colori di anilina; al microscopio elettronico appaiono costituite da due strati ortogonali di filamenti di 100 Å di diametro.

Alterazioni patologiche della cellula di Schwann

La cellula di Schwann compie nel sistema periferico la stessa funzione dell'oligodendrocita nel centrale. Essa presenta caratteristici processi progressivi (ipertrofia/iperplasia), nel corso della degenerazione walleriana, fino a costituire lunghe catene di numerose cellule, *nastri di Hanken-Büngner*, che sostituiscono le fibre in degenerazione; le cellule di Schwann in questo stato svolgono un'intensa attività fagocitaria e producono, con la loro attività, quelle modificazioni caratteristiche della mielina che abbiamo descritto sopra e che infatti mancano in assenza delle cellule in parola (in coltura o in processi autolitici); però, gli AA. moderni concordano sul fatto che ad esse si affiancano numerosi fagociti mononucleati di derivazione ematica e connettivale. L'esito di questi processi è la degenerazione della bande del Büngner e la connettivizzazione, *sclerosi*, dell'ex-nervo. Altri processi regressivi delle Schwann sono descritti in diverse polineuropatie.

Alterazioni patologiche della microglia

Questo «terzo componente» del tessuto nervoso fu per la prima volta identificato da Rio Hortega come una componente di origine mesenchimale, istiocitaria, che viene a colonizzare il sistema nervoso in periodo perinatale e vi resta quiescente fino al momento in cui viene attivata da *noxae* che ledano i componenti neuroectodermici o direttamente la microglia stessa. Anche gli AA. classici riconoscevano che nelle lesioni acute e specialmente traumatiche, alla componente microgliale viene ad aggiungersi, più o meno numerosa, una componente monocitaria di derivazione ematica e pericitaria.

Le suesposte concezioni classiche vennero, in tempi recenti, attaccate da più parti, sulla base di osservazioni, sia ultrastrutturali che di cinetica cellulare.

Alcuni AA. vennero infatti ad attribuire all'oligodendroglia (più raramente all'astroglia) i quadri ultrastrutturali propri della microglia, le cui funzioni venivano attribuite esclusivamente a fagociti monocitari ematogeni; altri, pur riconoscendo l'esistenza di cellule identificabili con la microglia «classica», hanno ritenuto, sempre sulla base di osservazioni al microscopio elettronico, di poter attribuire a questa un'origine neuroectodermica, anziché mesenchimale; altri ancora, marcando i monociti ematici con traccianti del tipo della timidina triziata, credettero di poter confermare l'origine ematogena (monocitaria) di tutte le cellule a funzione istiocitaria del sistema nervoso.

Più recentemente, questi concetti fortemente demolitori sono stati ridimensionati, sulla base di ricerche compiute con metodiche più raffinate; è stato infatti possibile, impiegando al microscopio elettronico le tecniche di impregnazione specifica, acclarare l'esistenza di cellule che si impregnano con i metodi detti «specifici della microglia» (Kitamura *et al.*, 1977) e che mostrano l'ultrastruttura attribuita dagli osservatori più antichi alla microglia tradizionale; indagini immunoistochimiche hanno accertato l'esistenza di siti recettoriali in comune fra istiociti mesenchimali e microglia (Oehmichen e Huber, 1976; Ronnback e Person, 1978); ricerche con carbone colloidale e con analoghi della timidina marcati hanno mostrato che le prime indagini di cinetica cellulare erano viziate dall'alto quoziente di riutilizzazione (e quindi di permanenza in circolo, a partire dalle cellule marcate inizialmente e che vengono gradualmente a morte) della

Digitized by Google

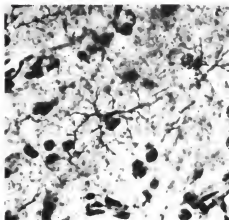



Fig. 59. Paralisi progressiva: trasformazione di cellule di microglia in cellule a bastoncello (*freccia*). (Colorazione di Rio Hortega). (*Osservazione Peters*).

cellule allungate, *cellule a bastoncello (rod cells, Stäbchenzellen)* (fig. 59), con grosso nucleo nastriforme a U o V, dalle cui estremità partono prolungamenti citoplasmatici *a radice di barbabietola* (fig. 60, *a sinistra*). Si tenga presente che il quadro suddescritto è tipico dell'uomo e del coniglio, non compare nel ratto, cane o cavia, in cui i microgliociti attivati restano più o meno rotondeggianti. In taluni casi (paralisi progressiva), nel citoplasma delle cellule compaiono granuli con i caratteri istochimici del ferro. Al microscopio elettronico, la microglia attivata presenta nucleo irregolare, citoplasma denso, lunghe *cisternae* e abbondanti fagosomi e corpi densi; secondo Blakemore, 1975, la presenza dei microtubuli varrebbe a differenziare la microglia dai monociti ematogeni.

L'attività fagocitaria della microglia è assai notevole: essa può avvenire sia a spese dei detriti di degenerazione mielinica (*cellule granulo-grassose* o *corps granuleux*) sia a spese di componenti cellulari, neuroni (*neuronofagia*) o astrociti (*dendrofagocitosi*).

Il destino delle cellule macrofagiche suddette è tutt'ora incerto: taluni AA. ritengono che esse possano scaricarsi dei prodotti di digestione fagocitaria e ritornare allo stato quiescente; altri ritengono che esse siano in grado di varcare la membrana limitante gliale perivascolare. Esse potrebbero poi o degenerare a contatto dei periciti oppure gettarsi nel torrente circolatorio ed essere infine distrutte a livello dei macrofagi splenici (Adams, 1958).

Fig. 60. *A sinistra*, cellule a bastoncello. *A destra*, cellule granuloadipose microgliali in un focolaio di rammollimento. (*Osservazione Peters*).

timidina e che, in effetti, nelle degenerazioni lente, di tipo walleriano, le cellule nel focolaio non sono di derivazione ematica (Adrian *et al.*, 1978; Ling, 1979). Infine, Ibrahim *et al.*, 1974, accertarono una specifica alta attività della microglia alle reazioni istochimiche dell'ATPasi (Padykula-Herman).

In conclusione, senza escludere la possibilità di revisioni sostanziali in un futuro più o meno prossimo, i dati a tutt'oggi disponibili non sono sufficientemente convincenti per indurci ad abbandonare la concezione classica di Rio Hortega.

In concomitanza di fatti infiammatori *sensu lato* del sistema nervoso, e quindi accompagnandosi a fenomeni morfopatologici delle componenti neuroectodermiche, si osservano processi progressivi della microglia. Essi si visualizzano come *rosette* o *stars*, accumuli di 15-30 cellule strettamente accollate (gli AA. antichi pensavano a formazioni sinciziali). Nell'ipertrofia microgliale si osserva la trasformazione di questi elementi, di regola piccoli e più o meno rotondeggianti, con prolungamenti, in grosse

Le *cellule granulo-grassose* microgliali (fig. 60, *a destra*) cellule dello *spazzamento mobile*, perché dotate di capacità di movimento ameboide, appaiono come cellule rotondeggianti, a citoplasma alveolare nelle sezioni in paraffina e infarcito di gocciole lipidiche sudanofile nelle sezioni in congelazione.

È discussa la natura microgliale o istiocitaria ematogena-connettivale delle *cellule globoidi*, grossi macrofagi mono- o polinucleati, con citoplasma ricco dei caratteristici corpi inclusi lisosomali a forma di tubuli, dovuti alla tesaurismosi di cerebrosidi nel corso della malattia di Krabbe (v. KRABBE, MALATTIA DI; v. anche: LISOSOMALI MALATTIE).

I quadri della *neuronofagia* sono molto caratteristici, perché i cumuli delle cellule microgliali assumono l'aspetto della cellula nervosa in fagocitosi (*a cassa da morto*; fig. 61); a loro volta, anche le cellule microgliali di queste «casse» vanno incontro a fenomeni degenerativi.

Digitized by Google

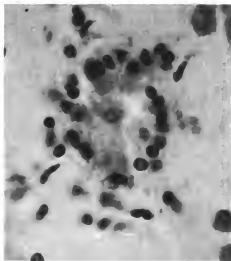



Fig. 61. Panencefalite. Incipiente neuronofagia di una cellula nervosa degenerata. (Colorazione di Nissl). (*Osservazione Peters*).

Alterazioni tessutali elementari

Secondo Escourolle e Poirier, 1971, questo nome va dato alla combinazione delle lesioni elementari di più elementi cellulari del tessuto. Abbiamo già visto come sia in realtà ben rara, seppure esista, la lesione isolata di una sola componente cellulare e come, anzi, un caso del genere debba far sorgere sospetto di artefattualità. Gli AA. summenzionati ascrivono a questa sezione l'*atrofia cerebrale*, la *dilatazione ventricolare*, le *emorragie*, la *necrosi tessutale*, l'*edema cerebrale*, la *spongiosi*, la *demielinizzazione*, l'*infiammazione* e le *alterazioni vascolo-meningoconnettivali*; a queste devono aggiungersi la *placca senile* e le *mineralizzazioni* del sistema nervoso.

Alcune di queste alterazioni, per la loro importanza e complessità, rivestono dignità di sindromi patomorfologiche speciali, e a questo titolo saranno e sono state trattate a parte in questa Enciclopedia; in questa sede daremo un cenno di quelle alterazioni tessutali che, in un certo senso, completano il discorso che abbiamo iniziato nella trattazione precedente.

Necrosi tessutale

È la distruzione del tessuto, con scomparsa degli elementi cellulari e in genere con la proliferazione di cellule granulo-grassose. Nei casi non recenti si nota la formazione di cavità più o meno vaste, talora con raccolta liquida, circondate da un vallo gliale e, in genere, anche connettivale: *riparazione mista* (fig. 62). La zona necrotica può assumere aspetto sottile, ma esteso: *necrosi laminare* della *cortex* (2°-3° o 5°-6° strato); un aspetto particolare è la *spongionecrosi* in cui il tessuto, più o meno edematoso, è crivellato da innumeri cavità di varia grandezza. In alcuni casi, *cervello da respiratore*, in individui mantenuti in vita con pratiche di rianimazione, la necrosi può avvenire massivamente *in vivo*, generalmente con integrità del midollo ma addirittura con presenza di frammenti di cervelletto necrotico nello spazio subaracnoideo; è caratteristica la scarsa o assente reazione infiammatoria (Walker *et al.*, 1975).

Taluni quadri necrotici massivi sono ora riconosciuti artefattuali, da autolisi postmortale: così la cosiddetta *necrosi subacuta dei granuli cerebellari*.

Spongiosi

Si tratta di una alterazione tessutale della sostanza grigia, strettamente correlata con processi regressivi astrocitari, già descritta da Fischer nel 1911 e caratterizzata sul piano istologico dalla formazione di cavità cistiche nel tessuto, verosimilmente contenenti liquido in pressione, le quali possono variare notevolmente di dimensioni, da molto piccole, *état grumeleux*, a grosse, *stato policistico* (Ishino *et al.*, 1968). Si tratta di accumulo di liquido entro gli astrociti, che, dal punto di vista metabolico, possono considerarsi il *milieux intérieur* del neurone; il liquido si raccoglie all'interno delle *cisternae* del reticolo, che si rigonfiano fino alla rottura della stessa cellula e relativa formazione di cavità confluenti; anche le terminazioni sinaptiche neuronali subiscono un forte rigonfiamento. L'osservazione che queste strutture sono tutte dotate di una forte attività ATPasica Na-K-dipendente, correlata alla funzione della pompa sodio-potassio, ha permesso di riprodurre il quadro dello stato spongioso con un inibitore specifico di questo enzima, la ouabaina, *in vivo* (Bignami e Palladini, 1966) e *in vitro* (Renkawek *et al.*, 1970). Allo stato spongioso corticale, che si rinviene in diverse forme morbose, tra cui le virosi tipo Jacob-Creutzfeldt, si accompagna un particolare ritmo elettroencefalografico, *ritmo periodico*, anch'esso riproducibile con la ouabaina (Maccagnani *et al.*, 1966).

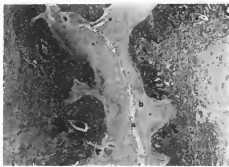



Fig. 62. Ferita da arma da fuoco (a). Nel mezzo, necrosi (b); al margine, proliferazione vasale (c). (Colorazione di Perdrau). (*Osservazione Peters*).

Placca senile

È un'alterazione tessutale che si riporta alle alterazioni senili. Descritta per la prima volta da Blocq e Marinesco, 1892, consiste in una struttura istologica più o meno sferica, nettamente argentofila (fig. 63, *A*).

«Esistono placche a nucleo centrale intensamente argentofilo e con alone più chiaro; quest'ultimo è circondato da una corona di filuzzi e bastoncelli argentofili.

Digitized by Google

Fig. 63. *A*) Placche senili nella corteccia. (Colorazione di von Braunmühl). *B*) Degenerazione argentofila dei piccoli vasi; colorabilità al rosso-Congo della parete vasale (k).

Altre placche sono prive di nucleo. La placca è formata da un intreccio di fini filuzzi argentofili. Qua e là si vedono prolungamenti a forma di spine. Alcune placche hanno forma di ruota dentata o di stella. Accanto a queste formazioni spesso si vede anche un'impregnazione diffusa a limiti sfumati della sostanza fondamentale. Nell'interno delle placche spesso si vedono fibre nervose di solito degenerate (tumefazione a clava, disgregazione granulare). Spesso le placche rappresentano lo stimolo per la reazione gliale circostante. Si vedono cellule a bastoncello in disposizione radiata o astrociti fibrosi alla periferia della placca» (Peters).

Al microscopio elettronico la placca si rivela formata da un ammasso di processi neuronali degenerati, con figure mieliniche, filamenti moniliformi e soprattutto abbondante deposizione di amiloide extracellulare, particolarmente ricca in IgG e mucoproteine e scarsa in residui di triptofano (apudamiloide). Miyakawa *et al.* ritengono che la placca trovi la sua origine nella degenerazione dei capillari, nella cui parete avverrebbe una precipitazione di complessi immuni; la placca senile si ricollegherebbe, pertanto, e del resto secondo concetti non nuovi, alla cosiddetta *degenerazione argentofila* dei piccoli vasi descritta da Scholz (fig. 63, *B*).

«Si tratta della deposizione di sostanze intensamente congofile, argentofile e metacromatiche alla tionina, nella media vasale. In seguito, le cellule muscolari della media non sono più riconoscibili. La tunica elastica interna va incontro a distruzione. Queste essudazioni, poi, comprendono anche il connettivo dell'avventizia. La sostanza omogenea assume un aspetto quasi cristallino» (Peters).

Demielinizzazione

Abbiamo visto nella trattazione precedente i fenomeni di degenerazione mielinica in diverse situazioni; un'alterazione tessutale in cui sono coinvolti tutti i processi elementari suddescritti e che per la sua discussa etiopatogenesi riveste un grande interesse è la placca di demielinizzazione che dà il nome alla *sclerosi a placche* o *multipla.*

La placca è strettamente specifica dell'uomo, né è stato mai possibile riprodurre sperimentalmente tale alterazione; infatti, le demielinizzazioni dell'encefalite allergica sperimentale, che per un certo tempo hanno illuso gli sperimentatori, sono oggi riconosciute come essenzialmente diverse. La lesione è caratterizzata dai margini netti, a stampo, e dall'aumentata consistenza. Le placche acute (recenti) sono caratterizzate da una gliosi fibrillare, dalla presenza di cellule granuloadipose in attività fagocitaria e da infiltrazioni linfoplasmocitarie perivenose; ai margini, astrociti gemistocitici e mostruosi. La placca attiva, o subacuta, è divisibile in tre zone concentriche: una centrale con gliosi fibrillare e necrosi dell'oligodendroglia; una intermedia con gliosi, detriti sudanofili perivascolari e infiltrati più o meno densi; una zona periferica, che è la zona di accrescimento e ha le caratteristiche della placca acuta; nella placca cronica, o spenta, si osserva demielinizzazione totale, sclerosi gliale, scomparsa dell'oligodendroglia (Federico, 1975). Dal punto di vista immunologico, le placche sono caratterizzate dall'alto tenore in IgG (oltre che dall'abbondanza di enzimi lisosomali).

Mineralizzazione

Deposizioni di sali di calcio (contaminati con vari altri metalli, principalmente ferro) sono state descritte già prima nel vasto quadro delle calcificazioni distrofiche (cfr. anche Palladini *et al.*, 1964; Schiffer, 1971). Calcificazioni tessutali sono state descritte nel cervelletto (Saal *et al.*, 1978) e nella malattia di Fahr (Bignami e Palladini, 1965); si tratta di calcificazioni pericapillari, sotto forma di sferule di varia grandezza; talora anche le pareti vascolari appaiono calcificate; è costante la presenza di mucopolisaccaridi (solforati e non); è interessante notare come, con metodiche istofisiche, sia stato possibile rivelare come calcio legato a protidi (*calcio mascherato*) quello che gli AA. classici ritenevano *pseudo-calcio* (Spatz, 1922) perché non in grado di dare le reazioni istochimiche del metallo.

Depositi di ferro nell'encefalo si possono trovare in diverse condizioni e, patognomonicamente, nella paralisi progressiva e nella malattia di Hallervorden-Spatz. La presenza di pigmenti ematici contenenti ferro (emosiderina) è caratteristica delle cellule neuroectodermiche nelle vicinanze o nell'ambito stesso di necrosi emorragiche, di emorragie e di lesioni traumatiche.

Alterazioni patologiche vascolo-meningo-connettivali

Le strutture mesenchimali del S.N.C. sono rappresentate dai vasi. A carico di essi possiamo distinguere fenomeni primari e secondari. I primi sono i processi morbosi dei vasi stessi, come le endoarteriti di varia origine, l'arteriosclerosi, la ialinosi e altri. Gli altri rappresentano reazioni del connettivo vasale ai processi primari a carico del S.N.C. I fenomeni reattivi vengono determinati in gran parte dal comportamento della membrana limitante gliale perivascolare. Quando quest'ultima è distrutta dal processo morboso si vedono alterazioni più imponenti che nei casi in cui la membrana limitante gliale perivascolare è intatta.

La membrana limitante è compromessa soprattutto nei rammollimenti, nelle emorragie e nei traumi. In questi processi il connettivo vasale ha da assolvere due compiti diversi, lo *spazzamento* del tessuto necrotico e l'*organizzazione* della parte distrutta.

«Le alterazioni progressive delle cellule della parete vasale sono precoci. Dalle ricerche sperimentali di Merzbacher risultò che già 40 h dopo una lesione corticale si nota la proliferazione di cellule connettivali, sotto forma di germogli più o meno lunghi che si distaccano dai vasi. Una parte di queste cellule si stacca da queste formazioni e si trasforma in cellule di spazzamento, *cellule granuloadipose mesenchimali* (meglio: monocitarie e pericitarie; Palladini). Il citoplasma di queste cellule ha una struttura a zolle, il nucleo è molto ricco di cromatina. Ben presto queste cellule si arrotondano e vi si nota la struttura alveolare descritta nelle cellule granuloadipose microgliali. Nella fase culminante, si vedono frammiste le cellule fagocitarie di origine pericitaria ed ematogena e le cellule di origine microgliale. Le alterazioni progressive possono partire dai vasi all'interno della necrosi, oppure, se questi hanno sofferto molto, dai vasi della periferia. In ogni caso solo una parte delle cellule si stacca dalla compagine, le altre, rimanendo unite, penetrano nelle masse necrotiche. Queste cellule, in un secondo tempo, formano fibre che nelle lesioni di dimensioni non troppo grandi producono una sostituzione connettivale di tutto il focolaio; nei focolai più grandi, invece, formano solo una capsula al limite del tessuto sano. Nella proliferazione del connettivo si ha sempre neoformazione vasale. Questa parte sempre dai capillari della zona contigua alla necrosi attraverso un processo di germogliamento dell'endotelio. Si formano ponti cellulari, dapprima solidi, che si allungano in seguito per un vivace processo di suddivisione cellulare e spesso si uniscono con germogli di altri capillari. Solo in un secondo tempo si ha la formazione di un lume. È degno di nota che nelle fasi tardive dell'organizzazione connettivale di rammollimenti, emorragie e traumi (contusioni) non si vedono che quadri assai poco imponenti. Una capsula sottile di connettivo collageno racchiude la lesione cistica. La membrana è separata dal tessuto sano da un'ulteriore membrana fibrogliale. Dobbiamo perciò ammettere che una parte del connettivo proliferato va incontro ad alterazioni regressive del tipo di quelle descritte per la cellula granuloadiposa. Il connettivo nel S.N.C. costituisce quasi un corpo estraneo. Un'eccezione è data dalle ferite cerebrali infette (fig. 62). In esse nei processi di riparazione il connettivo svolge un ruolo importantissimo. La fase terminale è rappresentata da una cicatrice connettivale che comunica con la cicatrice durale (cicatrice cerebrodurale).

Fenomeni progressivi dell'endotelio si rinvengono in vari processi, soprattutto nelle intossicazioni e nelle infezioni. I nuclei si ingrandiscono, divengono vescicolosi e il citoplasma si colora bene. Spesso si vedono anche mitosi. Si possono avere vaste proliferazioni dell'endotelio che possono portare fino a occlusione del lume. Alterazioni endoarteritiche di questo tipo sono state descritte da Nissl e Alzheimer e designate come «lue dei piccoli vasi cerebrali». In seguito, alterazioni analoghe si sono viste in casi di intossicazione da Pb, Mn, CO, tiofene, H_2S, morfina, etc. In questi casi si ha un «reale» aumento dei vasi. Queste alterazioni sono identiche a quelle descritte da Wernicke nella polioencefalite superiore (sindrome di Wernicke). Fenomeni analoghi si vedono anche nella degenerazione epatolenticolare. Nello stesso tempo si nota anche una progressività della glia». (Queste proliferazioni gliali e vasali, secondo Peters, sono da considerarsi in rapporto, non alla lesione primaria del sistema nervoso, ma piuttosto all'infiltrazione plasmatica di quest'ultimo. Attualmente questo concetto è discusso, ma la patogenesi resta assai oscura). «Un aumento dei vasi può essere solo apparente (Cerletti). In un cervello atrofico i vasi si avvicinano, dando così all'osservatore l'impressione di un aumento di essi. Si tratta, però, di un *aumento relativo*. Inoltre, nelle regioni atrofiche, occasionalmente si osservano i cosiddetti convoluti vascolari o pacchetti vascolari. A causa di una diminuzione del volume del tessuto un vaso deve disporsi in uno spazio ormai ristretto. Siccome un rimpicciolimento del vaso è possibile solo in misura assai scarsa, il vaso è costretto ad attorcigliarsi. In questo modo vediamo nel preparato varie sezioni di vaso di calibro più o meno uguale in uno spazio molto ristretto, sezioni che rappresentano tutte lo stesso vaso.

Nei processi involutivi diffusi o sistemici a decorso lento, in cui non si arriva alla distruzione della membrana perivascolare gliale, spesso vediamo prodotti di disfacimento nelle cellule avventiziali di piccole vene, di precapillari e di capillari. Queste cellule spesso sono gonfie fino a rassomigliare alle cellule granuloadipose, senza però staccarsi dalla compagine del vaso. Si tratta di stadi terminali dello spazzamento fisso. I prodotti di disfacimento sono arrivati ai vasi per via gliale (v. sopra) e sono ivi passati alle cellule della parete vasale. Inoltre, soprattutto nelle intossicazioni e infezioni, si può avere sicuramente anche la degenerazione grassa primaria di cellule della parete vasale. Dove esiste un forte ammasso di grosse cellule granuloadipose spesso si osserva anche un forte aumento del tessuto avventiziale con formazione di fibrille argentofile, che si accompagna altresì a ingrandimento dello spazio di Virchow-Robin. Evidentemente la presenza delle cellule di spazzamento rappresenta uno stimolo proliferativo per la parete vasale. La membrana limitante gliale intatta funziona però sempre da barriera. Nei processi involutivi a decorso lento l'aumento del connettivo avventiziale è un fenomeno molto evidente.

Nel capitolo delle alterazioni patologiche dei vasi dovremo trattare anche brevemente i fenomeni dell'*essudazione* e dell'*infiltrazione*. Le principali cellule degli infiltrati sono i granulociti, i linfociti, le plasmacellule, i macrofagi e le *Mastzellen*. Granulociti, si ritrovano nei processi acuti e infettivi (malattia di Heine-Medin, encefalite metastatica, ascesso cerebrale, ferite cerebrali); non mancano però neanche nelle necrosi e nelle alterazioni traumatiche asettiche. In queste ultime condizioni essi rappresentano però un fenomeno transitorio. I leucociti vengono rapidamente distrutti, fagocitati e trasportati da macrofagi e dalla glia; si possono trovare negli spazi intravventiziali ma anche diffusi nel tessuto. I linfociti, caratterizzati dal nucleo rotondo colorato diffusamente e intensamente con scarso citoplasma perinucleare, si ritrovano nelle encefaliti croniche (paralisi progressiva, sclerosi multipla); inoltre nelle vicinanze dei focolai di rammollimento e dei processi degenerativi. Le plasmacellule sono caratterizzate dal citoplasma relativamente abbondante, in cui la colorazione con i coloranti anilinici basici mette in evidenza alcune zolle basofile. Queste ultime, di solito, si ritrovano alla periferia della cellula, mentre il citoplasma perinucleare non si colora. Il nucleo ha struttura a ruota di carro. Infiltrati perivascolari di plasmacellule frammiste a linfociti sono tipici di tutte le encefalomieliti croniche (paralisi progressiva). Le plasmacellule spesso vanno incontro ad alterazioni regressive, contengono vacuoli di varia grandezza (qualche volta un solo vacuolo) all'interno dei quali si trova una sostanza ricca di proteine che alla colorazione di van Gieson appare gialla o arancione, all'eosina, invece, rosa-pallido. Nel preparato Nissl le cellule contenenti questi vacuoli hanno l'aspetto di more («cellule a mora», *Maulbeerzellen*, *morular cells*); queste cellule, che portano anche il nome di *cor-*

Digitized by Google

puscoli di Russel, si trovano con particolare frequenza nella malattia del sonno. I macrofagi sono elementi istiocitari. Essi si rinvengono soprattutto nei tessuti sottoaracnoidei (meningite meningococcica e tubercolare). Il citoplasma abbondante contiene granuli e vacuoli e spesso anche resti di leucociti, di batteri e di frammenti di tessuto. Le *Mastzellen* sono facilmente riconoscibili per la presenza in esse di granuli che si colorano metacromaticamente e sono distribuiti uniformemente in tutto il citoplasma» (Peters). Ultrastruttura e significato patobiologico di questi elementi cellulari, di cui Peters dà una descrizione secondo i canoni classici, sono reperibili nella voce INFIAMMAZIONE.

«Risulta da questa breve trattazione sulle alterazioni morfologiche delle singole strutture del sistema nervoso che queste, con pochissime eccezioni, sono aspecifiche. Il tipo delle alterazioni delle cellule nervose e dei loro prolungamenti e delle guaine mieliniche non ci dà, di solito, schiarimenti sufficienti sulla causa dell'alterazione. Anche i fenomeni di spazzamento e l'organizzazione da parte del tessuto di sostegno, considerati isolatamente, non sono univoci per quanto riguarda la patogenesi. Solo l'insieme delle alterazioni del tessuto nelle singole malattie, cioè i fenomeni alterativi e reattivi, e i loro reciproci rapporti ci permettono di apprezzare la natura del processo. Fra i principali *fattori pregnanti* dei fenomeni patomorfologici distingueremo: 1) la patogenesi del processo; 2) l'intensità e l'acutezza della lesione; 3) il fattore temporale; 4) il fattore locale; 5) lo stato di reattività dell'organismo.

Ci si potrà meravigliare del fatto che la qualità della *noxa* non entri a far parte di questa costellazione di fattori. Essa si intravede attraverso i fattori patoplastici sopra riferiti. L'etiologia non può essere desunta direttamente dal quadro morfologico. Lo stesso agente può produrre reazioni diverse (ad es., malattie del S.N.C. da lue). D'altra parte, agenti morbosi diversi possono produrre sindromi patomorfologiche identiche (poliomielite anteriore acuta, encefalite epidemica, rabbia). La diagnosi differenziale all'indagine morfologica è possibile solo attraverso la localizzazione e l'estensione delle alterazioni. La conoscenza della localizzazione delle alterazioni morbose è necessaria non solo per ragioni di diagnosi differenziale. Infatti lo studio della sede di un processo è di grande importanza per la conoscenza dell'anatomia funzionale dell'organo nervoso centrale e per la comprensione delle sindromi cliniche.

I fattori più importanti determinanti la *localizzazione* sono: 1) l'angiotettonica; 2) l'«unità topistica» (C. e O. Vogt), intesa come sistema unitario in senso funzionale e anatomico; 3) il liquor. Le alterazioni istologiche in rapporto alla tettonica vascolare si manifestano soprattutto nelle lesioni da ipossidosi e in alcune malattie infiammatorie.

Il carattere sistemico del processo morboso è evidente soprattutto nelle degenerazioni sistemiche o atrofie sistemiche. Secondo i Vogt esistono *malattie topistiche* che colpiscono regolarmente singole unità (*grisea*) cerebrali. Le alterazioni delle singole unità topistiche sono dipendenti, secondo C. e O. Vogt, dalle loro strutture e dalla tendenza costituzionale a reagire in modo specifico al fattore patogeno. Questa tendenza viene designata come «patoclisi» (cfr. anche Martin e v. Bogaert, 1970). Fra le altre, la poliomielite e l'encefalite epidemica possono essere considerate come malattie topistiche. Il liquor ha importanza per la localizzazione soprattutto nei processi esogeni (intossicazioni e infezioni).

In tutte le malattie che sono effetto dell'azione di agenti lesivi esogeni la *via d'invasione* dell'agente contribuirà a determinare la localizzazione della reazione. Le principali vie d'invasione di agenti esogeni sono: 1) la via ematica; 2) la via liquorale; 3) la via nervosa (*neuroprobasia*)» (Peters).

Bibliografia

Adams R. D., *Implications of the Biology of the Neuroglia and Microglia Cells for Clinical Neuropathology*, in Windle W. F., *Biology of Neuroglia*, 1958, Thomas, Springfield, p. 245.
Adrian E. K., Williams M. G., George F. C., *J. Comp. Neurol.*, 1978, **180**, 815.
Barron K. D., Dentinger M. P., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1979, **38**, 128.
Bignami A., Dahl D., *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 1976, **2**, 99.
Bignami A., Palladini G., *Acta Neuropathol.*, 1965, **4**, 527.
Bignami A., Palladini G., *Nature*, 1966, **209**, 413.
Bignami A., Palladini G., Zappella M., *Brain Res.*, 1968, **9**, 103.
Blakemore W. F., *Acta Neuropathol.*, 1975, Suppl., VI, 273.
Blocq P., Marinesco G., *Sem. Med. (Paris)*, 1892, **12**, 445.
Brotchi J., *The Activated Astrocyte. A Histochemical Approach to the Epileptic Focus*, in Schoffeniels E., Franck G. *et al.*, *Dynamic Properties of Glia Cells*, 1978, Pergamon, New York, p. 429.
Buchner F., Luft U., *Beitr. Pathol. Anat.*, 1936, **96**, 549.
Cammermayer J., *Ergeb. Anat. Entwick. Gesch.*, 1962, **36**, 1.
Conforti A., Medolago-Albani L., Caramia F., *Acta Neurol. (Napoli)*, 1974, **29**, 424.
Cook R. D., Wisniewski H. M., *Brain Res.*, 1973, **61**, 191.
De Boni U., Crapper D. R., *Nature*, 1978, **271**, 566.
Escourolle R., Poirier J., *Manuel élémentaire de neuropathologie*, 1971, Masson, Paris.
Federico A., *Riv. Neurol.*, 1975, **45**, 418.
Fischer O., *Z. Ges. Neurol. Psychiatr.*, 1911, **7**, 1.
Geinisman Y., Bondareff W., Dodge J. T., *Am. J. Anat.*, 1978, **152**, 321.
Gibson P. H., *Acta Neuropathol.*, 1978, **42**, 165.
Ibrahim M. Z. M., Khreis Y., Koshagan D. S., *J. Neurol Sci.*, 1974, **22**, 211.
Ishino H., Guazzi G. C., v. Bogaert L., *Arch. Psychiatr.*, 1968, **211**, 289.
Jellinger K., Seitelberger F., Kozik M., *Acta Neurol.*, 1971, **19**, 331.
Kitamura T., Tsuchihashi Y. *et al.*, *Acta Neuropathol.*, 1977, **38**, 195.
Lassmann H., Wisniewski H. M., *Brain Res.*, 1979, **169**, 357.
Ling E. A., *J. Anat.*, 1979, **128**, 143.
Maccagnani F., Bignami A., Palladini G., *Rev. Neurol. (Paris)*, 1966, **115**, 211.
Mann D. M. A., *Acta Neuropathol.*, 1978, **42**, 149.
Manz H. J. *et al.*, *Acta Neuropathol.*, 1979, **45**, 97.
Martin J. J., v. Bogaert L., *J. Hirnforsch.*, 1970, **12**, 21.
Matthews M. A., *J. Neurocytol.*, 1973, **2**, 265.
Miyakawa T., Sumiyoshi S. *et al.*, *Acta Neuropathol.*, 1974, **29**, 229.
Mori S., Leblond C. P., *J. Comp. Neurol.*, 1969, **135**, 57.
Mossakowski M. J., Renkawek K. *et al.*, *Acta Neuropathol.*, 1970, **16**, 1.
Mossakowski M. J., Krasnicka Z., Renkawek K., *Neuropatol. Pol.*, 1972, **10**, 385.
Nathaniel E. J. H., Nathaniel D. R., *Exp. Neurol.*, 1977 A, **54**, 217.
Nissl F., *Die Neuronenlehre und ihre Anhänger*, 1903, Fischer, Jena.
Norenberg M. D., Lapham L. W., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1974, **33**, 422.
Oehmichen M., Huber H., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1976, **35**, 30.
Palladini G., *Neuropsichiatr. Infant.*, 1977, **196**, 1007.
Palladini G., Appicciutoli L., Bignami A., *Rend. Accad. Naz. Lincei*, 1964, s. 8, **37**, 104.
Palladini G., Mele R. *et al.*, *J. Neurol. Sci.*, 1974, **23**, 549.
Palladini G., Conforti A., Medolago-Albani L., *Brain Res.*, 1976, **103**, 45.
Palladini G., Venturini G. *et al.*, *Pathol. Biol.*, 1977, **25**, 299.
Poser C. H. M., *Arch. Neurol.*, 1978, **35**, 401.
Ramsay H. J., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1965, **24**, 25.
Renkawek K., Palladini G., Ieradi L. A., *Brain Res.*, 1970, **18**, 363.
Rio Hortega P., *Bol. Soc. Exp. Biol.*, 1919, **9**, 69.
Rio Hortega P., *Trab. Lab. Invest. Biol. Madr.*, 1920, **18**, 37.
Ronnback L., Person L., *Demonstration of Antimacrophage Activity in Phagocytic Cells Including Brain Microglial Cells*, in *Humoral Immunity in Neurological Diseases Abstr.*, 1978, Antwerpen, p. 60.

Digitized by Google

Saal J. R., Combe I. F. *et al.*, *Pathology*, 1978, **10**, 351.
Schiffer D., *Calcification in Nervous System*, in Minkler J. ed., *Pathology of the Nervous System*, II, 1971, McGraw-Hill, New York, p. 1342.
Schneider H., Sperner J. *et al.*, *Virchows Arch.*, 1976, **372**, 183.
Spatz H., *Z. Ges. Neurol. Psychiatr.*, 1922, **77**, 261.
Spielmeyer W., *Technik der mikroskopischen Untersuchung des Nervensystems*, 1914, Springer, Berlin.
Spielmeyer W., *Histopathologie des Nervensystems*, 1922, Springer, Berlin.
Stam F. C., Roukema P. A., *Acta Neuropathol.*, 1973, **25**, 95.
Stefanelli A., *L'apparato mauthneriano dei teleostei alla luce di osservazioni morfologiche e di elettrofisiologia*, in *Atti V Congr. Naz. Soc. Ital. Biol. Mar.*, 1973, Salentina, Nardò, p. 146.
Tomonaga M., Saito M. *et al.*, *Acta Neuropathol.*, 1978, **42**, 81.
v. Bogaert L., Guazzi G. C. *et al.*, *Une lipophanerose pallidale*, in Vizioli R. *et al.* eds., *Brain and Mind Problems*, 1968, Pensiero Scientifico, Roma, p. 924.
Vuia O., *Virchows Arch. A.*, 1973, **361**, 1.
Vuia O., *Appl. Neurophysiol.*, 1975, **38**, 47.
Walker A. E., Diamond E. L., Moseley J., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1975, **34**, 295.
Ward A. A., *Glia and Epilepsy*, in Schoffeniels E., Franck E. *et al.*, *Dynamic Properties of Glia Cells*, 1978, Pergamon, Oxford, p. 413.
Wisniewski H. M., Soifer D., *Mech. Ageing Dev.*, 1978, **9**, 119.

GERD PETERS & GUIDO PALLADINI

TUMORI

SOMMARIO

Istopatologia dei tumori

In quest'ultimo decennio il progredire delle conoscenze sull'etiologia e sulla patogenesi delle neoplasie del sistema nervoso ha determinato una modificazione sia della loro classificazione e nosografia che dell'interpretazione dei vari aspetti morfologici. I contributi provenienti dalla patologia sperimentale, biochimica, virologia, immunologia e biologia molecolare hanno consentito di precisare meglio punti oscuri della genesi formale e causale dei tumori. Prima, quindi, di procedere alla presentazione e discussione della classificazione dei tumori cerebrali sarà utile fornire alcuni dati di ordine etiologico.

È oggi possibile produrre sperimentalmente negli animali tumori del sistema nervoso, sia centrale che periferico, in modo sistematico, mediante virus oppure mediante carcinogeni chimici. I virus più usati appartengono al gruppo degli adenovirus, papovavirus e oncornavirus. Si è rilevato un certo rapporto di specificità fra virus e tipi di tumori prodotti ed è stata data maggior concretezza all'ipotesi di una possibile presenza di virus nei tumori umani (Vick e Bigner; Bigner e Pegram). Per quanto riguarda i carcinogeni chimici, questi si possono dividere in carcinogeni ad azione locale, i quali producono tumori nel punto di applicazione, e carcinogeni da riassorbimento, i quali producono tumori nel sistema nervoso dopo somministrazione orale, parenterale, transplacentare, etc. Ai primi appartengono gli idrocarburi policiclici quali il benzopirene, il metilcolantrene ed il dibenzoantracene; ai secondi appartengono vari derivati della nitrosourea, triazenici, idrazinici, etc. (Druckrey *et al.*; Schiffer e Giordana; Swenberg). La massa dei dati ottenuti è imponente e sembra indicare nella mutazione somatica l'effetto della carcinogenesi. Una revisione completa di questo argomento è stata fatta recentemente da Rubinstein, mentre una panoramica sugli aspetti biologici più importanti si trova in Kirsch *et al.*

La classificazione dei tumori del sistema nervoso è sempre stata oggetto di controversie, fin dalla prima sistematica, presentata da Virchow nel 1863, tanto che si potrebbe scrivere oggi una classificazione delle classificazioni: una revisione storica del problema si trova nel trattato di Schiffer e Fabiani. Il problema riguarda essenzialmente i tumori neuroectodermici, benché anche gli altri non siano privi di questioni nosografiche di difficile soluzione.

Indubbiamente le classificazioni che hanno avuto il maggior seguito e che ancora oggi, pur con modifiche e varianti, vengono praticamente adottate sono quella di Bailey e Cushing, presentata nel 1926, e quella della Mayo Clinic, presentata nel 1949 da Kernohan *et al.*

La classificazione di Del Rio Hortega (1945), pur ricca di sfumature e precisazioni derivanti dall'elaborata applicazione di metodi di impregnazione metallica, non ha avuto un largo seguito dal punto di vista pratico.

La classificazione di Bailey e Cushing (tab. I) è detta istogenetica perché fondata sul parallelismo fra l'aspetto morfologico degli elementi tumorali e quello degli elementi dell'istogenesi. In base a essa vengono riconosciuti vari oncotipi il cui comportamento biologico discende dal grado di immaturità dei citotipi dell'istogenesi cui corrispondono gli elementi dell'oncotipo. Questa classificazione ha avuto il pregio di isolare gli oncotipi come entità tumorali, con precisi aspetti morfologici e clinicobiologici, anche se è apparsa alquanto rigida nelle delimitazioni e costretta talora a forzare l'istogenesi.

La classificazione di Kernohan *et al.*, invece, valorizza il concetto di anaplasia (tab. II). Questa va intesa come perdita, da parte di elementi differenziati, dei caratteri morfologici tipici di quel grado di differenziazione. I vari citotipi presentano gradi diversi di deviazione rispetto ai corrispondenti normali, cosicché viene propugnato il concetto del *grading* che funge da base alla classificazione. Le critiche mosse alla classificazione secondo il *grading* riguardano soprattutto la sua scarsa applicabilità a materiale bioptico. Va ricordato che un sistema fondato su gradi di malignità era stato già presentato da Ringertz nel 1946, anche se il concetto di «grado» risulta diverso nelle due classificazioni.

Le classificazioni più seguite ai giorni nostri sono senz'altro quella di Zülch e quella di Russell e Rubinstein. Zülch ha mantenuto le entità tumorali stabilite da Bailey e Cushing, ma le ha arricchite di varianti più rispondenti alla pratica clinicopatologica, risentendo, nella sistematica, delle concezioni di Ostertag. La sua nomenclatura è ampiamente seguita in Europa. Anche la classificazione di Russell e Rubinstein discende da quella di Bailey e Cushing, ma in essa trova ampia applicazione il concetto di anaplasia. Questa classificazione ha notevole seguito nei paesi di lingua inglese.

Recentemente, con l'intento di uniformare i criteri di riconoscimento e nomenclatura, l'OMS ha proposto una nuova classificazione, che tuttavia non ha trovato ampio seguito. A tale classificazione fa riferimento, a grandi linee, quella adottata nella presente trattazione.

Si ricorda che il termine *glioma* indica genericamente un tumore composto da nevroglia (v.) in uno dei suoi stadi di sviluppo. I gliomi, che sono tumori neuroepiteliali, comprendono gli astrocitomi, gli astroblastomi, gli astrocitomi maligni, gli oligodendrogliomi, gli ependimomi, il glioblastoma, il medulloepitelioma, lo spongioblastoma polare.

I gliomi sono numericamente le più importanti neoplasie del cervello avendo una frequenza per Zimmerman del 31,4% (su 5199 casi), per Cushing del 43,1% (su 2186 casi), per Ito del 35,8% (su 1450 casi), per Zülch del 38,2% (su 6000 casi).

Nell'ambito della categoria dei gliomi, le singole frequenze sono, secondo Zimmerman, quelle riportate nella tab. III.

V. anche: ENDOCRANICI TUMORI (V, 1939).

Digitized by Google

TAB. I. CLASSIFICAZIONE ISTOGENETICA DEI TUMORI DEL TESSUTO NERVOSO
(da Bailey e Cushing)

- Epitelio midollare
  - Parenchima pineale — **Pinealoma**
  - Spongioblasto primitivo — **Neuroepitelioma**
    - Spongioblasto ependimale — **Ependimoblastoma**
      - Ependima — **Ependimoma**
    - Spongioblasto bipolare — **Glioblastoma multiforme**
      - Spongioblasto unipolare — **Spongioblastoma**
        - Astroblasto — **Astroblastoma**
          - Astrocito protoplasmatico — **Astrocitoma**
          - Astrocito fibrillare — **Astrocitoma**
  - Medulloblasto — **Medulloblastoma**
    - Oligodendroglia — **Oligodendroglioma**
  - Neuroblasto apolare — **Neuroblastoma**
    - Neuroblasto bipolare — **Neuroblastoma**
      - Neuroblasto unipolare — **Neuroblastoma**
        - Neuroblasto multiplo — **Neuroblastoma**
          - Neurone — **Ganglioneuroma**
  - Epitelio corioideo — **Plesso-papilloma**

Nel midollo spinale, i gliomi sono relativamente meno frequenti rispetto a quelli cerebrali nell'adulto (22% secondo Slooff), ma quasi altrettanto frequenti nell'età pediatrica (33,9% secondo Coxe). V. MIDOLLO SPINALE, *tumori spinali* (IX, 1387).

Tumori neuroepiteliali

Tumori astrocitari

1) *Astrocitoma.* – È un tipico tumore emisferico, maturo, di consistenza medio-bassa, a limiti sfumati, spesso cistico. Se ne distinguono alcune varietà. In quella *fibrillare* la densità cellulare è bassa e gli elementi sono costituiti da cellule a nucleo isomorfo, dotate di fini processi costituenti un feltro fibroso. I nuclei, di solito, appaiono inseriti non nelle maglie della rete, ma nei punti di intersecazione dei processi. Le mitosi sono assenti e i vasi sono scarsi e di piccolo calibro. Nella varietà *protoplasmatica* gli elementi sviluppano un citoplasma più o meno evidente e i processi gliali presenti sono più brevi e meno appariscenti (fig. 64). I nuclei sono isomorfi, periferici, ma non è raro trovare aree con nuclei più grandi e più ricchi in cromatina. Le mitosi sono scarse come pure i vasi, di piccolo calibro. In entrambe queste varietà, frequentemente sono presenti microcisti o cisti più grandi, nate dalla confluenza delle prime, fino alla formazione di grosse cisti macroscopicamente visibili. Nella varietà *gemistocitica* i corpi cellulari sono molto grossi, fortemente eosinofili e i nuclei sono periferici. In questa varietà si possono rilevare facilmente mitosi e segni di atipia e anaplasia: modico polimorfismo cellulare, vasi più frequenti, manifestazioni regressive, etc. I vasi sono spesso circondati da manicotti di elementi linfo-plasmacellulari.

In alcune classificazioni (Russell e Rubinstein) viene considerata una varietà *pilocitica* che corrisponde allo *spongioblastoma polare* di altre nomenclature (Zülch; Schiffer e Fabiani). Essa è costituita da elementi fusati, con robusti processi bipolari, rassomiglianti agli spongioblasti (fig. 65). Di solito i vasi sono scarsi e non vi sono segni di anaplasia, bensì possono comparire le cosiddette fibre di Rosenthal le quali rappresentano prodotti di degenerazione delle gliofibrille. Questa varietà è frequente nei giovani e si localizza spesso sulla linea mediana, nel cervelletto, etc.

2) *Astroblastoma.* – L'*astroblastoma* non è riconosciuto da tutti come varietà dell'astrocitoma e anche sulla sua identificazione non vi è un generale accordo. In linea di massima esso rappresenta un atteggiamento degli ele-

menti, caratterizzato dall'orientamento dei loro processi su un vaso. Questo è comune a gliomi di diversa natura biologica.

3) *Astrocitoma anaplastico o astrocitoma maligno.* – Molto frequente, è caratterizzato dalla comparsa in un astrocitoma di segni di anaplasia, in modo diffuso, o circoscritto a singole aree tumorali: polimorfismo nucleare, mitosi frequenti, iniziali proliferazioni o neoformazioni vasali (fig. 66).

Tumori oligodendrogliali

L'*oligodendroglioma* è un tipico tumore emisferico, costituito da oligodendrociti tumorali i quali appaiono come elementi con nucleo piccolo, contenente cromatina distribuita in modo che ricorda quello dell'oligodendroglia normale, e sottile alone citoplasmatico (fig. 67). Di solito il comportamento biologico è benigno e le mitosi sono molto scarse. In singoli distretti può comparire una degenerazione caratteristica, detta «a favo d'ape», costituita da una degenerazione mucosa dei citoplasmi, cosicché i nuclei appaiono come immersi in un alone chiaro. Nella maggior parte dei casi si trovano precipitazioni di pseudocalcio-calcio, sia libere nel tessuto, sia a carico delle pareti vasali, sia a carico del tessuto sano circostante. I vasi sono relativamente frequenti e conferiscono architettura al tumore. Il tumore, crescendo dalla sostanza bianca verso la corteccia, forma immagini di «satellitosi perineuronali» molto caratteristiche. Da rilevare che molto spesso la componente astrocitaria dell'oligodendroglioma è notevole, tanto che, talora, si ha l'impressione si tratti di un tumore misto.

Quando compaiono nel tumore segni di anaplasia, come polimorfismo nucleare, mitosi frequenti, necrosi circoscritte, si parla di *oligodendroglioma anaplastico* o *maligno*.

TAB. II. CLASSIFICAZIONE IN GRADI DEI TUMORI DEL TESSUTO NERVOSO
(da Kernohan *et al.*, 1949)

Astrocitomi	astrocitoma (astrocitoma grado 1) astroblastoma (astrocitoma grado 2) spongioblastoma polare glioblastoma multiforme (astrocitoma gradi 3-4)
Ependimomi	ependimoma (ependimoma grado 1) ependimoblastoma (ependimoma gradi 2-4) (neuroepitelioma: obsoleto) medulloepitelioma (ependimoma grado 4)
Oligodendrogliomi	oligodendroglioma (oligodendroglioma grado 1) oligodendroblastoma (oligodendroglioma gradi 2-4)
Neuroastrocitomi	neurocitoma, ganglioneuroma, gangliocitoma, ganglioglioma (neuroastrocitoma grado 1) neuroblastoma, spongioneuroblastoma, glioneuroblastoma, altri (neuroastrocitoma gradi 2-4)
Medulloblastomi	medulloblastomi

N. B.: Tra parentesi è riportata la nuova denominazione.

TAB. III. FREQUENZA DEI GLIOMI INTRACRANICI
(da Zimmerman)

	N. casi	%
Glioblastoma multiforme	839	51,4
Astrocitoma	401	24,6
Ependimoma	106	6,5
Oligodendroglioma	90	5,5
Spongioblastoma polare	57	3,5
Gliomi misti	57	3,5
Astroblastoma	35	2,1
Medulloepitelioma	18	1,1
Non classificati	30	1,8
Totale	1633	100

Fig. 64. Astrocitoma: bassa densità cellulare, isomorfismo nucleare e aspetto gliale degli elementi. Colorazione ematossilina-eosina; 140 ×. (*Osservazione Schiffer*).

Fig. 65. Spongioblastoma cerebellare: fasci di elementi bipolari a bassa densità e nucleo isomorfo. Colorazione ematossilina-eosina; 140 ×. (*Osservazione Schiffer*).

Tumori ependimali

L'*ependimoma* può trovarsi nei ventricoli o negli emisferi cerebrali, nel midollo spinale o nella regione presacrale. È costituito da elementi di tipo ependimale, i quali, ca-

Digitized by Google

Fig. 66. Astrocitoma anaplastico: aumentata densità cellulare ed elementi a nucleo polimorfo. Colorazione ematossilina-eosina; 140 ×. (*Osservazione Schiffer*).

Fig. 68. Ependimoma: disposizione perivasale degli elementi con formazione di « corone raggiate ». Colorazione ematossilina-eosina; 140 ×. (*Osservazione Schiffer*).

ratteristicamente, si dispongono attorno ai vasi: su questi orientano citoplasma e processi formando le cosiddette «formazioni gliovascolari» o «corone raggiate» (fig. 68). Pure caratteristiche sono le «pseudorosette» e le «rosette», caratterizzate dalla disposizione degli elementi attorno a punti virtuali o a piccole necrosi, canalicoli, etc. Si riconoscono alcune varietà: quella *cellulare* ha l'aspetto ora descritto; in quella *pseudopapillare* si formano pseudopapille per la comparsa di degenerazioni intervasali degli elementi; nella varietà *epiteliale* compaiono caratteristicamente canalicoli; la varietà *mixopapillare* è data da una degenerazione mucoide dei vasi ed è tipica della regione della cauda equina.

Il *subependimoma* è una rara varietà, che compare a carico delle pareti ventricolari, costituita da campi di cellule e di fibre.

Si parla di *ependimoma anaplastico* quando compaiono i segni dell'anaplasia. Esistono, tuttavia, varietà maligne di ependimoma caratterizzate da scarsa differenziazione degli elementi.

Il *plesso-papilloma* è un tipico tumore dei ventricoli, con una struttura a papille, le quali sono costituite da un asse centrale vascoloconnettivale rivestito di elementi epiteliali, molto rassomigliante a quella del normale plesso corioideo.

Tumori della pineale

Si distinguono: un *pinealocitoma*, isomorfo, con una struttura che ricorda quella della ghiandola pineale (elementi a piccolo corpo, disposti a mosaico, raccolti in lobuli); un *pinealoblastoma*, poco differenziato, molto simile al medulloblastoma, e un *pinealoma anisomorfo*. Questo è caratterizzato da nidi di grosse cellule epiteliali polimorfe, con nucleo vescicoloso e grosso citoplasma granuloso o vacuolizzato, separati da setti in cui si rinvengono abbondanti linfociti. Le mitosi sono frequenti. Da questo va tenuto distinto il cosiddetto *germinoma*, simile al seminoma del testicolo e al disgerminoma dell'ovaio, in cui compaiono elementi della reazione granulomatosa (fig. 69), comprese le cellule giganti.

Tumori a cellule nervose

Il *gangliocitoma* è un tumore circoscritto, ubiquitario ma con sedi preferenziali, costituito da cellule nervose a scarsa deviazione: sono deformi, spesso binucleate o bi-

Fig. 67. Oligodendroglioma: aspetto « oligodendrogliale » dei nuclei con accenni « a favo d'ape ». Colorazione ematossilina-eosina; 140 ×. (*Osservazione Schiffer*).

Fig. 69. Germinoma: lobuli di elementi a grosso corpo separati da setti contenenti infiltrati linfocitari. Colorazione ematossilina-eosina; 140 ×. (*Osservazione Schiffer*).

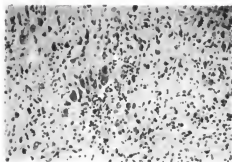



Fig. 70. Ganglioglioma: elementi neuronali neoplastici e componente gliale. Colorazione ematossilina-eosina; 140 ×. (*Osservazione Schiffer*).

nucleolate, ma sempre riconoscibili come neuroni. Il tumore contiene una quota gliale astrocitomatosa che spesso lo caratterizza come *ganglioglioma* (fig. 70). La trasformazione maligna, quando compare, riguarda sempre la componente gliale. Lo stroma connettivale può essere abbondante con numerosi vasi deformi. Il *neuroblastoma*, invece, è un tumore costituito da elementi indifferenziati, piccoli, ipercromatici, formanti le cosiddette «rosette neuroblastiche». È frequente nelle sedi extracerebrali (*simpaticoblastoma*) e rarissimo nell'encefalo. Il tumore cresce rapidamente, ma è suscettibile di differenziazione in senso neuronale anche distrettualmente.

Tumori costantemente maligni

1) *Glioblastoma*. – È il tumore maligno per eccellenza della serie gliale; può nascere, infatti, come tale o può derivare per sdifferenziazione dagli astrocitomi (Scherer), ma anche da oligodendrogliomi, ependimomi, etc. È tipico degli emisferi cerebrali dove si presenta di aspetto necrotico-emorragico, degenerato, etc. Si caratterizza per un cospicuo polimorfismo nucleare fino alla formazione di elementi mostruosi. Mentre la maggior parte degli elementi non si lascia ricondurre a citotipi noti, altri sono

Fig. 71. Glioblastoma: alta densità cellulare, polimorfismo nucleare e necrosi circoscritte. Colorazione ematossilina-eosina; 140 ×. (*Osservazione Schiffer*).

Fig. 72. Glioblastoma: vasi mostranti proliferazioni endoteliali. Colorazione ematossilina-eosina; 140 ×. (*Osservazione Schiffer*).

riconoscibili come di diversa estrazione gliale. Le mitosi sono frequenti, spesso atipiche. Compaiono vaste necrosi o necrosi circoscritte circondate da addensamenti cellulari formanti le cosiddette «pseudopalizzate perinecrotiche» (fig. 71). La componente vasale stromale è abbondante, con vasi mostranti proliferazioni endoteliali o avventiziali, ispessimenti parietali, trombosi, etc.; sono anche presenti neoformazioni a gemme, glomeruli, spesso costituenti valli verso le necrosi o il tessuto sano (fig. 72). Quando la componente stromale vasale è molto vivace e acquista carattere neoplastico indipendente, con proliferazioni di tipo fibroblastico esulanti dall'ambito vasale, si parla di *gliosarcoma*. Questo è un tumore di composizione in cui entrambe le componenti, gliale e mesenchimale, hanno carattere neoplastico maligno. Il gliosarcoma è bene riconoscibile nelle colture *in vitro* (Gullotta).

Quando nel gliosarcoma si sviluppano cellule giganti, sia nella compagine gliale che in quella mesenchimale, si formano quadri che sono stati descritti come *glioblastoma a cellule giganti* (Russell e Rubinstein), *sarcoma mostrocellulare circoscritto dei vasi* (Zülch), ma che dovrebbero essere interpretati come *gliosarcomi gigantocellulari* (Shuangshoti e Netsky; Schiffer *et al.*). In questi tumori

Fig. 73. Gliosarcoma monstrocellulare: elementi mostruosi ed elementi linfoidi. Colorazione ematossilina-eosina; 140 ×. (*Osservazione Schiffer*).

Digitized by Google

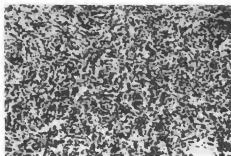



Fig. 74. Medulloblastoma: alta densità cellulare, nuclei isomorfi ed ipercromatici, abbondanti mitosi. Colorazione ematossilina-eosina; 140 ×. (*Osservazione Schiffer*).

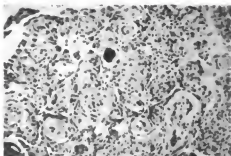



Fig. 76. Meningioma transizionale: vortici, in parte calcificati. Colorazione ematossilina-eosina; 140 ×. (*Osservazione Schiffer*).

le due proliferazioni, gliale e mesenchimale, sono bene distinguibili e a esse sono da riportare i tre elementi cellulari finora riconosciuti tipici: cellule mostruose, elementi fusati e cellule linfoidi. Le cellule mostruose sono gli elementi più deformi che si possano riscontrare nei tumori del sistema nervoso (fig. 73).

2) *Medulloblastoma*. – È un tumore tipico del verme cerebellare e dell'infanzia. È caratterizzato da una proliferazione addensata di elementi piccoli, ipercromatici, poco differenziati, distribuiti in lobuli separati da tralci reticolinici (fig. 74). Molto frequenti le mitosi, spesso atipiche, scarse le necrosi. Il tumore può anche localizzarsi nell'emisfero cerebellare, specie quando compare nell'adulto. In questi casi, infiltrando le meningi si arricchisce in reticolina e diventa più consistente: *medulloblastoma desmoplastico*. La prognosi di questa varietà è appena migliore. Esso si identifica con il *sarcoma aracnoideo circoscritto* di Foerster e Gagel. Sono stati descritti casi con formazione di fibre muscolari: *medullomioblastoma*.

L'origine del medulloblastoma è discussa: qualcuno lo considera un tumore indifferenziato neuroectodermico (Zülch); altri lo ritengono suscettibile di differenziarsi in senso neuronale, e quindi un tumore neuroblastico (Russell e Rubinstein), oppure in senso gliale; altri ancora lo considerano, sulla base di evidenze istoenzimologiche e di coltura *in vitro*, quale un sarcoma embrionale a localizzazione specifica (Gullotta).

Fig. 75. Neurinoma di tipo A: palizzate di nuclei. Colorazione ematossilina-eosina; 140 ×. (*Osservazione Schiffer*).

3) *Medulloepitelioma*. – È un rarissimo tumore formato da elementi indifferenziati del neuroepitelio, tendenti a formare tubuli e papille.

4) *Spongioblastoma polare*. – Anche questo è un rarissimo tumore con massima incidenza nell'età giovanile, localizzato nelle pareti del III ventricolo, formato da elementi rassomiglianti agli spongioblasti primitivi della citogenesi (Russell e Cairns). La sua esistenza e nosografia sono discusse e non da tutti accettate.

Tumori dei nervi

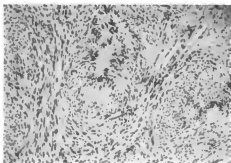
Neurinoma

Localizzato preferenzialmente nell'angolo pontocerebellare, dove deriva dall'VIII paio di nervi cranici, e nel canale spinale, dove deriva dalle radici posteriori, è costituito da elementi di Schwann, fusati, allungati, i quali formano fasci robusti a varia intersecazione. Nei fasci, i nuclei tendono a disporsi alla stessa altezza costituendo le cosiddette «palizzate». Si distinguono una varietà A, di Antoni, di aspetto compatto e florido, e una B, con aree di rilassamento e degenerazione, ricche di materiale lipidico (fig. 75). Tipici sono: le lacune vasali rivestite di solo endotelio e gli accumuli di pigmento costituito da cerolipoidi. I nuclei sono di solito isomorfi. La comparsa di nuclei polimorfi non ha significato per quanto riguarda il comportamento biologico, che è sempre benigno. Esiste una rara varietà *maligna* che, per lo più, insorge quando il tumore non è solitario, ma fa parte della malattia di Recklinghausen (V. NEUROFIBROMATOSI).

Il *neurofibroma* (v.) è un tumore formato da cellule di Schwann e da fibroblasti e contenente neuriti. Fa parte, per lo più, della malattia di Recklinghausen.

V. anche: NERVO; NEURINOMA; NEUROFIBROMA; NEUROFIBROMATOSI.

Tumori delle meningi

I *meningiomi* (v.) sono tumori benigni, capsulati, a varia sede. Si distinguono alcune varietà. In quella *endoteliomatosa*, o *sinciziale*, o *meningoteliomatosa*, gli elementi hanno aspetto aracnoideo, nucleo ovale o rotondo, isomorfo, e costituiscono dei lobuli separati da tralci collageni. Nella varietà *fibroblastica* gli elementi hanno un ge-

Digitized by Google

nerale aspetto fibroblastico formando robusti fasci a direzione disordinata; i nuclei sono isomorfi, allungati. Nella varietà *transizionale* si fondono i vari aspetti e compaiono delle formazioni «a vortice» (fig. 76) in cui gli elementi, incurvati, hanno disposizione concentrica. Il centro dei vortici può andare incontro a degenerazione ialina o a calcificazione. I vortici calcificati si chiamano «psammomi» e i tumori che li contengono prendono il nome di *meningiomi psammomatosi*. Esiste anche una varietà *angioblastica*, la quale non è altro che un meningioma molto ricco di vasi. Al contrario il *meningioma emangioblastico* è una vera varietà da assimilare all'emangioblastoma cerebellare da cui differisce soltanto per la presenza di una capsula. Esiste pure una varietà *emangiopericitica*, la cui differenziazione dall'emangiopericitoma leptomeningeo (Fabiani *et al.*), omologo agli altri emangiopericitomi, è in discussione.

Un problema ancora in discussione è rappresentato dai *meningiomi maligni*, da tenere distinti dai sarcomi meningei, la cui discussione coinvolge un altrettanto importante problema: quello delle recidive dei meningiomi. Esistono particolarità istologiche, ad es. la comparsa di mitosi atipiche, che permetterebbero il loro riconoscimento (Fabiani *et al.*).

I *sarcomi meningei* non hanno aspetti molto dissimili da quelli dei sarcomi aspecifici del connettivo. Si considerano il *fibrosarcoma*, la *sarcomatosi diffusa delle meningi* e il *sarcoma polimorfo*.

Fra i tumori meningei si devono ancora considerare il *melanoma primitivo delle meningi* e la *melanomatosi meningea*.

Sarcomi reticolari e linfomi maligni primitivi

Costituiscono un gruppo di tumori a nosografia ancora discussa. Secondo alcuni AA. si tratterebbe di tumori derivanti dal sistema reticoloendoteliale del S.N.C., a localizzazione perivasale o dalla microglia (*microgliomi*), suo prodotto di differenziazione. Secondo altri AA. essi sarebbero dei veri *linfomi maligni* primitivi del S.N.C. Per analogia con i tumori del restante organismo, essi sarebbero identificabili essenzialmente come *immunoblastomi B*, linfomi di tipo linfoplasmocitoide e di tipo linfoblastico (Jellinger *et al.*; Houthoff *et al.*). Si tratta, in genere, di tumori multicentrici, diffusi, caratterizzati da una proliferazione, soprattutto negli spazi di Virchow-Robin, di elementi a nucleo vescicoloso con nucleolo bene evidente, citoplasma più o meno sviluppato (fig. 77). I vasi vengono ad essere circondati da manicotti spessi nei quali si formano anelli concentrici di reticolina. Accanto a queste formazioni caratteristiche, si trovano tavolati di elementi, disposti a mosaico, spesso frammisti a tralci e frammenti di reticolina. Le mitosi e le necrosi sono molto frequenti, con presenza di numerosi macrofagi. In questi ultimi anni vengono con più frequenza descritti tumori di questo tipo, primitivi e non rappresentanti insediamenti secondari di linfomi maligni di altre sedi, in corso di deficit immunologici o dopo terapia di immunosoppressione, ad es. per trapianti renali, etc.

Tumori di origine vasale

L'*emangioblastoma* è un tumore, per lo più cerebellare o spinale, che può rientrare nella malattia di von Hippel-Lindau, o angiomatosi retinica associata a malformazioni di organi vari. Frequentemente è cistico. La sua origine si fa risalire a una patologia del III mese di vita intrauterina. Il tumore è circoscritto e costituito da una miriade di piccoli vasi fra i quali si rilevano elementi con nucleo

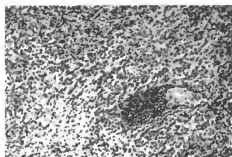



Fig. 77. Linfoma maligno: elementi caratteristici e manicotti perivasali. Colorazione ematossilina-eosina; 140 ×. (*Osservazione Schiffer*).

ipocromico e citoplasma chiaro, riempito di lipidi: cosiddette cellule pseudoxantomatose. Queste sono costantemente dotate di una membrana basale. Il tumore presenta cisti di varia grandezza, suscettibili di crescere e sgonfiarsi con grande rapidità. Il tumore può contenere centri emopoietici e accompagnarsi a policitemia, che, in qualche caso, scompare dopo exeresi chirurgica.

Tumori su base malformativa

Craniofaringiomi

Si sviluppano nella sella turcica o al di sopra della sella. Possono essere solidi o cistici. Derivano dai residui del dotto craniofaringeo-tasca di Rathke. Sono costituiti da ammassi di cellule epiteliali che si dispongono in più strati: dall'interno verso l'esterno si riconoscono cellule cilindriche, colonnari, dello strato intermedio e dello strato spinoso (fig. 78). Gli ammassi costituiscono tavolati separati da uno stroma connettivale. L'epitelio può andare incontro alla trasformazione cornea con la formazione di «perle cornee». Per un processo di colliquazione possono formarsi cisti, sia nello strato intermedio che nello stroma. Frequente è la calcificazione che si realizza nelle perle cornee e nelle parti cheratoidi.

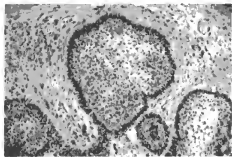



Fig. 78. Craniofaringioma: tavolati di elementi epiteliali e stroma. Colorazione ematossilina-eosina; 140 ×. (*Osservazione Schiffer*).

Digitized by Google

Cisti dermo-epidermoidi

A sede ubiquitaria, appaiono come tumori capsulati a superficie liscia. Le cisti epidermoidi sono costituite, andando dall'esterno all'interno, da una zona di reazione, da una lamina epiteliale e dal contenuto della cisti. La lamina epiteliale è data da uno o pochi strati di cellule e di solito manca lo strato lucido o corneo. Il contenuto della cisti è dato dai prodotti di desquamazione epiteliale e presenta una grande quantità di colesterolo e grassi.

Nelle cisti dermoidi, oltre alle precedenti strutture è presente tessuto dermico fra la zona di reazione e la lamina epiteliale. In esso si possono rilevare ghiandole sebacee, sudoripare, follicoli piliferi e peli.

Malformazioni vascolari

Comprendono diverse manifestazioni fra cui ricordiamo le seguenti. *a*) *Teleangettasie capillari*. Sono costituite da vasi dilatati, frequentemente localizzate in piena sostanza bianca. Possono essere causa di emorragie. *b*) *Angioma cavernoso*. È formato da un ammasso di vasi con parete di spessore vario e con lume grande; fra i vasi non è interposto t. n. *c*) *Malformazioni arterovenose*. Queste sono le più frequenti ed importanti. Colpiscono, di solito, il territorio dell'arteria cerebrale media e hanno forma piramidale con base sulla leptomeninge e apice in profondità. Appaiono come masse vermiformi, costituite da arterie e vene malformate con pareti profondamente alterate. *d*) *Angiomi venosi*. Sono malformazioni prevalentemente venose, frequenti nelle leptomeningi spinali. *e*) *Malattia di Sturge-Weber*. Detta anche *angiomatosi encefalotrigeminale*, è data da un'associazione fra un'angiomatosi leptomeningea, specie temporoparietoccipitale, a tipo di angioma venoso o di teleangettasia, e un *naevus flammeus* facciale. Caratteristica è la formazione di abbondantissime precipitazioni di pseudocalcio-calcio nella corteccia occipitale. *f*) *Microangiomi*. Sono malformazioni al di sotto della visibilità radiologica, asintomatiche, ma che possono essere causa di emorragie cerebrali. Possono essere rappresentati dai vari tipi di malformazioni descritte, con più frequenza da quelle arterovenose.

Tumori vari

Si raggruppano sotto questa voce alcuni oncotipi assai rari, ma di grande interesse. Il *chemodectoma* o *paraganglioma* o *tumore glomico* è un tumore ehe deriva dai paragangli non cromaffini, rappresentati da raccolte di cellule epitelioidi situate nella parete vasale e in rapporto col nervo vago e glossofaringeo. Sono costituiti da lobuli di cellule arrotondate o fusate, separati da uno stroma connettivale ricco in vasi (v. anche: NEUROVEGETATIVO SISTEMA, *tumori*; GLOMO CAROTIDEO).

Il *cordoma* è un processo disontogenetico, dato da una proliferazione di tessuto embrionale, vescicoloso, di origine notocordale. È costituito da travate o isole di elementi disposti a mosaico. Si riconoscono tre tipi di elementi: fusati ed eosinofili, corrispondenti ai cordoblasti; a castone e di aspetto schiumoso (cellule fisalifore); globosi, a nucleo piccolo e citoplasma vacuolizzato.

Metastasi

Sono molto frequenti, solitarie o multiple. Molto spesso non è possibile riconoscere istologicamente il tipo tumorale. In ordine di frequenza provengono da: carcinomi del polmone, della mammella, melanomi. Talora sono di genesi ignota.

Per i tumori del sistema neurovegetativo, sia per quelli delle cellule nervose (simpatogoniomi o neuroblastomi; simpatoblastomi o ganglioblastomi; ganglioneuromi; feocromocitomi), sia per quelli delle cellule di sostegno (neurinomi, neurofibromi, etc.), si rinvia alle voci: NEUROVEGETATIVO SISTEMA, *tumori*; NEUROBLASTOMA; FEOCROMOCITOMA (VI, 1458); NEURINOMA; NEUROFIBROMA.

Bibliografia

Bailey P., Cushing H., *Tumors of the Glioma Group*, 1926, Lippincott, Philadelphia.
Bigner D. D., Pegram C. N., in Thompson R. A., Green J. R., *Advances in Neurology*, 1976, Raven, New York, pp. 15, 57.
Druckrey H., Ivankovic S. *et al.*, in Kirsch W. M., Grossi-Paoletti E., Paoletti P., *The Experimental Biology of Brain Tumors*, 1972, Thomas, Springfield.
Fabiani A., Trebini F. *et al.*, *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 1977, **38**, 229.
Fabiani A., Favero M., Trebini F., *Zentralbl. Neurochir.*, 1980, **41**, 273.
Foerster O., Gagel O., *Z. Neurol.*, 1939, **164**, 565.
Gullotta F., *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1964, **186**, 323.
Gullotta F., *Das sogenannte Medulloblastom*, 1967, Springer, Berlin.
Houthoff H. J., Poppema S. *et al.*, *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 1978, **44**, 203.
Jellinger K., Radaskiewicz T. H., Slowik F., *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 1975, suppl. VI, 95.
Kernohan J. W., Mabon R. F. *et al.*, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 1949, **24**, 71.
Kirsch W. M., Grossi-Paoletti E., Paoletti P., *The Experimental Biology of Brain Tumors*, 1972, Thomas, Springfield.
Ostertag B., *Einteilung und Charakteristik der Hirngewächse*, 1936, Fischer, Jena.
Ringertz N., *Acta Pathol. Scand. (Copenh.)*, 1950, **27**, 51.
Rubinstein L. J., in Thompson R. A., Green J. R., *Advances in Neurology*, 1976, Raven, New York, p. 1.
Russell D. S., Cairns H., *Arch. Histol. (Buenos Aires)*, 1947, **3**, 423.
Russell D. S., Rubinstein L. J., *The Pathology of Tumours of the Nervous System*, 1977, Arnold, London.
Scherer H. J., *Brain*, 1940, **63**, 1.
Schiffer D., Giordana M. T., *Pathologica*, 1977, **69**, 125.
Schiffer D., Giordana M. T. *et al.*, *Neurosurgery*, 1980, **6**, 391.
Schiffer D., Fabiani A., *I tumori cerebrali*, 1975, 2 ed., Pensiero Scientifico, Roma.
Shuangshoti S., Netsky M. G., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1971, **30**, 290.
Swenberg J. A., in Thompson R. A., Green J. R., *Advances in Neurology*, 1976, Raven, New York, p. 85.
Vick N. A., Bigner D. D., *Prog. Exp. Tumor Res.*, 1972, **17**, 59.
Virchow R., *Die krankhaften Geschwülste*, 1863/65, Hirschwald, Berlin.
Zülch K. J., *Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste*, *Handbuch der Neurochirurgie*, III, 1956, Springer, Berlin.

DAVIDE SCHIFFER

CENNI DI IMMUNOLOGIA DEL TESSUTO NERVOSO

SOMMARIO

Premesse

Il S.N.C. è stato considerato fin dai primi del '900 come un sito immunologicamente «privilegiato».

Il concetto di sito immunologicamente privilegiato è stato invocato, in passato, per interpretare il fenomeno di assenza di risposte immunitarie nei confronti di strutture *non-self* in determinati organi quali la camera anteriore dell'occhio, il cristallino, il testicolo, la tiroide, il cervello. È abituale spiegazione di questo fenomeno che gli allotrapianti in tali organi non provocano l'elaborazione di una risposta da parte delle cellule immunologicamente competenti, a causa dell'assenza di drenaggio linfatico e, per il cervello, dell'esistenza di una barriera ematoencefalica ed ematoliquorale.

Murphy e Sturm (1923) avevano infatti notato come l'inoculazione intracranica di cellule tumorali allogeniche permetteva lo

svilupparsi del tumore, mentre le stesse cellule, se trapiantate sotto cute, venivano rigettate. Medawar riprendendo questi lavori nel 1948 trovò che allotrapianti di pelle nel cervello di uo coniglio, venivano tollerati. Successivamente, più recenti ricerche effettuate da Greene (1957), Habel (1963), Moranz (1978) e le osservazioni di Das (1979) sulla possibilità di trapianti allogenici o autologhi di t. n. embrionale nel cervello di ratti neonati o adulti, hanno confermato sostanzialmente tali ricerche.

L'esistenza di un privilegio immunologico per il S.N.C. è da correlarsi alla presenza di una barriera ematoencefalica e di una ematoliquorale che separano il sangue, e quindi le cellule del sistema immunitario, dal cervello e dal liquido cefalorachidiano.

Col nome di barriera ematoencefalica si intende una barriera funzionale oota fin dal 1885, quando Ehrlich e successivamente (1913) Goldman dimostrarono come talune sostanze naturali o artificiali come il blu-tripan, presenti nel siero, non comparivano in condizioni normali nel parenchima nervoso, mentre altri organi venivano colorati. L'efficienza funzionale della barriera ematoencefalica nei confronti di certe macromolecole è stata dimostrata altresì iniettando intravena, in animali da laboratorio, proteine come la perossidasi o la ferritina che rimangono escluse dal parenchima cerebrale (Brightman *et al.*, 1970).

A questo concetto fisiologico, si è cercato in vario modo di trovare un substrato morfologico. La barriera ematoencefalica si verifica all'interfacie tra il sistema sanguigno da una parte e i plessi coroidei, i vasi che irrorano il cervello, l'aracnoide, i vasi dell'endonevrio e del perinevrio dall'altra. Dal punto di vista ultrastrutturale infatti, le cellule endoteliali dei vasi sanguigni e quelle epiteliali dei plessi coroidei appaiono strettamente connesse dalle *tight junctions*. Questo strato continuo di cellule forma effettivamente, con i suoi ristretti spazi intercellulari, una barriera che impedisce il passaggio per diffusione di molecole che siano di dimensioni superiori a quelle degli spazi intercellulari. Il trasporto attraverso questa barriera può svolgersi quindi fondamentalmente solo per fenomeni attivi, metabolici, di competenza delle celluli gliali, in particolare astrogliali perivascolari (Palladini *et al.*, 1969).

Recentemente, Darling *et al.* (1981), esaminando la struttura e le funzioni della barriera ematoencefalica, hanno ipotizzato che non siano la membrana basale, la tunica media dei grossi vasi e le cellule gliali perivascolari che instaurano una barriera, ma che siano solo le cellule endoteliali, con le loro *tight junctions*, a provvedere all'integrità della barriera ematoencefalica ed ematoliquorale; infatti, se traccianti proteici vengono iniettati direttamente nel parenchima cerebrale o nel liquido cefalorachidiano le strutture cerebrali vengono marcate come se il tracciante diffondesse verso il lume dei vasi fino all'endotelio e ivi si arrestasse.

V. anche: LIQUOR (VIII, 2177; 2225); NERVOSO SISTEMA.

Il concetto del cervello come sito immunologicamente privilegiato ha subito in questi ultimi anni una revisione, in quanto è emersa una serie di dati che, pur senza essere in contrasto con quelli precedenti, mostrano ehe l'inaccessibilità degli antigeni cerebrali non è garantita in ogni caso, ma che esiste una serie di possibilità, talune chiaramente patologiche, altre ai limiti della normalità, che fanno sì che la barriera ematoencefalica si alteri e permetta un contatto tra antigeni eerebrali e cellule immunologicamente competenti.

Pertanto, attualmente, è più opportuno, con Apuzzo e Mitchell (1981), parlare di un privilegio immunologico parziale o incompleto del S.N.C. È infatti evidente che le cellule effettrici di origine sistemica possono entrare nel cervello (Ridley e Cavanag, 1969; Traugott *et al.*, 1978) come è dimostrato dall'esistenza di infiltrati linfomonocitari perivascolari e diffusi nei tumori cerebrali (Palma *et al.*, 1978) e dall'esistenza di fenomeni di encefalite allergica sperimentale che possono essere prodotti attivamente o passivamente mediante cellule immunologicamente competenti. Lo stesso Medawar, del resto, aveva già osservato il rigetto di allotrapianti di pelle nel cervello se l'ospite era stato specificamente immunizzato. La

Fig. 79. Determinanti antigenici presenti sulla membrana di cellule tumorali gliali umane coltivate *in vitro*. Test di immunofluorescenza indiretta fra siero di paziente portatore di un tumore cerebrale (glioblastoma), precedentemente adsorbito sul t. n. normale, e cellule bersaglio glioblastomatose coltivate *in vitro*. Le zone di reazione fra l'antigene cellulare e l'anticorpo sierico sono indicate dalla fluorescenza in verde (controcolorazione cellulare con blu Evans). (*Osservazione Lauro*).

presenza in circolo di *anticorpi anti-proteina basica della mielina* (MBP), che è uno dei determinanti antigenici propri del t. n. in uomini ed animali normali (Paterson *et al.*, 1981) e di *anticorpi anti t. n.* (Lauro *et al.*, 1981; Solheid *et al.*, 1976; Lisak *et al.*, 1975), sempre in soggetti sani, appare notevolmente sorprendente e dimostra la possibilità di una caduta della barriera anche in condizioni normali; meno sorprendente è che la barriera cada in presenza di fenomeni infiammatori, come nella sclerosi multipla, nella sclerosi laterale amiotrofica e in altre malattie demielinizzanti (Lisak *et al.*, 1975; Ryberg, 1978), o in corso di neoplasie.

La presenza di un tumore, infatti, provoca un'evidente caduta della barriera ematoencefalica, verosimilmente in rapporto all'abnorme vascolarizzazione, nonché alle infiltrazioni linfomonocitarie in sede perivascolare che si osservano nel 50% dei gliomi maligni (Ridley e Cavanag, 1969) e che provocano la presenza in circolo di anticorpi specifici (Solheid *et al.*, 1976; Kornblith, 1979; Lauro *et al.*, 1980) (fig. 79).

La possibilità, quindi, di una modulazione della barriera ematoencefalica apre numerosi problemi connessi alla presenza e al significato di anticorpi circolanti contro il t. n.; a questo proposito sembrano significative le osservazioni di Paterson (1981), che, in analogia a quanto descritto da altri AA. per la tiroglobulina (Daniel *et al.*, 1967), ritiene che la presenza in circolo di fattori indistinguibili dalla proteina basica della mielina e anticorpi specifici anti-proteina basica della mielina, induca uno stato di neuroautotolleranza; col termine di *neuroautotollerogeno* si intende qualsiasi costituente del sistema nervoso che, pervenuto nel circolo periferico, sia eapace di prevenire la proliferazione di cellule specificamente reattive (cloni proibiti) contro costituenti propri del S.N.C.

L'abbondante messe di lavoro sulle caratteristiche immunologiehe del sistema nervoso ha permesso, fino a oggi, l'identificazione di un certo numero di *antigeni propri* del sistema nervoso. Di questi, alcuni vengono perduti o acquisiti nel corso di malattie neoplastiche, e quindi sono importanti nello studio e nella caratterizzazione dei tumori cerebrali.

Digitized by Google

I primi lavori in questo campo risalgono a Moore e McGregor che isolarono due proteine specifiche da estratti di cervello bovino, la proteina S-100 e la 14.3.2; questa nomenclatura si riferisce alla procedura di purificazione usata per ciascuna di esse. Si tratta di proteine solubili; la S-100 è solubile in solfato di ammonio al 100% a pH neutro; la seconda è stata così chiamata in base alla sua eluizione su colonna cromatografica.

La enolasi neuronespecifica è una proteina acida isolata nel cervello di ratto (Marangos *et al.*, 1975), e antigenicamente simile alla 14.3.2 bovina, ma localizzata esclusivamente nei neuroni (Pickel *et al.*, 1976).

Nel 1972, Bignami *et al.* descrissero una proteina isolata nel tessuto cerebrale umano *gliosato* a punto isoelettrico tra 5,7 e 5,8, localizzata istochimicamente solo negli astrociti del S.N.C. e pertanto denominata *proteina acida gliofibrillare.*

Fra le più studiate e di particolare interesse, vi sono le proteine della mielina, indicate quali possibili agenti di malattie del sistema nervoso a probabile patogenesi autoimmunitaria.

Nella mielina del S.N.C. sono state identificate le due maggiori proteine che, nel loro sistema, costituiscono l'80% delle proteine totali cerebrali. La più grande, a p. m. 24.000, è una proteina idrofobica, solubile in cloroformio-metanolo e conosciuta come proteina proteolipidica. La più piccola, proteina basica della mielina, ha un p. m. di 18.500, punto isoelettrico a 10,5 ed è descritta come proteina encefalitogena della mielina poiché è capace di indurre encefalite allergica sperimentale. Questa malattia costituisce un modello (da molti, però, discusso) per lo studio di malattie demielinizzanti a etiologia ancora ignota, come la sclerosi multipla.

La presenza di una frazione proteica ad alto p. m. isolata dalla sostanza bianca bovina fu per la prima volta dimostrata da Wolfgram (1966). Per le proprietà fisiche e la ricchezza in ac. glutammico e ac. aspartico, questa frazione si distingue dalle altre fin qui descritte. In base all'esame elettroforetico sono state identificate due subfrazioni, chiamate, rispettivamente, W_1, di p. m. 54.000, e W_2, di p. m. 62.000, che danno reazione di identità in immunodiffusione per le frazioni purificate dalla mielina di ratto, topo e uomo. Esse sono state localizzate da un punto di vista istochimico nella mielina e nelle cellule oligodendrogliali. La funzione e il ruolo di tutte queste proteine specifiche della mielina, nella regolazione della mielinogenesi in condizioni normali e patologiche, sono ancor oggi oggetto di studio.

Bibliografia

Apuzzo M. L. J., Mitchell M. S., *J. Neurosurg.*, 1981, **55**, 1.
Bignami A., Eng L. F. *et al.*, *Brain Res.*, 1972, **44**, 60.
Brightman M. W., Reese T. S., Feder N., in Crone C., Lassen N. A. eds., *Capillary Permeability*, 1970, Academic Press, New York.
Daniel P. M., Pratt O. E. *et al.*, *Q. J. Exp. Physiol.*, 1967, **52**, 184.
Darling J. L., Hoyle N. R., Thomas D. G. T., *Immunology Today*, 1981, **2**, 176.
Das G. D., Hallas B. H., Das K. G., *Experientia*, 1979, **35**, 143.
Ehrlich P., in *Eine Farbenanalytische Studie*, 1885, Hirschwald, Berlin.
Greene H. S. N., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **69**, 818.
Habel K., Belcher J. H., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1963, **113**, 148.
Kornblith P. L., Pollok L. A. *et al.*, *J. Neurosurg.*, 1979, **51**, 47.
Lauro G. M., Medolago-Albani L. *et al.*, *Acta Neurol. N. S. 2*, 1980, **428**.
Lauro G. M., Di Lorenzo N., Guidetti B., *Acta Neurol. N. S. 3*, 1981, **629**.
Lisak R. P., Zwiman B., Norman M., *Arch. Neurol.*, 1975, **32**, 163.
Marangos P. J., Zomzely-Neurath C., York C., *Arch. Biochem. Biophys.*, 1975, **170**, 289.
Medawar P. B., *Br. J. Pathol.*, 1948, **29**, 58.
Moore B. W., McGregor D., *J. Biol. Chem.*, 1965, **240**, 1647.
Moranz R. A., Shain W., Cravioto H., *J. Neurosurg.*, 1978, **49**, 84.
Murphy J. B., Sturm E., *J. Exp. Med.*, 1923, **38**, 183.
Palladini G., Papalia Cl., Lauro G. M., *Sperimentale*, 1969, **119**, 423.
Palma L., Di Lorenzo N., Guidetti B., *J. Neurosurg.*, 1978, **49**, 854.
Paterson P. Y., Day D. E., Whitacre C. C., *Immunol. Rev.*, 1981, **55**, 89.
Pickel V. M., Reis D. J. *et al.*, *Brain Res.*, 1976, **105**, 184.
Ridley A., Cavanag J. B., *J. Pathol.*, 1969, **99**, 193.
Ryberg B., *J. Neurol Sci.*, 1978, **38**, 357.
Solheid Cl., Lauro G. M., Palladini G., *J. Neurol. Sci.*, 1976, **30**, 55.
Traugott U., Stone S. H., Raine C. S., *J. Neurol. Sci.*, 1978, **36**, 55.
Wolfgram F. A., *J. Neurochem.*, 1966, **13**, 461.

GIULIANA MARIA LAURO

Immunologia dei tumori del tessuto nervoso

Studi e ricerche effettuati fin dagli anni '60 hanno dimostrató che esistono, per i tumori del sistema nervoso, come per altre neoplasie, antigeni tumore-associati capaci di evocare una risposta immune nell'ospite (Herberman, 1979; 1980; Rosemberg, 1980).

La definizione degli antigeni espressi sulla superficie di cellule tumorali del sistema nervoso è stata effettuata, per la maggior parte dei casi, con metodiche sierologiche, utilizzando sieri autologhi, omologhi o eterologhi, in test di citotossicità contro cellule bersaglio coltivate *in vitro* (tab. IV), con tecniche di immunofluorescenza e immunoenzimatiche (Kornblith *et al.*, 1974; Coakham e Lakshmi, 1975; Solheid *et al.*, 1976; Lauro *et al.*, 1980).

Meno univoci sono i dati ottenuti studiando le reazioni immunologiche cellulomediate, quali la reazione di blastizzazione linfocitaria a opera di supposti determinanti tumorali, la citotossicità cellulomediata con misura di rilascio di isotopi radioattivi incorporati in cellule tumorali coltivate *in vitro* (Levy, 1978).

Tra i modelli sperimentali di tumori a origine nervosa, il più studiato è il neuroblastoma NB murino C1300. Esso è un tumore solido di origine simpatica insorto spontaneamente in un topo neonato e successivamente adattato a crescere *in vitro* (Dunham e Stewart, 1953; Augusti-Tocco e Sato, 1969). Le cellule NB, se inoculate in un ospite singenico, sviluppano, nel sito di inoculazione, un tumore solido che porta a morte l'animale.

Numerosi studi hanno ampiamente documentato una risposta immune, sia umorale che cellulare, da parte dell'ospite (Terman *et al.*, 1975; Oldstone, 1975; Revoltella *et al.*, 1976). Inoltre, è stato documentato come topi di un certo ceppo possano essere immunizzati con cellule tumorali singeniche irradiate o con membrane estratte dalle stesse cellule, e come questi animali risultino essere «protetti» contro l'attecchimento di un successivo impianto di cellule di neuroblastoma coltivate *in vitro* (Lauro *et al.*, 1980).

Alla luce di questi dati si può pertanto affermare che la risposta immune, sia umorale che cellulare, nel caso di neoplasie del sistema nervoso, è diretta principalmente contro tre gruppi o classi di antigeni: 1) determinanti antigenici presenti nel t. n. normale e neoplastico e comuni a più tipi di neoplasie; 2) determinanti antigenici presenti solo nel tessuto neoplastico e caratteristici di un certo tipo istologico; 3) determinanti antigenici presenti in alcuni tessuti neoplastici, nel cervello fetale, e in tessuti neoplastici non nervosi ma aventi una comune origine embrionale.

È presumibile quindi che, analogamente a quanto pro-

Digitized by Google

TAB. IV. CATEGORIE DI ANTIGENI DIMOSTRABILI SIEROLOGICAMENTE SULLA SUPERFICIE DI CELLULE TUMORALI GLIALI COLTIVATE «IN VITRO».

Antigeni di istocompatibilità
Antigeni di differenziazione
Antigeni speciespecifici
Antigeni embrionali o fetali
Antigeni tumore-associati

vato per altri tipi di neoplasie, nello sviluppo dei tumori cerebrali interferiscano reazioni immunitarie inibenti la crescita del tumore stesso — Palma e coll. (1978) hanno correlato l'infiltrazione linfocitaria locale con una più lunga sopravvivenza dei pazienti — e altre, invece, che, in definitiva favoriscono la crescita tumorale per un meccanismo di *enhancement*. Il potenziamento delle prime e l'abrogazione delle seconde sono le tappe che ci si prefigge nello studio e nella messa a punto delle terapie oncologiche complementari, data la difficoltà di un trattamento chirurgico risolutivo in questa classe di tumori.

Bibliografia

Augusti-Tocco G., Sato G., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1969, **64**, 311.
Coakham H. B., Lakshmi M. S., *Oncology*, 1975, **31**, 233.
Dunham L. C., Stewart H. L., *J. Natl. Cancer Inst.*, 1953, **13**, 1299.
Herberman R. B., *Compendium of Assays for Immunodiagnosis of Human Cancer*, 1979, Elsevier-North Holland, Amsterdam.
Herberman R. B., *Natural Cell-mediated Immunity against Tumors*, 1980, Academic Press, New York.
Kornblith P. L., Dohan F. C. *et al.*, *Cancer*, 1974, **33**, 1512.
Lauro G. M., Medolago-Albani L. *et al.*, *Acta Neurol.*, 1980, **428**.
Lauro G. M., Businaro R. *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1980, **64**, 1169.
Levy N. L., Mahaley M. S., Day E. D., *Cancer Res.*, 1972, **32**, 477.
Oldstone M. B., *J. Natl. Cancer Inst.*, 1975, **54**, 223.
Palma L., Di Lorenzo N., Guidetti B., *J. Neurosurg.*, 1978, **49**, 854.
Revoltella R., Bertolini L., Diamond L., *Int. J. Cancer*, 1976, **18**, 521.
Rosemberg S. A., *Serological Analysis of Human Cancer Antigens*, 1980, Academic Press, New York.
Solheid C., Lauro G. M., Palladini G., *J. Neurol. Sci.*, 1976, **30**, 55.
Terman D. S., Stewart I. *et al.*, *Cancer Res.*, 1975, **35**, 1761.

GIULIANA MARIA LAURO

NERVE GROWTH FACTOR

SOMMARIO

Scoperta e proprietà biologiche dell'NGF

Il *Nerve Growth Factor* (NGF) è una proteina così definita poiché la sua azione precipua, anche se non unica, consiste nell'indurre la crescita di fibre nervose nelle cellule bersaglio. Al tempo in cui avvenne la scoperta dell'NGF, un aspetto del differenziamento del t. n. oggetto di attiva sperimentazione era centrato sul legame che collega la crescita e la differenziazione dei neuroni periferici con i loro organi bersaglio. Fino a qual punto gli uni stabiliscono contatti con gli altri seguendo un programma codificato nei loro geni e quanto questo evento è, o può essere, influenzato da fattori estrinseci? La conclusione raggiunta dagli studiosi del tempo era che il sistema nervoso embrionale è fortemente suscettibile alle influenze esercitate dal campo periferico di innervazione. Nel 1948 E. D. Bueker trapiantò in embrioni di pollo un tumore (il sarcoma 180 di topo) con il proposito di osservare come una popolazione cellulare omogenea e in rapido accrescimento fosse innervata dalle fibre nervose. Egli notò che nell'arco di 4-5 giorni le cellule neoplastiche erano invase da fibre nervose provenienti dai gangli sensitivi. Questa importante scoperta fu erroneamente interpretata dal Bueker come dimostrazione che il tumore forniva un territorio periferico di innervazione più adatto del tessuto normale per le fibre nervose in accrescimento.

Un riesame di questa scoperta, eseguito da R. Levi-Montalcini e V. Hamburger presso la Washington University di St. Louis, condusse questi ricercatori a proporre una diversa interpretazione dell'osservazione del Bueker: l'effetto del tumore non consisteva nel fornire un territorio periferico di innervazione più ampio e a rapido sviluppo, ma nel rilasciare una sostanza, di natura sconosciuta, capace di indurre l'esuberante crescita di fibre nervose. Questa conclusione fu suffragata da una serie di inequivocabili esperimenti che culminarono quando la Levi-Montalcini dimostrò che l'effetto indotto dal sarcoma o da un suo estratto si verificava anche in colture di gangli simpatici o sensitivi espiantati dall'embrione (fig. 80). Il test *in vitro* dell'azione di quello che divenne noto come *fattore di crescita nervosa*, rese inoltre possibile un'analisi rapida e semiquantitativa della presenza di NGF in altri tipi di cellule o in fluidi biologici. Per cause fortuite, che sarebbe lungo spiegare, si trovò che il veleno di numerosi serpenti, così come le ghiandole salivari dei topi, contenevano quantità di questo fattore

TAB. V. PROPRIETÀ DEL NERVE GROWTH FACTOR

Denominazione:	β-NGF; 2,5S NGF (mancanza di un octapeptide in posizione N-terminale non essenziale per l'attività biologica).
Struttura:	2 monomeri identici di p. m. 13.250; 3 ponti S-S intramolecolari; resistente agli acidi e alcali.
Distribuzione:	grandi quantità (μg/mg proteine totali) in veleno di serpenti; ghiandole salivari del topo; prostata di cavia; piccole quantità (ng/mg proteine totali) nel siero e in numerose cellule normali e neoplastiche.
Cellule bersaglio:	cellule simpatiche (durante tutta la vita); cellule sensitive e cromaffini (fasi iniziali dello sviluppo).
Azioni:	trofica (sopravvivenza *in vivo* e *in vitro* delle cellule simpatiche); tropica (induzione della crescita neuritica in direzione della sorgente di NGF); differenziante (feocromocitoma → cellule simpaticosimili); differenziante (feocromoblasti → cellule simpatiche).
Effetti:	azione anabolizzante; sintesi di catecolamine; polimerizzazione e organizzazione delle proteine del citoscheletro (microtubuli e microfilamenti).
Meccanismo d'azione:	legame a recettori (Kd = 10^{-10} *M*) → internalizzazione → trasporto per via assonale retrograda → ?

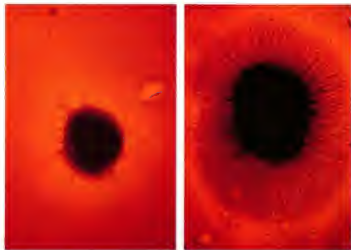



Fig. 80. Azione dell'NGF su gangli sensitivi espiantati *in vitro*. *A sinistra*, è mostrato un ganglio sensitivo di embrione di pollo di 8 giorni espiantato *in vitro* e coltivato con la metodica ideata dalla Levi-Montalcini. *A destra*, un preparato analogo incubato per 24 h in presenza di 10 ng per ml di NGF purificato. Si noti l'abbondanza di fibre nervose che invece mancano nel ganglio di controllo. (*Da Le Scienze, 1979*).

enormemente più elevate (fino a 10.000 volte superiori) di quelle presenti nel sarcoma. Questa scoperta, a sua volta, permise di isolare l'NGF in forma pura e in grandi quantità e di caratterizzarne le proprietà chimicofisiche (tab. V). Inoltre, ottenuti anticorpi diretti contro questa proteina, e iniettatili in ratti o topolini neonati, si ottenne la controprova che l'NGF svolge un'azione trofica di primaria importanza per la vita delle cellule che costituiscono la catena dei gangli simpatici. Gli anticorpi anti-NGF, infatti, neutralizzando questo fattore, provocavano la morte della maggior parte delle cellule simpatiche. Questo fenomeno divenne noto con il termine di *immunosimpatectomia* e gli animali privati quasi totalmente del sistema simpatico divennero strumento prezioso per analisi farmacologiche e biochimiche sul comportamento a seguito di stress di varia natura.

Le cellule bersaglio dell'NGF

Le cellule che a tutt'oggi si conoscono capaci di rispondere all'NGF, sebbene in fasi diverse del loro sviluppo, sono: le cellule simpatiche durante tutta la vita dell'animale; le cellule dei gangli sensitivi e quelle cromaffini solo nel periodo embrionale. Poiché tutte queste cellule originano dalla cresta neurale, si può ipotizzare che lo spettro di cellule potenzialmente rispondenti a questo fattore sia più largo, includendo altre popolazioni nervose. La suscettibilità all'azione dell'NGF potrebbe essere inversamente proporzionale al grado di differenziazione di tali cellule, essendo massima nelle prime fasi di sviluppo embrionale e restringendosi poi nell'animale adulto in cui soltanto le cellule simpatiche rispondono ancora a somministrazioni di NGF con ipertrofia e aumento di sintesi delle catecolamine.

Recentemente, Greene e Tischler, presso la Harvard Medical School, hanno ulteriormente allargato l'orizzonte e le prospettive biologicocliniche dell'NGF, dimostrando che anche la deviante neoplastica delle cellule cromaffini, il feocromocitoma di ratto, risponde all'NGF. Un clone particolare di questo tumore, conosciuto con la sigla PC12, in presenza di 10-50 ng/ml di questo fattore va incontro ad arresto mitotico e, nell'arco di 1-2 settimane, sviluppa una vasta rete di neuriti elettricamente eccitabili, trasformandosi così in una popolazione di cellule molto simili a quelle simpatiche. Il modello sperimentale NGF-cellule PC12, attualmente allo studio in molti laboratori, costituisce un eccellente, quasi unico, sistema per analizzare anche a livello molecolare gli eventi che accompagnano la reversione di una cellula neoplastica in una normale, mediante concentrazioni fisiologiche di una proteina presente nei fluidi biologici.

Effetti dell'NGF sulle cellule bersaglio

Possiamo riassumere in una triade il complesso di azioni, in parte menzionate prima, esercitate da questa proteina sulle cellule bersaglio: *azione trofica, tropica* e *differenziante*. La prima è dimostrata dalla necessità assoluta, da parte di cellule simpatiche sia *in vivo* che *in vitro*, della presenza di NGF per la loro sopravvivenza e per la crescita e mantenimento dei loro neuriti. L'azione *tropica* è stata più di recente messa in evidenza sia con cellule in coltura che *in vivo* dimostrando che le fibre nervose non crescono a caso in ogni direzione ma si dirigono verso la sorgente di NGF, seguendo il gradiente della sua concentrazione. Questa azione «direzionale» è stata sperimentalmente distinta da quella trofica precedentemente descritta. Si è già accennato, infine, che questa proteina induce la differenziazione sia di feocromociti normali che di feocromocitomi in cellule simpaticosimili. Questa scoperta dimostra la possibilità di «incanalare» popolazioni cellulari lungo vie differenziative alternative.

Meccanismo d'azione dell'NGF

Gli effetti indotti da questa proteina sulle cellule bersaglio si riflettono in una serie di cambiamenti morfologici, biochimici e molecolari, che si possono così riassumere. A livello ultrastrutturale i costituenti del citoscheletro (microtubuli, microfilamenti e neurofilamenti) subiscono una riorganizzazione che l'evidenza attuale pone in relazione diretta con il processo della crescita neuritica. Dal punto di vista biochimico, molte attività anaboliche della cellula

Digitized by Google

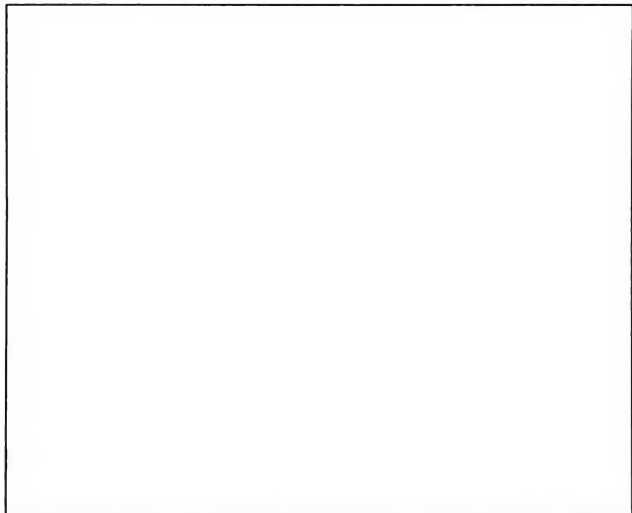



Fig. 81. Struttura primaria dell'NGF. La sequenza dell'NGF, delucidata da R. Hogue Angeletti e R. Bradshaw, presso la Washington University di St. Louis, è qui mostrata come una catena costituita dai singoli aminoacidi indicati con le consuete abbreviazioni. Si noti la presenza di 3 ponti disulfuri (S-S), fra cisteine adiacenti, che irrigidiscono la conformazione tridimensionale della molecola conferendole stabilità e resistenza alla denaturazione. Al di sopra di una concentrazione critica, due catene (monomeri) come quella qui rappresentata, ciascuna avente un p. m. di 13.250, si associano a formare un dimero denominato NGF o 2,5S NGF (a quest'ultimo tipo di NGF manca un octapeptide in posizione N-terminale, che non è tuttavia importante per l'azione biologica). I vari tipi di aminoacidi sono indicati con differenti colori: carichi positivamente, *in blu-scuro*; con anello aromatico, *in blu-chiaro*; carichi negativamente, *in giallo*; con atomo di solfo, *in grigio-chiaro*; senza carica, *in bianco*. Ala) Alanina; Arg) arginina; Asn) asparagina; Asp) ac. aspartico; Cys) cisteina; Gln) glutammina; Glu) ac. glutammico; Gly) glicina; His) istidina; Ile) isoleucina; Leu) Leucina; Lys) lisina; Met) metionina; Phe) fenilalanina; Pro) prolina; Ser) serina; Thr) treonina; Trp) triptofano; Tyr) tirosina; Val) valina. (*Da Le Scienze, 1979, modificata e ridisegnata*).

sono fortemente aumentate: si verifica una stimolazione della sintesi proteica e lipidica, un aumento dell'utilizzazione degli zuccheri, soprattutto lungo la via dei pentosofosfati, e alterazioni nella permeabilità cellulare con complessivo aumento nel trasporto di taluni aminoacidi e zuccheri. In presenza di NGF, inoltre, le cellule simpatiche producono più catecolamine mediante stimolazione della tirosinaidrossilasi, e quelle sensitive presentano un aumento nel contenuto di sostanza P, il neuropeptide postulato svolgere un ruolo fondamentale nella trasmissione o nella modulazione degli impulsi nocicettivi.

Con quale meccanismo l'NGF attiva tutta questa serie di eventi biochimici e molecolari? Il primo evento consiste nel legame di questa proteina a recettori specifici situati sulla membrana cellulare o nelle terminazioni sinaptiche delle cellule bersaglio. Al legame a livello delle terminazioni nervose fa seguito un'internalizzazione del complesso NGF-recettore e un suo trasporto retrogrado lungo l'assone fino al corpo cellulare. I complessi NGF-recettore presenti sulla membrana della cellula subiscono un destino analogo e vengono internalizzati disponendosi in seguito intorno alla membrana del nucleo. A questo punto le tracce dell'NGF si perdono e iniziano le speculazioni. Un'ipotesi sostiene che esso penetra nel nucleo dove potrebbe interferire sull'espressione genica; un'altra postula un'azione su componenti citoplasmatiche che controllano numerose funzioni cellulari (ad es., gli elementi del citoscheletro); c'è infine chi nega la necessità di un'internalizzazione dell'NGF per indurre modificazioni che potrebbero essere ottenute per effetto del semplice legame al recettore, ad es. con l'attivazione di secondi messaggeri del tipo dei nucleotidi ciclici. Secondo questa

ipotesi il processo di internalizzazione dell'NGF avrebbe puramente lo scopo di eliminare dalla superficie e distruggere a livello lisosomale questa proteina.

Sede di sintesi e controllo della produzione di NGF

Come detto precedentemente, le quantità massime di questa proteina sono presenti nel veleno di molti serpenti e nella ghiandola salivare del topo. Per la sequenza aminoacidica del NGF, v. fig. 81. Di recente, altre sorgenti di NGF si sono rivelate essere la ghiandola di un altro roditore, il *Mastomys nataliensis*, e la prostata di cavia. A queste sorgenti maggiori di NGF si uniscono tutta una serie di popolazioni cellulari, soprattutto quelle a rapida proliferazione, le quali sintetizzano e rilasciano nel mezzo di coltura minute quantità (dell'ordine di nanogrammi) di questa proteina. Quale nesso collega la presenza di NGF in un numero così disparato di cellule e perché le massime quantità si trovano in ghiandole esocrine? Un numero crescente di studi va confermando l'ipotesi che l'NGF non faccia parte della classica categoria di ormoni peptidici, la cui sintesi è localizzata in cellule e tessuti endocrini preposti a questa funzione, ma appartenga ad un gruppo di peptidi e proteine, attualmente accomunate dalla definizione operativa di *fattori di crescita*. La loro sintesi avviene in numerosi tipi cellulari e il loro spettro di azione sembra essere più funzione dello stato differenziativo preterminale che di quello terminale della cellula bersaglio. Fra questi fattori ricordiamo l'*Epidermal Growth Factor* (EGF) la cui caratterizzazione chimicofisica, le cui proprietà e il cui meccanismo di azione presentano un grado di approfondimento conoscitivo simile a quello dell'NGF.

Se una sintesi multifocale e multicellulare dell'NGF trova una spiegazione in queste considerazioni, la ragione della sua presenza in elevatissime e apparentemente superflue quantità in ghiandole esocrine rimane un punto oscuro. Una possibilità, che rimane tuttavia da dimostrare, è che l'NGF esplichi nei secreti salivari, prostatici o velenosi, una funzione diversa o che richieda concentrazioni molto elevate. In questo caso lo spettro di azioni finora conosciuto potrebbe, in studi futuri, allargarsi a comprendere cellule dell'apparato digerente, di quello riproduttivo o di altre popolazioni cellulari sconosciute. Qualunque sia la futura risposta a questo problema, ciò che da molti anni è stato stabilito è che la sintesi dell'NGF nella ghiandola salivare è sotto il controllo degli *ormoni androgeni*. Il contenuto della ghiandola salivare del maschio è infatti di un ordine di grandezza superiore a quello della femmina, può essere elevato a livelli maschili con iniezioni di testosterone in quest'ultima e la sua quantità è quasi non rilevabile nel topo neonato e aumenta progressivamente con lo sviluppo. Stimolazione analoga a quella ottenibile con testosterone si verifica anche mediante somministrazione di *tiroxina*. Rimane in parte da chiarire se tiroxina e testosterone agiscano in modo indipendente o sinergistico.

A distanza di ca. 30 anni dalla scoperta dell'NGF, il dibattito scientifico tra coloro che tendevano a classificare la sua formidabile azione nell'ambito degli «effetti farmacologici» e i ricercatori che attribuivano a questa proteina un «ruolo fisiologico fondamentale» per la vita di talune popolazioni neuronali, ha assistito a un'inequivocabile conferma sperimentale delle argomentazioni di questi ultimi. Tale ruolo, anzi, va progressivamente allargandosi col progredire delle ricerche, prospettando per questa molecola funzioni tuttora sconosciute. Rimangono ancora tutte da esplorare le possibili applicazioni di questa scoperta alla patologia dell'uomo.

Bibliografia

Angeletti R. H., Bradshaw R. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1971, **68**, 2417.
Bueker E. D., *Anat. Rec.*, 1948, **102**, 369.
Calissano P., Monaco G. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1978, **75**, 2210.
Cohen S., Levi-Montalcini R., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1956, **42**, 571.
Greene L. A., Tischler A. S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1976, **73**, 2424.
Hendry I. A., Stöeckel K., Thoenen H., *Brain Res.*, 1974, **68**, 103.
Levi-Montalcini R., Hamburger V., *J. Exp. Zool.*, 1951, **116**, 321.
Levi-Montalcini R., Booker B., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1960, **46**, 384.
Levi-Montalcini R., Calissano P., *Le Scienze*, 1979, vol. 23, **132**, p. 20.
Mobley W. C., Server A. C., Shooter E. M., *N. Engl. J. Med.*, 1977, **297**, 1096.

PIETRO CALISSANO

NETILMICINA E AMIKACINA

F. *netilmycine*. - I. *netilmicin*. - T. *Netilmyzin*. - S. *netilmicina*; F. *amikacine*. - I. *amikacin*. - T. *Amikazin*. - S. *amikacina*.

Tra gli antibiotici aminoglicosidici della cosiddetta terza generazione sono particolarmente importanti la netilmicina [n.] e soprattutto l'amikacina [a.]. Gli antibiotici aminoglicosidici (v. anche: GENTAMICINA; KANAMICINA; PAROMOMICINA; SISOMICINA; STREPTOMICINA; TOBRAMICINA) presentano una rapida *azione battericida* nei riguardi di un ampio spettro di ceppi batterici, agendo direttamente sui ribosomi, legandosi alle subunità 30S, e inibendo la sintesi proteica.

Tutti gli antibiotici aminoglicosidici presentano caratteristiche comuni, alcune positive, alcune altre, invece, negative dal punto di vista della loro utilizzazione terapeutica, caratteristiche che abbiamo riassunto nella tab. I.

Gli antibiotici aminoglicosidici sono estremamente attivi contro la maggior parte dei ceppi batterici gramnegativi; nella tab. II sono riportate le principali indicazioni degli antibiotici aminoglicosidici nella terapia delle infezioni.

Come è noto, gli antibiotici aminoglicosidici non vengono assorbiti se somministrati *per os*, e quindi devono essere somministrati per via parenterale. La loro eliminazione risulta totalmente dipendente dalla funzionalità renale. La nefro- e ototossicità è abbastanza rilevante ed è caratteristica indistintamente di tutti gli antibiotici aminoglicosidici, per cui il loro uso va ristretto a casi clinici selezionati.

TAB. I. CARATTERISTICHE DEGLI AMINOGLICOSIDI

Positive
- largo spettro
- rapida azione battericida
- frequente sinergismo (+ penicilline)
- infrequente antagonismo
- buona solubilità e stabilità (temperatura; pH)
- rapido assorbimento (via i.m.)
- basso legame proteico
- assenza di trasformazioni metaboliche
- bassa allergenicità

Negative
- indice terapeutico mediocre (nefro- e ototossicità)
- somministrabili solo per via parenterale
- non passano la barriera ematoliquorale
- costo alto

Digitized by Google

TAB. II. LA TERAPIA CON ANTIBIOTICI AMINOGLICOSIDICI

È indicata in infezioni sostenute da:

Acinetobacter (A. calcoaceticus var. *lwoffi* [*Mima polymorpha*]; *A. calcoaceticus* var. *anitratus* [*Herellea vaginicola*])
Aeromonas
Alcaligenes
Citrobacter
E. coli (infezioni sistemiche)
Enterobacter
Klebsiella
Moraxella
Proteus
Providencia
Pseudomonas aeruginosa
Serratia
Stafilococchi (farmaci di seconda scelta)

Non è indicata in infezioni sostenute da:

Anaerobi
Cocchi grampositivi (tranne stafilococchi)
Pseudomonas cepacia

Netilmicina

La n. è, chimicamente, 1-N-etilsisomicina, un aminoglicoside semisintetico ottenuto per alchilazione della sisomicina, derivata dalla *Micromonospora inyoensis.*

Quando venne scoperto nel 1975, questo composto, indicato con la sigla Sch20569, suscitò un certo interesse perché mostrò uno spettro d'attività simile a quello della gentamicina sui ceppi gentamicino-sensibili, ma anche una certa attività sui ceppi resistenti alla gentamicina, tanto da essere in genere preferibile alla sisomicina e alla tobramicina (Meyer *et al.*, 1976).

La n. è meno attiva dell'a. e della tobramicina nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa*; i ceppi di *Staphylococcus aureus* e di *S. epidermidis* sembrano particolarmente sensibili; quelli di *Serratia* lo sono secondo alcuni AA. e non secondo altri.

La n. è stabile alle adenilasi, ma è inattivata da alcune acetilasi. La n. può spesso risultare attiva anche su ceppi batterici resistenti a gentamicina, sisomicina e tobramicina, in quanto, rispetto a questi ultimi composti, risulta con minor frequenza interessata dall'azione degli enzimi batterici.

Negli animali la farmacologia della n. è simile a quella della gentamicina, anche se i test di ototossicità cronica, così come le prove di nefrotossicità, sono di gran lunga migliori di quelli della gentamicina. L'apparente minore ototossicità necessita, soprattutto nell'uomo, di ulteriori e significative conferme, prima che la n. si possa considerare un'utile aggiunta agli altri aminoglicosidi già in uso.

Nell'uomo l'efficacia clinica non è diversa da quella degli altri aminoglicosidi. Nei pazienti con funzionalità renale normale, si segue il seguente schema posologico.

Via i.m. Adulti: 2-6 mg/kg/*die*, suddivisi in 3 somministrazioni; bambini: 2-4 mg/kg/*die*, suddivisi in 2 somministrazioni.

Via e.v. Adulti e bambini: posologia identica a quella per via i.m. Il farmaco va infuso in 30 min.

Per ridurre gli effetti indesiderati, soprattutto quelli nefro- od ototossici, occorre evitare livelli plasmatici superiori a 16 μg/ml. Per la stessa ragione non deve essere effettuata la somministrazione contemporanea di n. con: cefaloridina, anfotericina B, vancomicina, metossiflurano, furosemide, ac. etacrinico, mannitolo.

La n. non passa la barriera ematoliquorale, ma passa la barriera placentare ed è presente nel latte materno.

Si ricorda, tra le interazioni positive di importanza clinica, il sinergismo con gli antibiotici β-lattamici (v. β-LATTAMICI ANTIBIOTICI): a tal proposito va però precisato che essi non vanno mai mescolati nello stesso liquido di infusione.

Amikacina

È un aminoglicoside semisintetico derivato dalla kanamicina A. Attivo contro la maggior parte dei germi gramnegativi (*Pseudomonas aeruginosa, Proteus* spp., *Serratia* spp., *Providencia stuarti, Acinetobacter, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli*), agisce solo contro alcuni grampositivi (*Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis*), e risulta inattivo contro gli anaerobi. Caratteristica distintiva dell'a. è quella di resistere alla maggior parte degli enzimi capaci di inattivare gli altri aminoglicosidi; rappresenta quindi un notevole progresso nell'ambito della sua categoria.

L'a. è farmaco di prima scelta: *a*) nel trattamento di infezioni causate da microrganismi resistenti agli altri aminoglicosidi; *b*) quando sussistano dati epidemiologici comprovanti un'elevata diffusione di ceppi batterici resistenti agli altri aminoglicosidi; *c*) nel caso si sospetti un'infezione da *Providencia* o da *Serratia*; *d*) nei pazienti immunodepressi con infezioni di natura nosocomiale.

Nei pazienti con funzionalità renale normale, si segue il seguente schema posologico.

Via i.m. Adulti e bambini: 15 mg/kg/*die* suddivisi in 2-3 somministrazioni; nelle infezioni gravi, l'antibiotico va somministrato ogni 8 h per mantenere adeguati livelli sierici nell'arco delle 24 h (dose massima nell'adulto 1,5 g/*die*); dosi inferiori nelle infezioni delle vie urinarie e non complicate (250 mg × 2); neonati: dose iniziale 10 mg/kg, indi 7,5 mg/kg ogni 12 h.

Via e.v. Posologia identica a quella per via i.m. Il farmaco va infuso in 30-60 min nell'adulto, in 120 min nel neonato.

Via intratecale. 4-20 mg/*die.*

Per i pazienti con funzione renale compromessa la posologia va ridotta in rapporto alla clearance della creatinina.

Per ridurre gli effetti nefro- e ototossici, occorre evitare livelli plasmatici superiori a 30-35 μg/ml e non deve essere effettuata la somministrazione contemporanea di: cefaloridina, anfotericina B, vancomicina, metossiflurano, furosemide, ac. etacrinico, mannitolo.

Si ricorda, tra le interazioni positive d'importanza clinica, il sinergismo con gli antibiotici β-lattamici (v. β-LATTAMICI ANTIBIOTICI): a tal proposito va però precisato che essi non vanno mai mescolati nello stesso liquido di infusione.

L'a. non passa la barriera ematoliquorale, ma passa la barriera placentare ed è presente nel latte materno.

Bibliografia

NETILMICINA

Ball A. P., Geddes A. M., *New Antibiotics - A Review*, in Reeves D., Geddes A. M., *Recent Advances in Infection*, 1979, Churchill-Livingstone, Edinburgh.
Meyer *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1976, **10**, 677.
Miller G. M., Arciesi G. *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1976, **10**, 827.
Tambic T., Kropec I., Kosula D., *Clin. Ther.*, 1981, **4**, 43.

AMIKACINA

AA. vari, *J. Infect. Dis.*, 1976, **134** (suppl.), 235.
AA. vari, *Am. J. Med.*, 1977, **62**, 863.
Anonimous, *Amikacin*, in *American Hospital Formulary Service*, 1980, **8**, 1202.

Digitized by Google

Mawer G. E., *Aminoglycoside Pharmacology*, in Reeves D., Geddes A. M., *Recent Advances in Infection*, 1979, Churchill-Livingstone, Edinburgh, p. 121.
Sarubbi F. A. jr., Hull J. H., *Am. Intern. Med.*, 1978, **89**, 612.

PIETRO SERRA

NETTER E JAYLE, PROVA DI

Questa prova, descritta dagli AA. nel 1960, è di una certa utilità nella diagnosi della sindrome di Stein-Leventhal. Il test consiste nell'inibire le surrenali della paziente somministrando desametasone (3 mg dal 1° al 12° giorno) e gonadotropina corionica i giorni 6° e 7°. Vengono raccolte le urine basali, e successivamente le urine vengono raccolte al 5° e all'11° giorno: in tutti e tre i campioni si dosano i 17-chetosteroidi. Nel normale il valore della 2ª raccolta è ca. il 15% del basale e quello della 3ª raccolta non varia significativamente rispetto alla seconda. Nel soggetto portatore di ovaio policistico la caduta del valore dei 17-chetosteroidi nella 2ª raccolta è meno evidente, mentre nella 3ª raccolta si riscontra un aumento.

La notevole indaginosità e la lunghezza del test, e la messa a punto di metodiche precise per il dosaggio dei diversi ormoni ovarici e surrenalici hanno reso la prova di Netter e Jayle molto meno importante e usata che nel passato.

V. anche: STEIN-LEVENTHAL, SINDROME DI.

AED.

NETTUNIO: V. ELEMENTI CHIMICI (V, 871).

NEURAMINICO ACIDO: V. SIALICI ACIDI; V. anche: EMOAGGLUTINAZIONE (V, 1354); NEURAMINIDASI.

NEURAMINIDASI

F. *neuraminidases*. - I. *neuraminidases*. - T. *Neuroaminidasen*. - S. *neuroaminidasas*.

Generalità

Le neuraminidasi o sialidasi (acetilneuraminosil-glicoidrolasi, 3.2.1.18 nella classificazione internazionale degli enzimi [v.]) sono enzimi, molto diffusi in natura, che catalizzano il distacco idrolitico dell'ac. sialico dai sialoderivati.

Heimer ed Heger e Rosenberg nel 1956 fornirono le prime prove dell'esistenza di n., dimostrando che pneumococchi e virus influenzale erano in grado di liberare ac. sialico da vari sialoderivati. La presenza di n. venne poi accertata in diversi virus e batteri, in protozoi e negli animali superiori.

Substrati

Le n. possono aggredire diversissimi sialoderivati. In questi l'ac. sialico fa parte di un oligosaccaride che, a sua volta, può essere inserito in una struttura più complessa. Si hanno: *sialo-oligosaccaridi* (il sialil-lattoso del colostro e del latte); *sialopolisaccaridi* (l'ac. colominico di *Escherichia coli*); *sialoglicoproteine* del plasma sanguigno (fetuina, transferrina), dei secreti (mucine delle ghiandole mandibolari) e delle membrane plasmatiche (glicoforina degli eritrociti); *sialoglicolipidi*, o gangliosidi, ancorati alle membrane plasmatiche.

In tutti questi composti l'ac. sialico si attacca, con legame α-chetosidico, ad un residuo saccaridico che può essere il galattoso, l'N-acetilgalattosamina o un altro ac. sialico. Il legame può essere, nei vari casi, $2 \rightarrow 3$, $2 \rightarrow 4$, $2 \rightarrow 6$ o $2 \rightarrow 8$, α-chetosidico. Infine gli ac. sialici possono essere differenti: N-acetil, N-glicosil, O-acetil, O-glicosil derivati dell'ac. neuraminico. Nel sialoderivato l'ac. sialico occupa, salvo qualche eccezione, posizione terminale.

Proprietà

Le n. di origine batterica o virale, che sono quelle di gran lunga meglio note, sono enzimi monomerici od oligomerici. Le forme più semplici hanno p.m. minimo compreso fra 60.000 e 90.000; le più complesse, multipli di questo. Il pH ottimale è compreso fra 3 e 3,5 per alcune n. di origine animale, 6,5 e 7,0 per alcune n. di origine batterica o virale. Alcune forme di n. hanno notevole termostabilità e temperature ottimali d'azione molto elevate (65-70 °C). La specificità d'azione è legata a molti fattori dipendenti dalla natura dell'enzima e dalle proprietà del substrato. Caratteristiche del substrato implicate nella specificità sono: il tipo di ac. sialico, la qualità del legame sialosidico, il residuo saccaridico cui si lega l'ac. sialico, la sequenza saccaridica dell'oligosaccaride presente nel sialoderivato, la natura complessiva e la localizzazione cellulare del sialoderivato. Le n. batteriche e virali sono dotate, in generale, di elevata attività e scarsa specificità del substrato (valori di V_{max} e di K_m elevati): ciò può essere considerato come un meccanismo adattativo con cui l'agente patogeno disturba più facilmente l'integrità dell'ospite. Al contrario le n. di origine animale hanno attività più bassa ma spiccata specificità.

Forme e distribuzione in natura

Nei microrganismi e nei virus prevalgono le forme di n. solubili, liberate nei liquidi di coltura, anche a seguito di induzione enzimatica provocata dall'aggiunta di sialoderivati nel mezzo (è questo il caso della n. prodotta da *Vibrio cholerae*). Per quanto concerne l'intervento delle n. nell'emoagglutinazione, V. EMOAGGLUTINAZIONE.

Gli animali contengono n. pressoché in tutti i tessuti, con diversa sede subcellulare: nei lisosomi (*n. lisosomale*); nelle membrane plasmatiche e reticolari (*n. di membrana*); nel citosol (*n. citosolubile*). Nel citosol delle cellule nervose sono state riscontrate almeno due forme multiple di n. I rapporti (quantitativi) fra le diverse n. cambiano a seconda del tessuto: nel fegato e nel rene, ad es., abbonda la n. lisosomale; nel cervello, quella legata alle membrane. Esiste infine una n. nel plasma sanguigno.

Ruolo fisiologico

Alle n. di alcuni batteri e virus è stato attribuito un ruolo fondamentale nel determinare l'ambiente ideale di sviluppo e di propagazione del microrganismo nei tessuti dell'ospite. In alcuni casi è stata osservata una correlazione positiva tra patogenicità e aggressività dell'agente patogeno e quantità di n. prodotta. Le implicazioni funzionali delle n. dei tessuti animali sono differenti: la n. di origine lisosomale promuoverebbe il catabolismo dei sialoderivati, tramite il distacco dell'ac. sialico; la n. di membrana, modificando il tenore di ac. sialico dei sialoderivati di membrana, parteciperebbe a rendere il glicocalice chimicamente e funzionalmente flessibile; la n. citosolubile potrebbe controllare il contenuto di ac. sialico dei sialoderivati biosintetizzati a livello dell'apparato del Golgi, prima della loro definitiva incorporazione nelle strutture di membrana. Va aggiunto che la rimozione dell'ac. sialico può fortemente modificare la vita media di alcune molecole, donde un ruolo delle n. come regolatori

Digitized by Google

della concentrazione di sostanze biologicamente attive. Alcune sialoglicoproteine plasmatiche, per es., dopo distacco dell'ac. sialico vengono a esporre un residuo di galattoso; ciò le fa riconoscere da parte del fegato che le preleva dal circolo e le avvia alla degradazione.

Malattie da deficit di neuraminidasi

Alcune sindromi dismetaboliche congenite, indicate col termine generico di *mucolipidosi* (v.), sono caratterizzate da accumulo tessutale di sialoderivati e abnorme escrezione urinaria di sialo-oligosaccaridi e sialopeptidi. Si è recentemente accertato che queste sindromi sono dovute a un deficit, primario o secondario, di n.

Forme cliniche diverse di mucolipidosi corrisponderebbero all'implicazione di diverse n. La determinazione dell'attività neuraminidasica su fibroblasti o su cellule amniotiche coltivate *in vitro* e su leucociti costituisce lo strumento definitivo per la diagnosi, anche prenatale, di queste malattie.

Bibliografia

Rosenberg A., Schengrund C. L., *The Biological Roles of Sialic Acids*, 1978, Academic Press, New York.
Tettamanti G., Durand P., Di Donato S., *Sialidases and Sialidoses*, in *Perspectives in Inherited Metabolic Diseases*, IV, 1981, Ermes, Milano.

GUIDO TETTAMANTI E AUGUSTO PRETI

NEURINOMA

Sin.: schwannoma; neurilemmoma. - F. *neurinome*. - I. *neurinoma*. - T. *Neurinom*. - S. *neurinoma*.

Si definisce *neurinoma* un tumore formato prevalentemente da cellule di Schwann; il n. si distingue dal *neurofibroma* (v.) per la presenza in quest'ultimo di una rilevante componente fibroblastica. Non tutti gli AA. sono però d'accordo nel mantenere distinte queste due forme.

L'ontogenesi delle cellule interessate nei processi tumorali primitivi delle radici nervose e dei nervi periferici è stata oggetto di molte discussioni negli anni passati. Benché il termine n., coniato da Verocay (1910) come semplice termine descrittivo del tipico aspetto fibroso, sia equivoco e possa essere erroneamente interpretato come significante «proliferazione di fibre nervose», esso è tuttora impiegato per definire un tumore originato da cellule che attualmente la grande maggioranza degli AA. ritiene cellule di Schwann, mentre nel passato erano ritenute fibroblasti oppure cellule del perinevrio.

Taluni AA. ammettono un terzo tipo di tumore del sistema nervoso periferico, il *mixoma delle guaine nervose*, a derivazione dalle cellule del perinevrio. Altri AA., tuttavia, interpretano tale tumore come un neurofibroma a origine dai corpuscoli tattili, *corpi di Verocay*.

La natura delle cellule di Schwann è stata molto discussa. Esse originano dalle creste gangliari (v. NEUROFIBROMATOSI) le cui cellule ectodermiche sono multipotenti, dando origine alle cellule a T dei gangli spinali, ai simpatoblasti (simpatoneuroni e cellule cromaffini), alle cellule di Schwann e alle cellule del perinevrio e della leptomeninge (*neuroectoderma*), a parte della muscolatura della lingua, della faccia e del collo (*ectomesoderma*), al mesenchima del collo e della testa, alle cartilagini branchiali e a parte dei vasi dell'arco aortico (*ectomesenchima*).

La possibilità dell'origine almeno parziale delle cellule di Schwann direttamente dal tubo neurale non può al momento essere esclusa, mentre è ancora *sub iudice* il grado della loro omologia, peraltro funzionalmente indubbia, con l'oligodendroglia

Il n. si può presentare sia a livello delle radici nervose (craniche e spinali), sia a livello dei tronchi periferici. In generale è solitario, ma forme multiple sono descritte nel quadro della malattia di Recklinghausen (v. NEUROFIBROMATOSI); i n. bilaterali dell'acustico sono considerati come «forme fruste» della neurofibromatosi e sono, pertanto, geneticamente determinati.

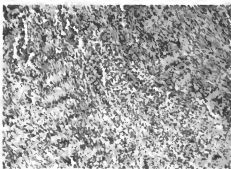



Fig. 1. Aspetto istologico di n. Si osservi l'orientamento a vortice e a bande delle cellule (*Da Vernoni*).

I n. intracranici costituiscono ca. l'8% dei tumori intratecali; sono tipici dell'età media, specialmente nelle donne; i più diffusi sono i n. dell'acustico (tumori dell'angolo pontocerebellare), che di regola provocano allargamento ed erosione del condotto uditivo interno, distensione dei nervi cranici prossimiori (VII e V paio, nervi oculomotori e nervi misti), compressione del cervelletto e del peduncolo cerebrale, forte spostamento delle strutture morfologiche della regione. Più rari sono i n. del trigemino (3%), che possono essere a carico del ganglio di Gasser (extradurali) e/o delle radici (intradurali); ancora più rari i n. del glossofaringeo; eccezionali quelli delle radici motorie, del forame giugulare, della parete del seno cavernoso, etc.

A livello della colonna vertebrale i n., relativamente rari, hanno sede nelle radici posteriori; assai di rado, nelle anteriori, per lo più nella regione dorsale (più raramente in quella cervicale o lombare e nella cauda); sono in genere neoformazioni subdurali, ma possono attraversare un forame di coniugazione, acquisendo il classico aspetto dei *tumori a clessidra*, eventualmente complicandosi con forme di mielopatia da compressione e sintomi di blocco liquorale.

Sono stati descritti n. a carico dei nervi intercostali, del tratto intratoracico del nervo vago, del simpatico cervicale (con sindrome di Bernard-Horner), dello sciatico, delle estremità, del mediastino, del retroperitoneo e delle ossa (sacro, mandibola, etc.).

Il n. si presenta come una massa di dimensioni talora assai notevoli, di consistenza solida, ben capsulato; la superficie di taglio è di colore rosa-salmone o grigio, talora evidentemente cistica.

Al microscopio ottico si osserva un tessuto compatto (*tipo A* di Antoni [1920]) formato da cellule allungate con nuclei a sigaretta, spesso irregolari per contenuto cromatinico che tendono a una disposizione a bande (*palizzate*; fig. 1), anche se quest'aspetto non è esclusivo dei n., osservandosi anche nei leiomiomi. Spesso le cellule si dispongono a vortici, «a buccia di cipolla» e anche in strutture che ricordano i corpuscoli tattili (*corpi di Verocay*): quest'ultima disposizione è di discusso significato (v. sopra); le impregnazioni specifiche evidenziano fini fibre di reticolina, interpretate come la visualizza-

Digitized by Google

zione delle membrane basali delle cellule (Cravioto, 1969). Le mitosi sono eccezionali. Intramezzato con questo tessuto, si osserva un altro tipo morfologico (*tipo B* di Antoni), che predomina nei n. intracranici: le cellule, spesso vacuolizzate, sono disposte irregolarmente e lassamente, con ampie aree microcistiche.

Sono descritte alterazioni regressive di vario ordine, specie xantomatosi e lipofuscinosi.

Al microscopio elettronico entrambi i tipi tessutali sono formati da cellule di aspetto vario, da quello stellato a quello rotondeggiante e a quello filiforme, caratterizzate dall'evidente, spessa membrana basale e da un citoplasma più scarso in organelli nelle cellule del tipo A che in quelle del tipo B, e in quelle rotondeggianti, ricche, queste ultime, anche in vacuoli di micropinocitosi e corpi densi. È opinione generale degli AA. che queste cellule siano tutte identificabili con cellule di Schwann: in questo senso depongono le osservazioni compiute in coltura *in vitro* (Escalona-Zapata e Diez-Nau, 1978). Sono altresì presenti bande di materiale striato con un periodo di 1200-1800 Å (*corpi di Luse*), interpretate come bande di collagene, fibroblasti e rari cilindrassi. Il tumore è ben vascolarizzato, talora fino ad assumere l'aspetto di tumore misto n.-angioma, in rapporto con la comune origine dalle creste neurali; i vasi presentano alterazioni strutturali: in particolare ampie *fenestrae* basali nell'endotelio. La presenza di aree francamente neurofibromatose è descritta nei n. che compaiono in corso di malattia di Recklinghausen (v. NEUROFIBROMATOSI).

Istochimicamente, le cellule presentano una notevole reattività con le metodiche della fosfatasi acida; mostrano assenza della proteina GFA (*Glial Fibrillary Acidic, marker* astrocitario), mentre sono ricche in proteina S-100 (*marker* neuroectodermico); quest'ultima è assente nei n. maligni, quale indice di sdifferenziazione.

I n. crescono lentamente e sono considerati biologicamente benigni, anche se non sempre clinicamente tali in rapporto alla sede. Sono però descritti *n. maligni*, specialmente nel quadro della malattia di Recklinghausen. Istologicamente, questi sono inizialmente simili al n. benigno, ma la cellularità è maggiore, le mitosi numerose, frequenti le aree di necrosi; successivamente la sdifferenziazione cellulare, che a livello molecolare è indicata dalla scomparsa della proteina S-100, fa divenire le cellule poligonali, epitelioidi, giganti, con scarse fibre di reticolina; possono comparire aree di metaplasia (osteoide e cartilaginea).

La diagnosi dei n. centrali è ora singolarmente facilitata dalla T.A.C. (v. ENDOCRANICI TUMORI); senza mezzo di contrasto, i n. appaiono come masse di densità da minore a maggiore di quella del tessuto normale; dopo infusione di un mezzo di contrasto, appaiono come masse iperdense ben delimitate. La diagnosi differenziale dei n. «a clessidra», rispetto ad altre formazioni neoplastiche e non neoplastiche, è spesso ardua.

Bibliografia

André-Fouet E., Laurent B. *et al.*, *Lyon Méd.*, 1979, **241**, 41.
Antoni N., *Ueber Ruckenmarkstumoren und Neurofibrome*, 1920, Bergmann, Munich.
Boisen-Molter M., Spaun E., *Acta Neurochir.*, 1978, **40**, 299.
Clairmont A. A., Conley J. J., *Ear Nose Throat J.*, 1978, **57**, 336.
Cravioto H., *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 1969, **12**, 116.
Escalona-Zapata J., Diez-Nau M. D., *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 1978, **44**, 71.
Escourolle R., Poirier J., *Manuel élémentaire de neuropathologie*, 1971, Masson, Paris.
Fink L. H., Early C. B., Bryan R. N., *Surg. Neurol.*, 1978, **9**, 239.
Goldberg R., Byrd S. *et al.*, *Am. J. Roentgenol.*, 1980, **134**, 57.
Horstadius S., *The Neural Crest*, 1950, Oxford Univ. Press, London.
Jacque C. M., Kujas M. *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1979, **62**, 479.
Jancar J., *Br. J. Psychiatry*, 1975, **126**, 105.
Kasantikul V., Glick A. D., Netsky M. G., *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1979, **103**, 683.
Kasantikul V., Netsky M. G., *J. Neurosurg.*, 1979, **50**, 81.
Kasantikul V., Netsky M. G. *et al.*, *J. Neurosurg.*, 1980, **52**, 28.
Kramer W., *Tumours of Nerves*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 8, 1970, North-Holland, Amsterdam, p. 412.
LeLievre C. S., DeDouarin N. M., *J. Embryol. Exp. Morphol.*, 1975, **34**, 125.
Neely J. G., *Arch. Otolaryngol.*, 1979, **105**, 555.
Russel D. S., Rubinstein L. J., *Pathology of Tumours of the Nervous System*, 1972, Arnold, London.
Sterkers J. M., Hamann K. F., *Ann. Otolaryngol. (Paris)*, 1979, **96**, 623.
Verocay J., *Beitr. Pathol. Anat.*, 1910, **48**, 1.
Webb J. N., *J. Pathol.*, 1979, **127**, 35.

GUIDO PALLADINI

NEURITE O ASSONE: v. NERVOSO TESSUTO.

NEUROBLASTOMA

F. *neuroblastome*. - I. *neuroblastoma*. - T. *Neuroblastom*. - S. *neuroblastoma*.

Definizione

Il neuroblastoma è un'entità tumorale maligna, per la prima volta descritta (col nome di *gliomata*) da Virchow nel 1864, che colpisce individui per lo più nei primi anni di vita (ma sono note forme tardive, benché assai rare). Esso deriva dai primitivi neuroblasti localizzati nelle *cristae* neurali e perciò deve esser compreso (WHO, 1978) fra i tumori del tessuto neuroepiteliale della serie neuronale.

Russel *et al.* comprendono sotto il termine di *n.* anche quelle forme già denominate *simpaticogonioma* e *simpaticoblastoma* (a localizzazione nei gangli simpatici) e *feocromoblastoma* (a localizzazione nella midollare surrenale).

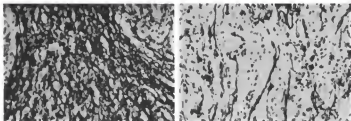
Frequenza e genetica

Il tumore è caratteristico della prima infanzia (70% dei casi prima dei 4 anni di vita), con una frequenza di 1:10.000 nati vivi (U.S.A.); non presenta nella sua incidenza differenze di razza o sesso. In alcuni casi è stata descritta una netta familiarità del n. ed è stato supposto che possa trattarsi di un gene dominante semiletale (Mulvihill *et al.*); concorda con questa ipotesi il frequente riscontro di ganglioneuromi nei familiari dei pazienti e, nei sopravvissuti a lungo termine, il facile sviluppo di altri tumori delle *cristae* (Strong).

Anatomia patologica

Il tumore nella metà dei casi si localizza nella surrenale o nei gangli simpatici. È invece assai raro che si localizzi a livello dell'encefalo o a livello olfattorio, il che comunque avviene per lo più in adolescenti o adulti. Si presenta di norma come una massa molle, friabile, lobulata, di colore grigio; può presentare focolai emorragici, necrotici, formazioni cistiche e frequentemente calcificazioni.

Microscopicamente, il n. presenta una alta densità cellulare, costituita da una popolazione monomorfa di piccole cellule linfocitosimili, talora poligonali, tondeggianti o piramidali, con nuclei ipercromatici e scarso citoplasma. Le mitosi sono numerose nelle forme più maligne (simpatogoniomi e feocromoblastomi degli antichi AA.); le cellule sono spesso, nelle forme più differenziate, disposte a caratteristiche rosette o pseudorosette; fibre collagene e di reticolina sono spesso straordinariamente ab-

Fig. 1. N.: impregnazione per la reticolina. Notare l'intensa vascolarizzazione e la presenza di isolotti di cellule neuroblastomatose (*a sinistra*) in parte in via di differenziazione (*a destra*). (*Osservazione Palladini*).

bondanti (fig. 1); sono state osservate (molto di rado) aree di trasformazione verso il feocromocitoma, come del resto sono note aree neuroblastomatose in feocromocitomi; frequente il reperto di cellule neuronali mature.

Sono state descritte *forme congenite*, che spesso vanno incontro a regressione; forme nodulari molto piccole (sotto i 2 mm di diametro) sono riscontrabili nel 2% delle autopsie pediatriche (sembrano essere di normale riscontro in feti sotto le 30 settimane; n. *in situ*).

Le cellule tumorali sono ricche di enzimi relativi al metabolismo delle catecolamine (tirosinidrossilasi, dopaminidrossilasi, etc.) e secernono quantità variabili nei vari casi di DOPA, dopamina, noradrenalina; frequente la secrezione urinaria di cistationina.

Esistono numerose prove che il n. sia immunogenico per l'ospite.

Il tumore ha forte tendenza invasiva e distruttiva per le strutture adiacenti (fegato, ossa) e metastatizzante (orbite, ossa, linfonodi). Esso si riscontra spesso in associazione con altre condizioni neoplastiche, amartomatose e disgenetiche delle *cristae* neurali (morbo di von Recklinghausen, paraganglioma, feocromocitoma, etc.): pertanto, alcuni AA. lo classificano fra le *neurocristopatie*.

Patologia comparata

Il n. compare in numerose specie di vertebrati superiori; ha particolare interesse scientifico il n. murino di cui una linea stabilizzata *in vitro* (C1300) ha fornito dati di grande interesse quale modello sperimentale neuronale *in vitro*.

Sintomatologia generale

Malessere, anemia grave fino a gravissima, leucopenia e/o leucocitosi, temperatura subfebbrile. Nelle localizzazioni addominali si ha dolore, distensione dell'addome, vomito, diarrea; nelle localizzazioni *retroperitoneali* si può osservare stasi venosa, paralisi vescicale, ematuria; localizzazioni *pelviche* possono comportare disturbi sensitivomotori alle gambe, disturbi della minzione; la localizzazione del n. al surrene destro con metastasi epatiche e linfonodali addominali è nota come «tipo Pepper» ed è frequente sotto i 6 mesi; nelle localizzazioni *cervicali* si ha ingrossamento dei linfonodi, dispnea con *tirage*, cianosi, talora sindrome di Bernard-Horner; nelle localizzazioni *mediastiniche* si segnalano disturbi da compressione delle vie aeree e dei grossi vasi (talora, evidente squilibrio pressorio fra le due braccia), infiltrazioni delle vertebre toraciche, più raramente paralisi da compressione del midollo spinale; la localizzazione al surrene sinistro con metastasi alle orbite, ossa lunghe e cranio è detta «tipo Hutchinson» e compare in pazienti dopo i 6 mesi; le metastasi retrorbitarie provocano esoftalmo con ecchimosi periorbitaria, ingrossamento dei linfonodi periauricolari, sottomascellari e retrocervicali omolaterali. Nei rari casi *centrali* si osservano crisi convulsive e sintomi a focolaio.

Diagnosi

Il sospetto diagnostico della presenza di un n. può sorgere sulla base della sintomatologia generale e sui dati radiografici (caratteristico lo spostamento laterocaudoventrale del rene con pelvi intatta nelle localizzazioni retroperitoneali); di regola richiede biopsia. La determinazione dell'aumentata escrezione dei cataboliti delle catecolamine (ac. omovanillico e vanilmandelico) può avere valore diagnostico; Kramer enfatizza il valore prognostico-diagnostico dell'escrezione urinaria di cistationina, indipendente dall'escrezione delle catecolamine e in correlazione lineare con la malignità.

In presenza delle lesioni ossee, la diagnosi differenziale deve porsi con il morbo di Hodgkin, il sarcoma di Ewing e la leucemia; un *tumor* retroperitoneale nel bambino impone una diagnosi differenziale con il tumore di Wilms.

Prognosi

Sempre grave, infausta in presenza di metastasi e molto riservata nelle forme retroperitoneali, migliora quanto più il paziente è giovane (sono descritte regressioni spontanee in bambino sotto l'anno di vita). L'elevato tasso di ferritina oscura la prognosi (Hie-Wonn *et al.*).

Terapia

Chirurgica e radiante; discussi i risultati del trattamento chemioterapico; tentata terapia ad alto dosaggio di Vit. B_{12} (140 µg/kg/*die*), con l'intento di stimolare il differenziamento verso forme neuronali mature.

Bibliografia

Bodian M., *Pediatr. Clin. North Am.*, 1959, **6**, 449.
Hie-Wonn L. H. *et. al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1981, **305**, 425.
Koop C. E., Kiesewetter W. B., Horn R. C., *Surgery*, 1955, **38**, 272.
Kramer W., in Vinken P. J., Bruyn G. W. eds., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 8, 1970, North-Holland, Amsterdam, p. 466.
Mulvihill J. *et al.*, in *Progress in Cancer Research and Therapy*, vol. 3, 1977, Raven, New York, p. 52.
Ross E. R., *Neural Tumors of Infancy and Childhood*, in Minckler J. ed., *Pathology of the Nervous System*, vol. 2, 1971, McGraw-Hill, New York, p. 2212.
Russel D. S., Rubinstein L. J., *Pathology of Tumours of the Nervous System*, 1971, Arnold, London.
Stowens D., *Arch. Pathol.*, 1957, **63**, 451.
Strong L. C., in Laerum O. D., Bigner D. D., Rajewsky M. F. eds., *Biology of Brain Tumors UICC*, 1978, WHO, Geneva, p. 17.

GIULIANA MARIA LAURO E GUIDO PALLADINI

Digitized by Google

NEUROCHIRURGIA

F. *neurochirurgie.* - I. *neurosurgery.* - T. *Neurochirurgie.* - S. *neurocirugia.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Chirurgia degli aneurismi cerebrali	ENCEFALOPATIE VASCOLARI (V, 1876).
Chirurgia degli ascessi encefalici	ENCEFALICI ASCESSI (V, 1616)
Chirurgia dei tumori dei nervi	NERVO
Chirurgia dei tumori del midollo spinale	MIDOLLO SPINALE (IX, 1408)
Chirurgia dei tumori endocranici	ENDOCRANICI TUMORI (V, 2037)
Chirurgia del cranio	CRANIO (IV, 1359)
Chirurgia del dolore	DOLORE (V, 556); NEUROVEGETATIVO SISTEMA; TRIGEMINO NERVO
Chirurgia delle emorragie meningee	MENINGI (IX, 835)
Chirurgia delle encefalopatie vascolari	ENCEFALOPATIE VASCOLARI (V, 1855; 1876; 1884)
Chirurgia dell'idrocefalo	IDROCEFALO (VII, 1206)
Chirurgia del midollo spinale	MIDOLLO SPINALE (IX, 1405)
Craniostenosi o craniosinostosi	CRANIOSINOSTOSI (IV, 1435)
Epilessia	EPILESSIA (V, 2407)
Lesioni dei nervi	MICROCHIRURGIA (IX, 1191); NERVO
Morbo di Parkinson	PARKINSON, MORBO DI
Spasticità	MIDOLLO SPINALE (IX, 1439); SPASTICITÀ
Traumi cranioencefalici	CRANIO (IV, 1369; 1385)
Traumi del midollo spinale	MIDOLLO SPINALE (IX, 1401; 1428)

La neurochirurgia è la branca della medicina che si dedica allo studio ed alla terapia delle affezioni del sistema nervoso suscettibili di trattamento chirurgico.

Cenni storici

Trattamenti «neurochirurgici» sono di remotissima antichità, come fu rilevato per la prima volta da Prunières nel 1873 che a Lozère ritrovò crani preistorici trapanati, in alcuni dei quali la trapanazione era stata effettuata sicuramente in vita, come risulta dai segni inequivocabili di proliferazione ossea (fig. 1). Reperti analoghi sono stati trovati successivamente in molte altre parti del mondo ed oggi non esiste alcun dubbio che i nostri lontanissimi antenati fossero in grado di effettuare una trapanazione cranica con sopravvivenza del paziente. La tecnica chirurgica impiegata e le indicazioni all'intervento sono materia di pura supposizione: ma, indubbiamente, alcune trapanazioni venivano effettuate per cause traumatiche, dato il reperto di linee di frattura adiacenti alla craniectomia mentre altre si basavano molto probabilmente sul concetto che in alcune malattie, come quelle psichiatriche, un forame osseo cranico consentisse agli spiriti maligni alberganti nella scatola cranica di fuoriuscire attraverso la breccia ossea; allo stesso scopo miravano, probabilmente, le craniotomie effettuate su cadaveri, salvo che in questi casi lo scopo era quello di facilitare l'uscita dell'anima dal corpo.

I più antichi scritti sulla patologia e chirurgia del sistema nervoso risalgono ad un trattato scritto da un medico egiziano, probabilmente nel II millennio a. C., che riferisce di lesioni craniche, del collo e della colonna vertebrale. Successivamente compaiono altri scritti fra i quali merita menzione quello ippocratico che consigliava la trapanazione cranica nei traumi cranici, epilessia, cefalea. Lo spazio a nostra disposizione non ci consente di andare oltre, ma si può tranquillamente affermare che dalla scuola ippocratica alla fine del 1800 la chirurgia del sistema nervoso non fece reali progressi, se si esclude l'ideazione e costruzione di trapani sempre più ingombranti e complessi.

Le grandi scoperte del secolo scorso, e in particolare dell'anestesia (Morton, 1846), dell'asepsi in chirurgia (Lister, 1867), e i poderosi studi di anatomia, fisiologia e patologia del sistema nervoso hanno costituito la base di partenza della moderna n. La prima rimozione, seguita da successo, di un glioma cerebrale venne effettuata a Glasgow da Macwen nel 1879. In Italia, Du-

Fig. 1. Crani preistorici trapanati. Uno dei fori ossei mostra chiari segni di rigenerazione. (*Da Busacchi*).

Fig. 2. T.A.C.: quadro di meningioma frontale.

Digitized by Google

rante a Roma asportò nel 1887 il primo tumore benigno con sopravvivenza della paziente. Nasceva e si sviluppava gradualmente la n. d'oggi, alla quale hanno contribuito uomini di tutte le parti del mondo. Fra tutti spicca per genialità l'americano Harvey Cushing (1869-1939) il quale ha ricevuto giustamente il titolo di «padre della n.». Il 1939 chiude l'epoca dei pionieri che avevano dedicato la loro attività prevalentemente allo studio ed alla terapia dei tumori cerebrali e midollari, dei traumi cranici e del dolore e apre una nuova epoca, durante la quale, in seguito a una più approfondita conoscenza della fisiopatologia del sistema nervoso, del metabolismo dell'operato, al raffinamento dei mezzi di indagine diagnostica, ai grandi progressi realizzati in anestesia e rianimazione, all'introduzione di nuovi strumenti chirurgici (stereotassia, microscopio operatorio, etc.) è stato possibile non solo di migliorare i risultati conseguiti in precedenza, ma di aprire alla n. nuovi campi con risultati terapeutici una volta inimmaginabili.

Applicazioni della neurochirurgia

Citiamo alcune delle affezioni del sistema nervoso suscettibili di trattamento chirurgico.

Tumori cerebrali

I tumori cerebrali costituiscono una delle più frequenti affezioni del sistema nervoso. L'incidenza nelle popolazioni è ca. 1 caso/10.000 abitanti.

Esistono numerose varietà di tumori cerebrali. I tumori primitivi, quelli cioè che nascono «primitivamente» dalle strutture cranioencefaliche, possono dividersi in rapporto al tessuto da cui originano in: 1) tumori della scatola cranica; 2) tumori meningei (fig. 2); 3) tumori gliali; 4) tumori dei nervi cranici; 5) tumori dei vasi sanguigni; 6) tumori ipofisari; 7) tumori del reticoloendotelio; 8) tumori embrionali. I tumori secondari originano da altri distretti dell'organismo e invadono successivamente il cervello. Ai tumori veri e propri bisogna aggiungere i processi espansivi, cioè occupanti spazio e agenti come i tumori, sia di natura parassitaria (cisti di echinococco, etc.) che infiammatoria (ascessi, tubercolomi).

La prognosi dei tumori cerebrali sottoposti a trattamento chirurgico è meno sfavorevole di quanto comunemente si ritiene. Basti considerare che i tumori cerebrali sono per il 50% di natura benigna e radicalmente asportabili. Nei tumori maligni l'intervento chirurgico è in grado di arrecare un sollievo alle sofferenze dei pazienti e di prolungarne la vita per mesi o anni in buone condizioni funzionali. La mortalità operatoria non supera il 4-5% e dovrebbe ulteriormente abbassarsi con l'introduzione in medicina della T.A.C., mezzo di indagine che consente una diagnosi precoce riducendo con ciò le difficoltà di tecnica operatoria.

Traumi cranioencefalici

Il diffondersi dei moderni veloci mezzi di trasporto, dell'industrializzazione, dello sport, hanno determinato un impressionante aumento delle lesioni traumatiche, tanto che queste rappresentano la più frequente causa di morte nei soggetti maschili al di sotto dei 45 anni, per il 50% dovuta a traumi craniovertebrali.

La n. è l'unica branca delle medicina che, per preparazione scientifica e organizzazione tecnica, possa occuparsi adeguatamente dei pazienti con traumi del sistema nervoso e prevenire, nei limiti delle umane possibilità, l'insorgenza di complicazioni a distanza.

L'auspicata concentrazione di tutti i traumatizzati in centri regionali ove, accanto ad altri specialisti, esista anche il neurochirurgo sarà capace di ridurre senza dubbio la mortalità per cause traumatiche e le complicazioni a distanza, come nel caso di ematoma subdurale (fig. 3).

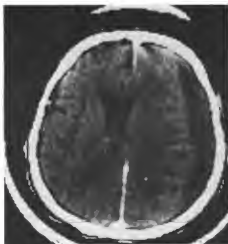



Fig. 3. T.A.C.: quadro di ematoma subdurale.

Epilessia

Ca. il 10% dei pazienti sofferenti di epilessia ribelle ai comuni trattamenti farmacologici può trarre giovamento dal trattamento chirurgico quando il focolaio cerebrale da cui originano le crisi epilettiche sia ben individuabile e chirurgicamente aggredibile. I risultati conseguenti alla terapia chirurgica sono favorevoli in ca. il 60% dei casi, nel senso che si ottiene o la scomparsa delle manifestazioni convulsive, o una marcata attenuazione di esse. La mortalità operatoria non supera l'1%.

Fig. 4. Registrazione elettroencefalografica intraoperatoria in un paziente al quale è stato rimosso il lobo temporale, sede di focolaio epilettogeno.

Digitized by Google

Nei giovani pazienti con manifestazioni epilettiche ed emiparesi dovute ad atrofia di un emisfero cerebrale, l'asportazione dell'emisfero malato, assicura, non solo la scomparsa delle crisi convulsive, ma anche un miglioramento del deficit motorio ed un più favorevole sviluppo dell'attività psichica (fig. 4).

Malattie extrapiramidali

L'introduzione in n. delle tecniche stereotassiche (1948) ha consentito di sottoporre a trattamento chirurgico numerosi infermi affetti da malattie cosiddette extrapiramidali (morbo di Parkinson, coreoatetosi, etc.) con rischi operatori minimi (meno dell'1%). Queste tecniche permettono di raggiungere, usando una cannula o un elettrodo introdotti attraverso un piccolo foro praticato nel cranio, alcune formazioni profonde encefaliche, senza ledere i tessuti viciniori. La cannula o l'elettrodo vengono guidati nella loro progressione nell'encefalo da appositi apparecchi denominati stereotassici (figg. 5 e 6).

Risultati soddisfacenti si registrano, quando esista l'indicazione all'intervento, soprattutto nei pazienti affetti da morbo di Parkinson e da distonie.

Scopo dell'intervento chirurgico è quello di far regredire alcuni disturbi causati dalla malattia, come i tremori e la rigidità, e non quello di rimuoverne le cause. Dopo l'introduzione dei nuovi farmaci antiparkinsoniani in medicina (DOPA) le indicazioni all'intervento chirurgico sono molto più ristrette che nel passato e l'intervento è indicato nei casi nei quali la malattia, stabile da alcuni anni, è limitata a una sola metà del corpo.

Dolore

La n. è in grado di apportare un reale e duraturo sollievo ai numerosi pazienti affetti da dolori intollerabili (nevralgia del trigemino, del glossofaringeo, del nervo occipitale, etc.; dolori causati da tumori maligni, etc.), ribelli a qualsiasi trattamento. Le metodiche chirurgiche impiegate sono molteplici ma consistono essenzialmente nell'interruzione delle vie della sensibilità dolorifica a livelli diversi (rizotomia posteriore, trattotomia spinotalamica midollare o mesencefalica, talamotomia) o della componente emotivo-affettiva di essa (leucotomia prefrontale). L'introduzione dei neurostimolatori in medicina, impiegata a livello centrale e periferico, rappresenta un ulteriore passo avanti nella lotta al dolore.

Fig. 5. Anello per interventi stereotassici applicato al cranio.

Fig. 6. Stesso anello della figura precedente applicato ad un paziente sottoposto a indagine pneumoencefalografica per visualizzare le strutture encefaliche mediane.

Malattie psichiatriche

In ogni tempo l'uomo ha cercato, con interventi sul cranio, di arrecare sollievo ai pazienti affetti da malattie psichiatriche, ma si è giunti ad un parziale successo soltanto nel 1935, quando Egas Moniz ideò la leucotomia prefrontale (lobotomia). Questo intervento, con le sue varianti, ha oggi indicazioni più precise e limitate che nel passato ed è soprattutto adottato nelle forme ossessive ribelli ai comuni trattamenti, con risultati soddisfacenti in una elevata percentuale di casi. Attualmente la lobotomia classica di Moniz è eccezionalmente impiegata e si preferisce praticare piccole lesioni con metodi stereotassici. Favorevoli risultati terapeutici si conseguono anche in alcune forme demenziali causate da un disturbo del circolo liquorale.

Malattie del midollo e del rachide

Numerose sono le affezioni del midollo e del rachide che si giovano di un trattamento chirurgico: tumori midollari; processi espansivi infiammatori e parassitari comprimenti il midollo; ernie discali; malformazioni congenite o acquisite; lesioni traumatiche; etc.

I risultati conseguenti a questi interventi sono ottimi nella maggior parte dei casi e la mortalità operatoria è minima (0,5%).

Malattie vascolari encefaliche

La grande maggioranza delle emorragie subaracnoidee e una parte delle raccolte ematiche intracerebrali (ematomi) sono causate dalla rottura di un aneurisma sacculare o arterovenoso encefalico. Oggi il neurochirurgo è in

Digitized by Google

grado, non solo di svuotare la raccolta ematica e di restituire alla vita il paziente, ma anche di asportare radicalmente queste lesioni (fig. 7) prevenendo ulteriori versamenti sanguigni. Anche in alcune malattie, dipendenti da insufficiente apporto di ossigeno alle cellule nervose, come nelle ostruzioni dei grossi vasi arteriosi del collo, il chirurgo può intervenire efficacemente ristabilendo la pervietà dei vasi occlusi e se ciò non è possibile anastomizzando un ramo dell'arteria carotide esterna e un vaso endocranico allo scopo di incrementare l'afflusso di sangue al cervello.

Altre affezioni del sistema nervoso

Altre affezioni del sistema nervoso suscettibili di trattamento chirurgico e alle quali, per brevità, non è possibile se non accennare, sono: le craniostenosi, l'idrocefalia, le malformazioni cranioencefaliche, alcune forme di spasticità, le lesioni dei nervi periferici.

Poche branche della medicina hanno fatto in pochi anni progressi così notevoli come la n. L'enorme quantità di nozioni tratte dallo studio quotidiano del cervello umano ha consentito inoltre al neurochirurgo di portare

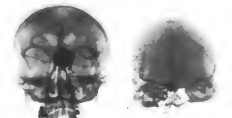



Fig. 7. Aneurisma sacculare sopra- e intrasellare, prima (*a sinistra*) e dopo (*a destra*) l'intervento.

dei contributi notevoli alla conoscenza della fisiologia o della patologia del sistema nervoso; da esse è stato possibile gettare le basi di nuove terapie ancora oggi in fase sperimentale, ma ricche di promesse per il futuro.

Bibliografia

Austin G., *The Spinal Cord*, 1972, Thomas, Springfield.
Fulton J. F., *Harvey Cushing. A Biography*, 1946, Thomas, Springfield.
Fusek I., Kune Z., *Present Limits of Neurosurgery*, 1972, Excerpta Medica, Amsterdam.
Gillingham F. J., Donaldson I. M. L., *Head Injuries*, 1971, Churchill Livingstone, Edinburgh.
Kempe L. G., *Operative Neurosurgery*, II, 1970, Springer, Berlin.
Krayenbuhl H., Maspes P. E., Sweet W. H., *Progress in Neurological Surgery*, 1977, Karger, Basel.
Matson D., *Neurosurgery of Infancy and Childhood*, 1969, Thomas, Springfield.
Pain. Association for Research in Nervous and Mental Disease, 1980, vol. 58, Raven, New York.
Rand R., *Microneurosurgery*, 1969, Mosby, St. Louis.
Sachs E., *History of Neurological Surgery*, 1952, Hoeber, New York.
Seeger W., *Microsurgery of the Brain*, 1980, Springer, Berlin.
Thomas D. G. T., *Brain Tumours*, 1980, Butterworths, London.

BENIAMINO GUIDETTI

NEURODERMITE CRONICA: V. LICHEN SIMPLEX (VIII, 1695).

NEUROENDOCRINOLOGIA

F. *neuroendocrinologie*. - I. *neuroendocrinology*. - T. *Neuroendokrinologie*. - S. *neuroendocrinología*.

Per *neuroendocrinologia* si intende comunemente la disciplina che studia i rapporti anatomici e funzionali tra il sistema nervoso e quello endocrino. Da lungo tempo è stato chiarito che l'ipotalamo è il centro più importante per la regolazione dell'attività dell'ipofisi anteriore, che, a sua volta, attraverso gli ormoni che secerne, controlla tutta una serie di funzioni endocrine e non endocrine a livello periferico. In prima approssimazione si può dire che scopo della n. è quello di chiarire come le attività dell'ipotalamo, dell'ipofisi e delle ghiandole bersaglio si integrino tra loro.

Un classico filone di indagine consiste nello stabilire quali sono i segnali che inducono l'ipotalamo a immettere nei vasi portali ipofisari gli ormoni (*Releasing Hormones*: RH) o fattori (*Releasing Factors*: RF) che stimolano o inibiscono la secrezione delle tropine ipofisarie (v. IPOTALAMO; IPOTALAMICI FATTORI; IPOFISI).

Un primo mezzo di regolazione del sistema ipotalamo-

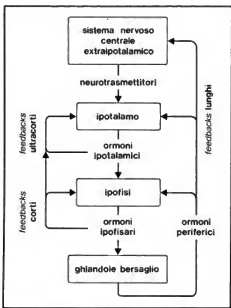



Fig. 1. Interrelazioni tra S.N.C. e sistema endocrino.

ipofisi-ghiandole bersaglio è rappresentato dai cosiddetti meccanismi di *feedback* (o di controregolazione, o di autoregolazione) (fig. 1).

Una ghiandola periferica sotto lo stimolo ormonale dell'ipofisi secerne l'ormone, o gli ormoni, di sua competenza; gli ormoni periferici entrano nel circolo generale e attraverso di esso raggiungono l'encefalo, e quindi anche il complesso ipotalamo-ipofisario, informandolo della

necessità di secernere in misura più o meno grande i principi di sua competenza. È questo il cosiddetto meccanismo di *feedback lungo*; in questo ambito si distinguono casi di *feedback negativo* e di *feedback positivo*. Per *feedback positivo* si intende una variazione concorde, in aumento o in diminuzione, delle due variabili controllate dal sistema di *feedback*; per *feedback negativo* si intende invece una variazione discorde delle due variabili. Si ha un caso di *feedback* negativo quando gli elevati tassi ematici degli ormoni periferici inducono un blocco (o per lo meno una riduzione) dell'attività secretoria dell'asse ipotalamo-ipofisario; è il caso, tra gli altri, dei cortisonici secreti dalla corteccia surrenale: quando essi sono presenti in elevate quantità nella circolazione si assiste a un arresto della secrezione del CRF e dell'ACTH. Si assiste ancora a un esempio di *feedback* negativo quando un basso tenore ematico di corticosteroidi induce un'ipersecrezione di CRF e di ACTH.

Si ha invece un fenomeno di *feedback* positivo quando le elevate concentrazioni ematiche di un ormone secreto da una ghiandola periferica rappresentano uno stimolo per la messa in circolo di principi ipotalamici e ipofisari; per es., l'aumentata secrezione di estrogeni da parte dell'ovaio verso la fine della fase follicolare induce un'ipersecrezione di LH-RH e di gonadotropine, e si verifica così il «picco» preovulatorio di FSH e di LH.

Ai meccanismi di *feedback* lungo si aggiungono i *feedbacks corti* e *ultracorti*.

Feedback corto è quello che si verifica direttamente a livello dell'ipofisi, senza ricorrere, per il controllo della secrezione di una tropina ipofisaria, alla mediazione degli ormoni secreti dalle ghiandole bersaglio periferiche. Per es., nell'animale da esperimento l'asportazione dei surreni comporta un'ipersecrezione di ACTH, come indicato dagli alti livelli ematici dell'ormone (caso di *feedback* lungo di tipo negativo); se all'animale surrenectomizzato si somministrano quantità adeguate di ACTH si assiste a un ritorno alla norma della secrezione endogena di ormone adrenocorticotropo. Anche in questo caso sono in evidenza meccanismi di *feedback* corto di tipo negativo e positivo (Motta *et al.*, 1969; Piva *et al.*, 1979). Anche gli ormoni ipotalamici sono in grado di regolare la loro stessa secrezione. Sempre per presentare un esempio ricavato dalle esperienze di laboratorio è stato osservato che l'animale gonadectomizzato e ipofisectomizzato presenta alti livelli ematici di LH-RH, il principio ipotalamico chimicamente noto che stimola l'ipofisi a liberare LH ed FSH. Sembrerebbe di poter concludere che i secreti ipofisari e gonadici abbiano un'azione inibente sulla secrezione di questo fattore ipotalamico. Tuttavia, anche in questo caso, la somministrazione dall'esterno di LH-RH fa tornare alla norma la secrezione di questa molecola da parte dell'ipotalamo. Se ne ricava la conclusione che esiste anche un sistema di *feedback ultracorto* per cui gli ormoni ipotalamici sono in grado di regolare la loro stessa secrezione, a prescindere dai segnali ormonali in arrivo dall'ipofisi e dalle ghiandole periferiche. I meccanismi di *feedback* ultracorto finora noti sono tutti di tipo negativo (Motta *et al.*, 1969; Piva *et al.*, 1979).

Un riassunto schematico di quanto fin qui detto è presentato nella tab. I. Da essa si ricava che uno stesso ormone può, a seconda delle condizioni, sviluppare un effetto di *feedback* di tipo negativo o di tipo positivo. È evidente, inoltre, che un determinato ormone può esercitare un effetto di *feedback* anche su ormoni diversi e che non sembrano avere relazioni tra loro: è il caso del *feedback* corto dell'ACTH che può realizzarsi sia a carico dell'ACTH che del GH. Si noti poi che il meccanismo di *feedback* corto svolto dall'ACTH è di tipo *negativo* sull'ACTH stesso, ma è di tipo *positivo* per quel che riguarda la messa in circolo del GH. Resta da chiarire attraverso quali vie questi diversi tipi di *feedback* possano realizzarsi.

Tecniche autoradiografiche, di impianto diretto in distinti siti cerebrali o ipofisari, immunoistochimiche, e radiorecettoriali hanno dimostrato che recettori (o per lo

TAB. I. MECCANISMI DI FEEDBACK NEUROENDOCRINO

	Ormone interessato	Feedback	
		Negativo	Positivo
Feedbacks lunghi			
Ormoni tiroidei	TSH	+	
Ormoni surrenalici	ACTH	+	
Estrogeni	LH	+	+
	FSH	+	?
Progesterone	LH	+	+
	FSH		+
Androgeni	LH	+	?
	FSH	+	?
Feedbacks corti			
TSH	TSH	+	+
ACTH	ACTH	+	
	GH		+
LH	LH	+	
FSH	FSH	+	+
Prolattina	Prolattina	+	
	FSH		+
	LH		+
GH	GH	+	
Feedbacks ultracorti			
FSH-RH	FSH-RH	+	
LH-RH	LH-RH	?	
TRH	TRH	?	
Vasopressina	Vasopressina	+	
Ossitocina	Ossitocina	+	

meno siti d'azione) per gli steroidi e gli ormoni tiroidei sono presenti a livello ipofisario, ipotalamico e in strutture encefaliche extraipotalamiche.

Una diffusione così vasta dei «recettori» per gli ormoni periferici fa sorgere una serie di interrogativi sul modo in cui si realizza il loro meccanismo d'azione. Il fatto che gli ormoni periferici possano reperirsi sia nell'ipotalamo che nell'ipofisi può essere spiegato ipotizzando che essi possano agire a livello di entrambe le strutture, stimolando (o inibendo) al tempo stesso la secrezione del *releasing factor* ipotalamico e della tropina ipofisaria di loro competenza; oppure l'ormone della ghiandola bersaglio potrebbe sensibilizzare l'ipofisi al segnale che le giunge dall'ipotalamo. I due meccanismi qui ipotizzati non sono affatto l'uno esclusivo dell'altro, ma possono invece essere immaginati come due processi che si integrano a vicenda. Tale sembra essere, per es., la via attraverso la quale si realizza l'effetto di *feedback* positivo degli estrogeni.

In alternativa, due o più siti d'azione potrebbero rappresentare, per quegli ormoni che sviluppano effetti di *feedback* sia negativo che positivo, zone d'azione preferenziali per l'insorgere dell'uno o dell'altro meccanismo.

Un discorso analogo può essere fatto a proposito del modo di realizzarsi dei meccanismi di *feedback* corto. Due possono essere i siti d'azione delle tropine ipofisarie: l'ipofisi stessa e/o l'ipotalamo. Esistono infatti prove a favore di un intervento diretto a livello dell'ipofisi da parte degli ormoni ipofisari stessi che regolerebbero così automaticamente la loro stessa sintesi e liberazione. Però, sulla base dell'esistenza di un flusso ematico che scorre lungo i vasi portali dall'ipofisi anteriore all'ipotalamo, altri AA. sostengono che gli ormoni ipofisari possono risalire il peduncolo ipofisario e regolare così l'attività ipotalamica. Come già discusso a proposito dei meccanismi di *feedback* lungo, queste due teorie non si escludono affatto a vicenda.

I meccanismi di *feedback* ultracorto non possono che realizzarsi a livello ipotalamico. Tuttavia anche in questo caso si hanno due possibilità di regolazione: l'ormone ipotalamico, una volta sintetizzato, per il solo fatto di essere presente regola i meccanismi cellulari deputati alla sua produzione; oppure entra nella circolazione generale e tornando all'ipotalamo modula la produzione di nuove molecole.

Il reperimento di ormoni periferici in zone cerebrali extraipotalamiche fa porre la domanda se essi possano influenzare l'asse ipotalamo-ipofisario anche in un modo indiretto e più complesso. Un'ipotesi largamente accettata è che essi agiscano anche attraverso i neurotrasmettitori cerebrali; la teoria è tanto più facilmente accettabile in quanto è ormai acquisito che numerosi neurotrasmettitori cerebrali possono influenzare l'asse ipotalamo-ipofisario.

Le esperienze di laboratorio e cliniche condotte in questi ultimi 30 anni hanno dimostrato che farmaci capaci di inibire o stimolare la produzione e la liberazione di alcuni neurotrasmettitori sono in grado di modificare l'attività secretoria del complesso ipotalamo-ipofisario. Un quadro semplificato dell'azione attribuita ai vari neurotrasmettitori sul sistema endocrino dell'animale da laboratorio è riportato nella tab. II.

L'aver preso in considerazione il ruolo dei mediatori sinaptici ha, per un verso, reso più soddisfacente la sistematizzazione dei meccanismi di controllo del sistema neuroendocrino, ma dall'altro ha anche enormemente complicato il quadro: le influenze dei neurotrasmettitori sul sistema neuroendocrino possono cambiare a seconda

TAB. II. RUOLO ATTRIBUITO AD ALCUNI NEUROTRASMETTITORI NEL CONTROLLO DELLA SECREZIONE DEGLI ORMONI DELL'IPOFISI ANTERIORE
(da Müller *et al.*, 1977, modificata)

	A	NA	DA	ACh	5-HT
ACTH	—	↓	↓	↑	↑
TSH	—	↑	↓	↓?	↓↑
LH	↑	↑	↑↓?	↑	↓
FSH	↑	↑	↑↓?	↑	↓
Prolattina	↑	↑	↓	↑↓	↑
GH	↓	↑	↓	—	↑↓

A = adrenalina
NA = noradrenalina
DA = dopamina
ACh = acetilcolina
5-HT = serotonina
— = ancora da accertare
↑ = azione stimolante
↓ = azione inibente

della specie studiata, della dose utilizzata, della via di somministrazione, della sequenza temporale scelta, etc. Inoltre le reciproche influenze tra neurotrasmettitori rendono estremamente difficile attribuire un ruolo specifico a «ciascuna» molecola. Va poi aggiunto che di giorno in giorno si allunga la lista delle sostanze alle quali compete la qualifica di neurotrasmettitori.

Resta poi da chiarire quale sia il meccanismo d'azione dei mediatori nervosi. Essi possono infatti influenzare le cellule ipotalamiche responsabili della produzione e secrezione degli ormoni ipotalamici, oppure possono agire andando a colpire direttamente le cellule ipofisarie deputate alla sintesi e alla liberazione delle singole tropine (v. IPOTALAMO; IPOTALAMICI FATTORI). L'organizzazione anatomica delle afferenze nervose all'asse ipotalamo-ipofisario lascia aperta la via a entrambe le possibilità. A livello ipotalamico sono state trovate terminazioni nervose portatrici di tutti i più importanti neurotrasmettitori: questo tipo di osservazioni permette di immaginare (e anche di provare) che i neurotrasmettitori intervengono direttamente sulle cellule ipotalamiche ad attivarle, o per lo meno a modularne le funzioni.

L'esistenza del sistema portale e la presenza di terminazioni nervose in vicinanza dei sinusoidi dell'eminenza mediana, permette però anche di ipotizzare che le molecole sinaptiche possano essere direttamente versate nel circolo portale. In effetti è ormai dimostrato che almeno la dopamina scende lungo il sistema portale andando a inibire le cellule ipofisarie produttrici di prolattina.

Sono in corso numerose ricerche tendenti a chiarire come i vari neurotrasmettitori siano in grado di influenzare le secrezioni dell'ipofisi anteriore. Lo studio, già di per sé complesso, di questi problemi è reso ancora più difficile dall'esistenza dimostrata o ipotizzata, per molti neurotrasmettitori, di due sistemi recettoriali che spesso lavorano in opposizione tra loro, sicché «l'azione» di un trasmettitore può essere di un tipo o di tipo opposto a seconda del recettore attivato.

Alcuni ormoni ipofisari (lipotropine, ACTH, α-MSH, GH, prolattina) sono stati trovati nell'ipotalamo e in regioni encefaliche extraipotalamiche. Tutti gli ormoni ipotalamici chimicamente noti sono stati evidenziati anche al di fuori dell'ipotalamo. Queste osservazioni fanno pensare che queste molecole possano svolgere funzioni diverse da quelle più specificamente endocrine e che anch'esse possano fungere da neurotrasmettitori o da neuromodulatori.

Digitized by Google

Si può, a questo punto, ricordare che si è potuto constatare che la somatostatina e il TRH potenziano l'azione eccitatoria dell'acetilcolina sui neuroni della corteccia cerebrale; il TRH, poi, tra le molte sue azioni ha anche quelle di aumentare il *turnover* e la velocità di scomparsa della noradrenalina a livello delle terminazioni nervose; antagonizzare l'azione ipnotica dei barbiturici; potenziare, invece, la durata delle convulsioni e la mortalità provocata dalla stricnina. Anche l'LH-RH sembra svolgere un'influenza sul comportamento sessuale non correlata con le sue azioni di carattere ormonale.

Il quadro della n. si è andato ancor più complicando da quando si è scoperto che gli ormoni ipotalamici noti sono presenti anche in distretti lontani dal S.N.C. TRH e somatostatina si trovano in larghi tratti del tubo gastroenterico e delle strutture annesse, svolgendovi molte funzioni. In epoca recentissima è poi stato reperito LH-RH nel pancreas; il significato della sua presenza in questa ghiandola è tuttora sconosciuto.

Il problema da risolvere è ora quello di stabilire se questi ormoni raggiungano sedi così lontane scendendo dall'ipotalamo o se siano sintetizzati *in loco*. Ci sono ragioni per credere che la seconda ipotesi sia la più veritiera; alla sua base sta l'osservazione che durante lo sviluppo embrionale alcune cellule del neuroectoderma (da cui si sviluppano ipotalamo e ipofisi) migrano in altri distretti, ma mantengono le loro caratteristiche originarie. Secondo tale teoria saremmo in presenza di una porzione del sistema neuroendocrino migrata a livello viscerale.

Se è vero che ormoni ipotalamici possono svolgere azioni endocrine anche al di fuori dei loro bersagli classici, si va delineando, in questi ultimi anni, un altro indirizzo della n. Si è infatti osservato che anche ormoni periferici, come quelli prodotti dal tratto gastrointestinale, sono reperibili nell'encefalo; si è anche osservato che quando vengono somministrati all'animale da esperimento, essi possono modificare l'attività funzionale del complesso ipotalamo-ipofisi. È il caso di ormoni gastrointestinali come la colecistokinina (CCK), la gastrina, il peptide intestinale vasoattivo (VIP), della neurotensina, della sostanza P e della bombesina.

Bibliografia

Ganong W. F., Martini L. eds., *Frontiers in Neuroendocrinology*, voll. 1-6, 1968-1980, Oxford Univ. Press, Raven, New York.
Guillemin R., *Recent Prog. Horm. Res.*, 1977, **33**, 1.
Harris G. W., *Neural Control of the Pituitary Gland*, 1955, Arnold, London.
Harris G. W., Donovan B. T. eds., *The Pituitary Gland*, 1966, Butterworths, London.
Martin J. B., Reichlin S. *et al.* eds., *Neurosecretion and Brain Peptides*, 1981, Raven, New York.
Martini L., in Mac Gregor C. ed., *Gynecology and Obstetrics*, 1978, Excerpta Medica, Amsterdam, p. 3.
Martini L., Ganong W. F. eds., *Neuroendocrinology*, 1966-1967, Academic Press, New York.
Martini L., Besser G. M. eds., *Clinical Neuroendocrinology*, 1977, Academic Press, New York.
Martini L., Motta M., Fraschini F. eds., *The Hypothalamus*, 1970, Academic Press, New York.
McCann S. M., *Neuroendocrinology*, 1980, **31**, 355.
Motta M. ed., *The Endocrine Functions of the Brain*, 1980, Raven, New York.
Motta M., Fraschini F., Martini L., in Ganong W. F., Martini L. eds., *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol. 1, 1969, Oxford Univ. Press, New York, p. 211.
Motta M., Crosignani P. G., Martini L. eds., *Hypothalamic Hormones*, 1975, Academic Press, London.
Müller E. E., Nisticò G., Scapagnini U., *Neurotransmitters and Anterior Pituitary Function*, 1977, Academic Press, New York.
Piva F., Motta M., Martini L., in De Groot L. J. ed., *Endocrinology*, 1979, Grune & Stratton, New York, p. 21.
Reichlin S., Baldessarini R. J., Martin J. B. eds., *The Hypothalamus*, 1978, Raven, New York.
Szentagothai J., Flerko B. *et al.*, *Hypothalamic Control of the Anterior Pituitary*, 1968, Akadémiai Kiadó, Budapest.
Wilber G. F., Montoya E. *et al.*, *Recent Prog. Horm. Res.*, 1976, **32**, 117.

FLAVIO PIVA

NEUROFIBROMA

F. *neurofibrome*. - I. *neurofibroma*. - T. *Fibroneurom*. - S. *neurofibroma*.

Il neurofibroma è un tumore del sistema nervoso periferico, poco frequente ma di grande interesse biologico e patologico per i problemi posti dalla sua natura.

I tumori dei nervi periferici sono distinti in *schwannomi* o *neurinomi* (v. NEURINOMA; MIDOLLO SPINALE, *tumori*; NERVOSO TESSUTO, *tumori*) e in *n.* Alcuni AA. ritengono che non vi sia una reale differenza fra queste due forme, mentre altri le considerano distinte. Sostanzialmente derivano entrambe dalle cellule di Schwann, ma nel n. si associa una componente fibroblastica assai maggiore. Per alcuni AA. questa componente connettivale è un fenomeno secondario, mentre per altri essa è dovuta alla natura mesenchimale da loro stessi ipotizzata per la cellula di Schwann, che sarebbe pertanto capace di metaplasia e di collagenogenesi.

Anche sulla natura veramente neoplastica del n. non vi è accordo: Poirier *et al.* (1968) ritengono il n. una specie di iperplasia degli elementi di sostegno del nervo, mentre Feigin (1971) lo considera più che altro un fenomeno degenerativo-amartomatoso.

I n. si presentano come masse soffici ed elastiche, con superficie di taglio biancastra. Le dimensioni vanno da quelle di una capocchia di spillo fino a raggiungere il peso di vari chilogrammi. I grandi volumi sono propri dei n. del collo, del mediastino (fig. 1), del retroperitoneo o dei grandi tronchi nervosi delle estremità.

Possono essere interessati i nervi cranici, come pure gli spinali e i simpatici e anche le più sottili diramazioni nervose intraparenchimali: frequenti i tumori multipli della *cauda equina*.

A differenza dello schwannoma, fornito di capsula e ben delimitato, il n. è difficilmente separabile dal nervo interessato. Ne sono note due forme. Quella *plessiforme* di Verneuil (o *cirsoide* di Bruns) consiste in un esteso ingrossamento sferico o fusiforme, più o meno bernoccoluto, del tronco nervoso, talora unico, talora multiplo con conseguente aspetto moniliforme del nervo. Nella forma *diffusa*, il tumore interessa gran parte dei tronchi nervosi di un arto, dando luogo a un'estesa tumefazione, a limiti assai indistinti, della cute, che assume aspetto elefantiasico e colore violaceo (*sin.*: *elephantiasis neuromatosa*; *pachydermatocele*). I n. che interessano le radici dei nervi spinali possono assumere il classico aspetto «a clessidra», con una parte intermedia, ristretta, situata nel foro intervertebrale, e due parti laterali espanse, rispettivamente all'interno e all'esterno del rachide.

Come già detto, il n. può essere solitario o multiplo; la molteplicità, a sua volta, può essere sia locale (più tumori sullo stesso tronco nervoso) che generale (tumori su più nervi). L'esistenza di n. solitari (descritti specialmente a livello della mandibola) è messa in dubbio da Russel e Rubinstein (1972), in quanto il tumore compare elassicamente nel quadro della *neurofibromatosi multipla* o *malattia di Recklinghausen* (v. NEUROFIBROMATOSI).

Istologicamente, al microscopio ottico si osserva un tessuto costituito principalmente da sostanza fondamentale ricca di fibre collagene, nella quale si osservano cellule bi-tripolari a nucleo fusiforme molto ben colorabile; si possono altresì osservare linfociti, macrofagi (talora contenenti materiale sudanofilo) e ma-

Digitized by Google

stociti; la presenza di questi ultimi caratterizzerebbe il n. rispetto al neurinoma (Isaacson, 1976). Il tumore appare ricco di fibre nervose amieliniche, per lo più colinergiche, raramente adrenergiche; più rare le fibre mieliniche. Le fibrille di reticolina sono scarse e mancano normali fibre elastiche. Non è stata dimostrata in questi tumori la presenza dell'antigene carcinoembrionale (Shousa, 1979).

Al microscopio elettronico si identificano essenzialmente le due componenti cellulari: le cellule di Schwann costituiscono ca. il 50-60% degli elementi cellulari nel n. diffuso e ca. il 30-40% in quello plessiforme; sono cellule più o meno arrotondate, a nucleo subovale, con scarsi organuli, per lo più mitocondri, microtubuli e fasci di fibrille assai fini; numerosi i fagosomi e talora granuli π; caratteristica la netta membrana basale di 500 Å di spessore, sulla quale si inseriscono numerose fibre collagene. L'ultrastruttura di queste cellule ripete pertanto quella delle cellule di Schwann reattive che si possono osservare, ad es., nella degenerazione walleriana. I fibroblasti appaiono come cellule allungate, a nucleo iperdenso, ricche di organuli cellulari e specialmente di reticolo ruvido, prive di membrana basale. Costituiscono la maggioranza cellulare nel n. plessiforme, il 20-30% nella forma diffusa.

Le fibre nervose presentano mitocondri rigonfi, marcata dilatazione delle cisterne, frammentazione o appiccicamento delle neurofibrille, fenomeni che sono stati interpretati come segni di lenta degenerazione; le rare fibre mieliniche presentano irregolarità della mielina, da alcuni messe in rapporto a fenomeni rigenerativi. Le fibrille collagene hanno un diametro di 4-500 Å con un periodo di 650 Å, come le fibrille del connettivo endoneurale. Strutture di varia grandezza, anche esse di natura collagena, formate da fibrille di 30 Å con un periodo di 1800 Å, sono state descritte come *corpi di Luse*.

Nel n. si possono osservare aree francamente schwannomatose e il tumore può andare incontro a degenerazione *mucoide*, con aumento dell'alcianofilia della sostanza fondamentale e comparsa di cellule fortemente vacuolate, contenenti materiale microfibrillare e filamentoso. Heine *et al.* (1976) descrivono strutture a bulbo di cipolla, ricordanti quelle della Déjerine-Sottas ed interpretate come espressione di lenta sofferenza assonica.

Una forma rara, il *n. argirofilo*, origina da fibroblasti e cellule del perinevrio. Si tratta di cellule fusate, a nucleo denso, con membrana basale su entrambe le superfici, attualmente considerate come derivate dalle cellule di Schwann. Sono state descritte strutture simili a corpuscoli tattili, *corpi di Verocay*, originantisi dalle cellule del perinevrio.

Sono descritti n. *pigmentati* per presenza di cellule neviche (Morishima *et al.*, 1976).

I n. sono tumori a lenta evoluzione; però possono, con frequenza discussa (dal 13 al 3%), andare incontro a fenomeni di trasformazione maligna. Il trauma della biopsia e l'irradiazione con raggi X sono da molti AA. temuti a questo riguardo.

Il tumore appartiene a quelli geneticamente determinati (Berendes, 1974; Knudson, 1975), per lo meno nelle forme multiple (v. NEUROFIBROMATOSI).

La sintomatologia clinica varia in rapporto con la localizzazione. I segni relativi al deficit del nervo o dei nervi interessati consistono in: disturbi di moto con le caratteristiche della paralisi periferica; disturbi di senso: anestesia o ipoestesia tatto-termo-dolorifica nei territori cutanei corrispettivi, spesso preceduta da fenomeni iperestesici e parestesici; disturbi di tipo sensoriale per interessamento di nervi specifici (tipici gli acufeni e l'ipoacusia nel n. dell'VIII nervo cranico).

A tali deficit spesso si associano i sintomi relativi alla compressione esercitata dal tumore sulle strutture nervose viciniori e, nella localizzazione encefalica, i fenomeni di ipertensione endocranica.

La diagnosi (occasionale nei casi solitari) si inquadra in quella della malattia di Recklinghausen (v. NEUROFIBROMATOSI).

Bibliografia

Batsakis J. G., *Tumours of the Head and Neck*, 1974, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 231.
Berendes U., *Humangenetik*, 1974, **22**, 161.

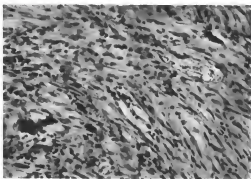
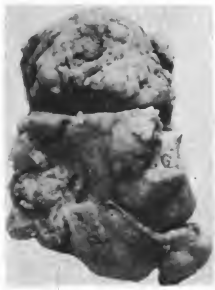



Fig. 1. N. del mediastino anterosuperiore con probabile origine dal nervo vago. *A sinistra*, aspetto del tumore asportato chirurgicamente (grandezza naturale). *In alto*, aspetto istologico: sono evidenti i caratteri degli elementi cellulari, alcuni dei quali polinucleati e con aspetto di cellule giganti. (*Osservazione De Matteis*).

Canale D. J., Bebin J., v. *Recklinghausen Disease of the Nervous System*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 14, 1972, North-Holland, Amsterdam.
Feigin I., *Acta Neuropathol.*, 1971, **17**, 188.
Fisher E. R., Vuzevski V. D., *Am. J. Clin. Pathol.*, 1968, **49**, 141.
Heine H., Schaeg G., Nasemann T., *Arch. Dermatol. Res.*, 1976, **256**, 85.
Isaacson P., *J. Pathol.*, 1976, **119**, 193.
Kamata Y., *Acta Pathol. Jpn.*, 1978, **28**, 393.
Kamer W., *Tumours of Nerves*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 6, 1970, North-Holland, Amsterdam.
Kimura M., Kamata Y. *et al.*, *Acta Pathol. Jpn.*, 1974, **24**, 79.
Knudson A. G., *Genetics*, 1975, Suppl. **79**, 305.
Lassmann H., Gebhart W., Stockinger L., *Virchows Arch. B*, 1975, **19**, 167.
Lassmann H., Jurecka W., Gebhart W., *Arch. Dermatol. Res.*, 1976, **255**, 69.
Lassmann H., Jurecka G. *et al.*, *Virchows Arch. A*, 1977, **375**, 197.
Low F. N., *The Perineurium and Connective Tissue of Peripheral Nerve*, in Landon D. N., *The Peripheral Nerve*, 1976, Chapman & Hall, London, p. 159.
MacDonald D. M., Wilson-Jones E., *Histopathology*, 1977, **1**, 247.
Morishima T., Shikawa T., Endo M., *Arch. Dermatol. Res.*, 1976, **256**, 213.
Ogilvie R. F., *Testo atlante di istologia patologica*, 1964, Piccin, Padova, p. 392.
Poirier J., Escourolle R., Castaigne P., *Acta Neuropathol.*, 1968, **10**, 279.
Russell D. S., Rubinstein L. J., *Pathology of Tumours of the Nervous System*, 1972, Arnold, London.
Schulz R. A., Hilding D. A., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1970, **29**, 105.
Shousa S., Lyssiotis T., *J. Clin. Pathol.*, 1979, **32**, 219.
Weiser G., *Virchows Arch. A*, 1978, **379**, 73.

GUIDO PALLADINI E GIULIANA MARIA LAURO

NEUROFIBROMATOSI

Sin.: malattia di (von) Recklinghausen. - F. *neurofibromatose*. - I. *neurofibromatosis*. - T. *Neurofibromatose*. - S. *neurofibromatosis*.

SOMMARIO

Definizione

La neurofibromatosi multipla di von Recklinghausen è una malattia ereditaria, non frequente, del sistema nervoso. È caratterizzata da lesioni cutanee, da tumori multipli dei nervi cranici, dei nervi periferici, spinali e simpatici, e del S.N.C., con sintomi vari anche a carico di altri organi.

La n. è estremamente interessante dal punto di vista biologico generale ed è per questo che viene ampiamente studiata nonostante la sua scarsa incidenza.

La prima descrizione risale appunto a von Recklinghausen (1882). Van der Hoeve (1923) la incluse, insieme con l'angiomatosi retinica della sindrome di Hippel-Lindau (v. LINDAU, MALATTIA DI), alla angiomatosi encefalofacciale di Sturge-Weber (v. STURGE-WEBER, MALATTIA DI) e ad altre malformazioni congenite, nel gruppo da lui creato delle *facomatosi* (v.), caratterizzato dal *facoma*, tumore nevico extracutaneo e specialmente retinico. È necessario osservare che, benché in effetti queste malattie abbiano degli aspetti in comune (anche se proprio il facoma è eccezionale nella n. e mai descritto nella malattia di Sturge-Weber) e si presentino non di rado associate fra loro nello stesso soggetto e/o famiglia, questo inquadramento neurologico appare di scarso valore euristico; più interessante e sostanzialmente ancora attuale è l'inquadramento di von Bogaert (1935), che parla di *displasie congenite neuroectodermiche*, intendendo con tale denominazione un gruppo di affezioni distrofiche le cui manifestazioni più apparenti, alla base del tipo clinico, restano localizzate al rivestimento cutaneo, all'ectoderma neurale e ai suoi prolungamenti, anche se la malformazione può estendersi (e in realtà si estende) all'entomesoderma.

Iizuka e Jacob (1971) propongono di raggruppare n. e sclerosi tuberosa come *disgenesie gliali con blastomatosi*, insieme a un gruppo di malattie geneticamente riconducibili solo raramente a questi tipi nosografici, ma nelle quali è presente questo tipo di lesione.

Discusso il problema delle «forme fruste» della n., tra le quali diversi AA. comprendono la schwannosi intraspinale, il neurinoma bilaterale del nervo acustico, il glioma ottico.

Anneroth e Heimdahl (1978) distaccano dal *corpus* della n. quadri caratterizzati da n. multipla delle mucose, feocromocitoma e carcinoma della tiroide, considerandoli forme della neoplasia endocrina multipla.

Genetica

La n. si eredita come carattere dominante autosomico, con penetranza fra l'80 e l'85% (fig. 1).

L'incidenza nella popolazione è stata calcolata in 30-40 $\cdot 10^{-5}$ per il Michigan (U.S.A.; Crowe *et al.*, 1956), con un coefficiente di mutazione 1,0 $\cdot 10^{-4}$ (straordinariamente elevato!); e in 12,8 $\cdot 10^{-5}$ per la Russia Europea (Sergeyev, 1975), con un coefficiente di mutazione di 4,4-4,9 $\cdot 10^{-5}$ (dell'ordine di quello dell'emofilia). Ca. il 50% dei casi si considerano nuove mutazioni.

Alberi genealogici per l'Italia sono in Del Vecchio *et al.* (1970).

Miller e Hall (1978) postulano l'esistenza di un *effetto materno* (su presunte basi umorali), cioè la n. è più grave nel figlio di madre affetta che in quello di padre affetto.

La maggioranza degli AA. attribuisce la n. all'azione di un gene pleiotropico sugli abbozzi delle creste neurali già in un periodo non precocissimo.

Le creste *ganglionari* o *neurali* originano dai margini della doccia neurale al momento della sua chiusura e successivamente

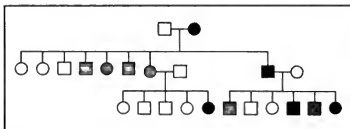



Fig. 1. Albero genealogico in una famiglia (i quadrati rappresentano i maschi, i cerchi le femmine) affetta da n. *In grigio*, gli individui con macchie caffè-latte; *in nero*, gli individui affetti da n. (*Da Horie et al., 1974, ridisegnata*).

Digitized by Google

si distaccano da questa, costituendo due sottili listerelle laterali. Le creste ganglionari sono ben evideoti a livello del midollo, ma esistono anche a livello craniale; anzi la loro determinazione è qui assai precoce, ma poi perdono individualità confondendosi con il mesenchima cefalico, restando ben individuabili solo le porzioni rombo- e mesencefalica, che costituiranno il ganglio di Gasser (V paio), i gangli genicolato (VII paio), di Scarpa o vestibolare e di Corti o cocleare (VIII paio), e i gangli del IX e X paio di nervi cranici.

Le cellule delle creste ganglionari sono multipotenti e formeranno le cellule a T dei gangli spinali, i simpatoblasti (con le ulteriori differenziazioni in simpatuneurone e cellula cromaffine), le cellule di Schwann, le cellule delle leptomeningi, gran parte delle cellule mesenchimali della testa e del collo, le cartilagini branchiali, parte dei vasi dell'arco aortico (*ectomesenchima*), parte dei muscoli striati della lingua, faccia e collo (*ectomesoderma*).

Un'interpretazione del meccanismo displasizzante del gene è a tutt'oggi carente; dati recenti, di significato discusso, indicano la presenza nel siero dei pazienti di anormalità della concentrazione (forma centrale della n.) o dell'attività biologica (forma periferica), nel senso dell'aumento, del *Nerve Growth Factor* (NGF), fattore di crescita attivo sulle creste ganglionari più rostrali.

Non tutte le manifestazioni della n. sono comunque riportabili a questa patogenesi; è stato ipotizzato che i derivati displasizzati delle creste possano esercitare azioni induttive su altri tessuti.

Fig. 2. N.: macchie caffè-latte. (*Osservazione Meineri*).

Fig. 3. *Forma periferica* di n.: numerosissimi fibromi cutanei. (*Osservazione Meineri*).

La coesistenza, abbastanza frequente, con le altre facomatosi ha fatto ipotizzare altresì la possibilità che ognuna di esse sia causata da uno specifico gene pleiotropico a varia espressività, il quale in taluni casi di espressività massima potrebbe mimare anche alcuni degli effetti fenotipici degli altri.

Rare e di oscuro significato le associazioni con l'atrofia spinocerebellare, le gammapatie, etc.

Anatomia patologica

Lesioni cutanee

1. *Disturbi della pigmentazione.* – Comprendono le caratteristiche *macchie caffè-latte*, che costituiscono sintomo precoce (alla nascita o entro il primo anno di vita) e patognomonico della n. quando si rinvengano in numero superiore a sei e di diametro superiore a 1,5 cm (fig. 2). Al microscopio elettronico si osserva che, in corrispondenza delle macchie, nei melanociti sono presenti anche melanosomi giganti, corpi rotondi, in parte elettrondensi, di 500 Å di diametro; macchie caffè-latte sono descritte anche nel *fundus oculi*. Si associano lentiggini ed efelidi in gran numero e *naevi anemici*, chiazze bianche a carta geografica, con cute assottigliata; lo sviluppo di un melanoma cutaneo è descritto, ma raro (1 : 900).

2. *Tumori.* – Anch'essi molto caratteristici della *forma periferica* (fig. 3), tendono a mancare nella *forma cen-*

Digitized by Google

Fig. 4. Aspetto della pelle in un caso di n. (*Collezione Ist. Anat. Pat., Univ. di Roma*).

trale, in cui invece sono presenti tumori multipli del S.N.C. Si tratta di noduli, talora in numero sterminato, peduncolati o meno (fig. 4), di grandezza variabile fino a raggiungere dimensioni enormi (*tumeurs royales*), che danno al tatto una particolare sensazione.

Taluni di questi tumori sono veri fibromi (*fibroma molluscum*), altri, sottocutanei e anche cutanei, sono neurofibromi (v. NEUROFIBROMA), che costituiscono la classica manifestazione della n. Iniziano per lo più sul tronco, con recrudescenza puberale; in seguito si possono trovare ovunque, anche nelle mucose degli organi interni (generalmente non nella cavità orale).

Tumori dei nervi

Sono tipicamente multipli, talora numerosissimi; caratteristici quelli della cauda equina; i tumori delle radici possono assumere il classico aspetto «a clessidra» quando si estendono lungo il canale intervertebrale; sono stati descritti anche a livello splancnico (stomaco, vescica).

Istologicamente, questi tumori possono essere schwannomi (*schwannoma plessiforme*), ma per lo più sono neurofibromi. La degenerazione maligna è descritta nel 4-13% dei casi, generalmente dopo una durata ventennale della malattia; a questo riguardo diversi AA. sconsigliano la biopsia e il trattamento con raggi X.

I nervi cranici sono spesso colpiti; particolarmente frequente lo schwannoma bilaterale dell'VIII paio, che può essere la sola manifestazione della malattia (forma frusta); seguono per frequenza i tumori del tratto extracranico del vago e più raramente quelli a carico del V e XII paio.

Dei nervi periferici sono particolarmente lesi il femorale, l'ulnare e il radiale.

Anche il sistema simpatico può essere sede di manifestazioni tumorali, con presenza di neurofibromi e pure di ganglioneuromi, particolarmente a livello del mediastino posteriore e dell'apparato gastrointestinale.

Lesioni del S.N.C.

1. *Tumori.* – A livello spinale sono stati descritti astrocitomi ed ependimomi, talora multipli e spesso associati a siringomielia.

Ca. il 40% dei casi di n. presenta tumori intracranici, rappresentati per la maggior parte da astrocitomi fino al IV grado, ma anche da glioblastomi, spongioblastomi, ependimomi e, con una certa frequenza, da meningiomi multipli, non di rado intraventricolari. Taluni AA. riferiscono questo reperto alla ontogenesi comune a cellule di Schwann e meningoblasti.

Frequente il glioma (astrocitoma) ottico: almeno il 7% dei gliomi ottici dei bambini è considerato forma frusta della n. Sono descritti *gliomi diffusi*, cerebrali, cerebellari e spinali.

2. *Lesioni amartomatose.* – Sono stati descritti focolai di cellule di Schwann nella sostanza bianca del midollo spinale (*schwannosi*), eterotopie della glia, spesso con cellule giganti o mostruose, eterotopie di neuroni nella sostanza bianca, disordini dell'architettura cellulare della corteccia, etc. Non rare le lesioni di tipo angiomatoso tipo Sturge-Weber.

Lesioni vascolari

Sono molto comuni e diffuse, sia a livello cerebrale (fino alla sindrome moyamoya) e renale (con relativa ipertensione), che dei grossi vasi (stenosi della polmonare, stenosi ipertrofica subaortica).

Altre lesioni

Si riscontra spesso il glaucoma.

Importanti le lesioni ossee, particolarmente la scoliosi, che è grave e incurabile, e le pseudoartrosi congenite.

Di interesse la patologia polmonare. Si tratta di una fibrosi interstiziale che compare ca. nel 20% dei pazienti dopo i 35 anni, con quadro radiologico caratterizzato da fibrosi interstiziale e bolle a pareti sottili; la patogenesi è sconosciuta; dal punto di vista ultrastrutturale è caratterizzata da aumento del collagene, infiltrazione linfomonocitaria dei setti (senza deposizione di γ-globuline) e alveoli rivestiti, per oltre il 90%, di pneumociti granulari (II tipo).

Associazioni tumorali

La n. si accompagna con notevole frequenza a diverse forme tumorali non nervose, come la leucemia acuta non-linfocitica, l'epatoma, il nefroblastoma o tumore di Wilms; queste forme tumorali sono state spesso descritte in associazione a disordini genetici; per il tumore di Wilms è stata anche prospettata l'azione induttiva neurale sulla metanefrogenesi.

La comune origine dalle creste gangliari spiega l'associazione con il neuroblastoma, con il feocromocitoma generalmente bilaterale, con l'angiosarcoma e il rabdomiosarcoma.

Sintomatologia

I neurofibromi cutanei e sottocutanei possono essere sede di dolori anche intensi e combinarsi con elefantiasi di alto

grado delle estremità; quelli intratoracici, generalmente a livello dell'angolo costovertebrale, oltre a essere spontaneamente dolenti, spesso portano a stenosi dei condotti aerei. A carico dei nervi periferici si hanno parestesie, seguite da anestesie e paralisi. Le lesioni vertebrali portano quasi inevitabilmente a mielopatie per la compressione del midollo spinale. Deformità della colonna (in particolare cifosi e cifoscoliosi) sono riportate in ca. il 10% dei casi; non raro il reperto di iperostosi subperiostea delle ossa della gamba.

I tumori cranici danno sintomatologia variabile con la sede (v. ENDOCRANICI TUMORI); sintomo molto frequente è la sordità, spesso bilaterale, in rapporto alla comune lesione dell'VIII paio, alla quale, in genere, segue la classica *sindrome dell'angolo pontocerebellare*.

Le lesioni polmonari sono di riscontro frequente, sia che si tratti di tumori intratoracici (facili alla trasformazione maligna) che possono interessare l'apice (con possibile sindrome di Bernard-Horner) o altre parti del polmone (con sintomatologia di tumore polmonare), sia che si tratti della fibrosi polmonare evolutiva, sulla quale si può, con una certa frequenza, instaurare un adenocarcinoma.

In ca. l'8% dei casi i pazienti presentano fatti convulsivi, in assenza di definite manifestazioni tumorali intracraniche, e deficit mentale di modico grado, in verosimile rapporto con le lesioni amartomatose corticali.

In un certo numero di casi è stata osservata pubertà precoce in rapporto a lesioni tumorali e amartomatose dell'ipotalamo posteriore e dei corpi mammillari.

Deficit della capacità sessuale sono di comune osservazione in questo tipo di patologia.

Decorso e prognosi

La n. è scarsamente progressiva, ma tende ad assumere un andamento evolutivo con la pubertà, e specialmente con la gravidanza, la quale resta quindi rigorosamente sconsigliata.

La prognosi *quoad valetudinem* è molto severa, perché la n. è inguaribile, anche se le manifestazioni cutanee tendono ad attenuarsi con l'età; anche la prognosi *quoad vitam* è poco favorevole, perché questi pazienti tendono, presto o tardi, a soccombere per le conseguenze dei tumori, specialmente centrali, di cui sono portatori.

Terapia

La n. non è suscettibile di alcuna terapia specifica. Adkins e Ravitch (1977), sulla base di un'ampia statistica, consigliano sistematicamente l'intervento chirurgico nei bambini in cui le manifestazioni tumorali provochino dolori o deformità; l'exeresi dei tumori non è, in genere, seguita da recidiva.

I tumori centrali sono ovviamente di stretta competenza neurochirurgica.

Bibliografia

Adkins J. C., Ravitch M. M., *Surgery*, 1977, **82**, 342.
Aguayo A. J., Martin J. B., Bray G. M., *Acta Neuropathol.*, 1971, **20**, 288.
Anneroth G., Heimdahl A., *Int. J. Oral Surg.*, 1978, 7, 126.
Ansari A. H., Nagamani M., *Obstet. Gynecol.*, 1978, 47, 25.
Bader J., Miller R. W., *J. Pediatr.*, 1978, **92**, 925.
Beylot C., Biolac P., *Bardeaux Méd.*, 1975, **8**, 1781.
Canale D. J., Bebin J., *von Recklinghausen Disease af the Nervous System*, in Vinken P.J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 14, 1972, North-Holland, Amsterdam, p. 132.
Cotlier E., *Arch. Ophthalmol.*, 1977, **95**, 1990.
Crowe F. W., Schull W. J., Neil J. W., *A Clinical Pathological and Genetic Study of Multiple Neurofibromatosis*, 1956, Thomas, Springfield.
Davies P. D. B., *Thorax*, 1963, **18**, 198.
Davis S. A., Kaplan R. L., Robin L. K., *Arch. Dermatol.*, 1978, **114**, 1368.
Del Vecchio M., Amati A. *et al.*, *Acta Neurol.*, 1970, **26**, 319.
Etuinger L. J., Freeman A. J., *Am. J. Dis. Child.*, 1979, **133**, 528.
Fabricant R. N., Todaro G. J., Eldridge R., *Lancet*, 1979, **1**, 4.
Fethiere W., Carter H. W., Sturin H. S., *Arch. Pathol.*, 1974, **97**, 326.
Fienman N. L., Yakouac W. C., *J. Pediatr.*, 1970, **76**, 339.
Goas J. Y., Coulonjou R., Garre H., *Sem. Hop. Paris*, 1973, **49**, 2787.
Guccion J. G., Enzinger F. M., *Virchow's Arch. A.*, 1978, **383**, 43.
Horie A., *Acta Neuropathal.*, 1973, **25**, 89.
Horie A., Shigemi U. *et al.*, *Acta Neuropathol. Jpn.*, 1974, **24**, 705.
Horstadius S., *The Neural Crest*, 1950, Oxford Univ. Press, London.
Iizuka R., Jacob H., *Acta Neuropathol.*, 1971, **18**, 160.
Jancar J., *Br. J. Psychiatry*, 1975, **126**, 105.
Jimbow K., Szabo G., Fitzpatrick T. B., *J. Invest. Dermatol.*, 1973, **61**, 300.
Kujas M., Messimy R. *et al.*, *Sem. Hop. Paris*, 1973, **49**, 3523.
Leievre C. S., DeDuuarin N. M., *J. Embriol. Exp. Marphol.*, 1975, **34**, 125.
McKeen E. A., Bodurtha J. *et al.*, *J. Pediatr.*, 1978, **93**, 992.
McKusik V. A., *Mendelian Inheritance in Man*, 1978, Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore.
Miller M., Hall J. G., *Lancet*, 1978, **2**, 1071.
Patchenfsky A. S., Aikinson W. G., Hoch W. S., *Chest*, 1973, **64**, 459.
Piccoli F., Demma M. *et al.*, *Acta Neurol.*, 1977, **32**, 389.
Politi F., Sachs R., Brishak R., *Ophtalmologica*, 1978, **176**, 155.
Poser C. M., *The Relationship Between Syringomyelia and Neoplasm*, 1960, Thomas, Springfield.
Rosman N. P., Pearce J., *Brain*, 1967, **90**, 829.
Savini R., Vincenzi G., *Ital. J. Orthop. Traumatol.*, 1976, **2**, 37.
Sergeyev A. S., *Humangenetik*, 1975, **28**, 129.
Skou A. K., *Acta Orthop. Scand.*, 1976, **47**, 108.
Stay E. J., Vawter G., *Cancer*, 1977, **39**, 2550.
Takahashi M., *Tohoku J. Exp. Med.*, 1976, **118**, 255.
Thomas J., Schwartz P. L., Gragoudas E. S., *Br. J. Ophthalmol.*, 1978, **62**, 604.
Tishler P. V., *Neurolagy*, 1975, **25**, 840.
van der Hoeve J., *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.*, 1923, **43**, 534.
von Bogaert L., *Rev. Neurol.*, 1935, **63**, 353.
von Recklinghausen F., *Über die multiplen Fibromen der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen*, 1882, Hirschwald, Berlin.
Walden P. A. M., Johnson A. G., Bagshawe K. D., *Br. Med. J.*, 1977, **1**, 815.
Weibel E. R., *Physiol. Rev.*, 1973, **53**, 419.

GUIDO PALLADINI E GIULIANA MARIA LAURO

NEUROGONADICHE DISPLASIE

F. *dysplasies neurogonadiques.* - I. *neurogonadal dysplasias.*

Con questa denominazione — meglio che con quella di *degenerazione neurogerminale* proposta da J. Vague — può essere provvisoriamente messa insieme una casistica clinica eterogenea, che tuttavia ha in comune la coesistenza, nello stesso individuo di: 1) *disordini neurologici congeniti*, spesso familiari (dall'atassia di Friedreich o di Marie all'aplasia dei bulbi olfattivi, all'atrofia cerebrale, etc.); 2) *sindromi ipogonadiche*, spesso ipogonadostimoliniche, ma a volte anche normo- o ipergonadostimoliniche, di solito senza, ma a volte anche con, aberrazioni cromosomiche sessuali (dal prepuberismo all'aplasia germinale, alla sindrome di Klinefelter, etc.) (Patrono). Le meglio sistematizzate di queste displasie neurogonadiche sono: *a*) la *sindrome di Laurence-Moon-Biedl* (abitualmente familiare, più frequente nei maschi, e clinicamente caratterizzata da obesità + ipogonadismo abitualmente ipogonadotropo + oligofrenia + degenerazione tapetoretinica + polidattilia o sindattilia: Seringe *et al.*); (v. LAURENCE-MOON-BARDET-BIEDL, SINDROME DI); *b*) la *displa-*

Digitized by Google

sia olfattogenitale, che molti chiamano *sindrome di De Morsier*, altri preferiscono chiamare *sindrome di Kallmann* (abitualmente familiare, più frequente nei maschi, clinicamente caratterizzata da anosmia o iposmia + ipogonadismo ipogonadotropo + eventuali altre malformazioni: Schroffner e Furth; Agulhon *et al.*). Va però sottolineato che quelle indicate non sono le uniche sindromi meritevoli di far parte del gruppo delle d. n.; con tutta probabilità, anche altre sindromi più rare, meno note e nosograficamente meno definite, hanno analogo diritto di appartenenza: ad es., la sindrome di *Prader-Labhart-Willi*, che ha molto in comune con la sindrome di Laurence-Moon-Biedl, da cui si differenzia per la mancanza della familiarità e soprattutto per la caratteristica ipotonia muscolare presente già alla nascita (ma quasi certamente iniziante prima della nascita, come è indicato dagli scarsi movimenti intrauterini del feto: Palomba e Morabito; Dalla Piccola *et al.*; Giannotta *et al.)*. V. PRADER E WILLI, SINDROME DI.

Le d. n. non sono le uniche sindromi associative tra malattie congenite del sistema nervoso e disordini endocrini, giacché, ad es., si conoscono: *a*) l'associazione atassia di Friedreich + diabete mellito giovanile (Podolsky e Sheremata); *b*) l'associazione paraplegia spastica + morbo di Addison, in più di un membro della stessa famiglia (Penman); *c*) l'associazione displasia dei nuclei della base cranica + insufficienza paratiroidea, detta anche *sindrome di Fahr* (Weil e Perelman) (v. FAHR, MORBO DI). Tuttavia, le d. n. sono le meno rare, le più caratteristiche e soprattutto quelle per le quali non è ammissibile la semplice casualità di associazione.

Qualora ci si limitasse alla casistica in cui coesiste una sicura displasia del sistema nervoso con una sicura displasia delle gonadi (ad es., associazione tra atassia cerebellare familiare e sindrome di Klinefelter: Hecht e Ruskin), non ci sarebbero equivoci nosografici né patogenetici. Viceversa, accostando a questa casistica anche quella meno rara in cui unica displasia sicura è quella del sistema nervoso — quale la displasia olfattogenitale di Kallmann e di De Morsier — i confini nosografici, la patogenesi e le implicazioni prognostiche e terapeutiche, diventano meno univoci e più discutibili. Infatti: *a*) per la componente nervosa della sindrome, si ammette da tutti un'origine genica: solo si discute se si tratti di un gene anomalo pleiotropico oppure di geni anomali plurimi (soprattutto nel caso della sindrome di Laurence-Moon-Biedl: Teodori); se si tratti di geni anomali trasmessi autosomicamente secondo le regole della dominanza o della recessività, oppure se si tratti di geni che vengono trasmessi con il cromosoma X (e queste discussioni riguardano soprattutto la sindrome di Kallmann e di De Morsier: Schroffner e Furth; Agulhon *et al.*); *b*) quanto alla componente ipogonadica della sindrome, i più ritengono che sia espressione di un ipopituitarismo ipogonadotropo isolato, secondario, a sua volta, all'impegno ipotalamico che fa parte della displasia nervosa (Borghi *et al.*; Agulhon *et al.*); altri, invece, ritengono vi concorra una congenita insensibilità delle gonadi all'azione delle gonadostimoline ipofisarie (Bardin *et al.*). Naturalmente, queste discussioni interessano i casi in cui non è documentabile una sicura displasia gonadica (ad es., una sindrome di Klinefelter), o in cui, comunque, non esistono aberrazioni cromosomiche sessuali: in pratica, interessano soprattutto i casi con displasia olfattogenitale di Kallmann e di De Morsier ma anche quelli con sindrome di Laurence-Moon-Biedl o con sindrome di Prader-Labhart-Willi. In questi casi, infatti, la somministrazione di *clomifene* risulta sempre inefficace, in rapporto con, e a documento della, compromissione anatomofunzionale del diencefalo (Schroffner e Furth; Agulhon *et al.*); viceversa, la somministrazione di *gonadostimoline* ipofisarie o similipofisarie riesce efficace nel correggere l'ipogonadismo di un buon numero di casi (Borghi *et al.*; Agulhon *et al.*), ma non di tutti (Bardin *et al.*; Patrono).

Bibliografia

Agulhon G., Philbert M., Moreau L., *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 1971, **32**, 777.
Bardin C. W., Ross G. T., Rifkind A. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1969, **48**, 2046.
Borghi A., Giusti G., Bigozzi U., *Acta Med. Auxol.*, 1970, **2**, 83.
Giannotta A., Maccagnani F., Borrelli P. *et al.*, *Acta Med. Auxol.*, 1980, **12**, 205.
Hecht A., Ruskin H., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1960, **20**, 1184.
Palomba D., Morabito F., *Minerva Pediatr.*, 1968, **20**, 1655.
Patrono V., *Endocrinologia per la clinica*, 1981, 4 ed., Pensiero Scientifico, Roma.
Schroffner V. G., Furth E. D., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1970, **31**, 267.
Seringe Ph., Allaneau Cl. *et al.*, *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 1969, **30**, 641.
Vague J., Simonin R. *et al.*, *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 1961, **22**, 340.

VITO PATRONO

NEUROGRAFIA

F. *neurographie*. - I. *neurography*. - T. *Neurographie*. - S. *neurografia*.

La neurografia (o elettroneurografia) è una tecnica di registrazione dell'attività elettrica del nervo periferico. Il termine *elettroneurografia* sarebbe da preferirsi: in passato, infatti, si definiva come n. una tecnica, ormai caduta in disuso, che consentiva l'evidenziazione radiologica dei tronchi nervosi periferici mediante l'iniezione di sostanze radiopache nello spessore dei nervi stessi.

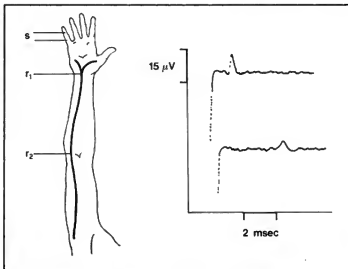
Nelle sue prime applicazioni (Eichler, 1938; Dawson e Scott, 1949), l'elettroneurografia venne realizzata stimolando elettricamente un tronco nervoso misto a livello distale e registrando a livello prossimale il potenziale d'azione originatosi (NAP = *Nerve Action Potential*). Il NAP è l'espressione dell'eccitamento di tutte le fibre del nervo misto in quanto in esso confluiscono sia gli impulsi condotti per via ortodromica dalle fibre sensitive che quelli condotti per via antidromica dalle fibre motorie.

In seguito, per escludere le componenti antidromiche e ottenere potenziali d'azione puramente sensitivi (SAP = *Sensory Action Potential*) vennero stimolati, con elettrodi ad anello, i nervi digitali della mano (costituiti di sole fibre sensitive): il SAP veniva registrato ai vari livelli del nervo (Dawson, 1956; Gandiglio, 1966; Buchthal e Rosenfalck, 1966) (fig. 1). Talora, soprattutto a livello prossimale e agli arti inferiori, i SAP hanno ampiezza molto ridotta rispetto all'ampiezza del rumore di fondo: la loro evidenziazione diviene possibile utilizzando tecniche di media o di sommazione elettronica (Gilliat *et al.*, 1965).

Altre metodiche sono state successivamente introdotte ma non hanno trovato un'altrettanto larga applicazione in campo neurofisiologico. Una prima tecnica, che consiste nella registrazione di SAP evocati dalla percussione dei meccanocettori ungueali (Sears, 1959), utilizza uno stimolo naturale ma ottiene potenziali di minore ampiezza (essendo minore il numero di fibre eccitate). Una seconda metodica consente la registrazione dai nervi digitali di un potenziale sensitivo antidromico (Sears, 1959) evocato dalla stimolazione del nervo al polso o al gomito.

Digitized by Google

Fig. 1. Tecnica di registrazione del potenziale d'azione sensitivo (SAP) ulnare: *a sinistra*, sono esemplificati i punti di stimolazione (s) e di registrazione (r_1 e r_2); *a destra*, sono rappresentati i due SAP, registrati a livello del polso (r_1: traccia superiore) e del gomito (r_2: traccia inferiore). Ogni derivazione è effettuata in bipolare con elettrodi ad ago infissi lungo il decorso del nervo.

s
r_1
r_2
15 μV
2 msec

Questa seconda tecnica presenta, rispetto a quella di registrazione del SAP ortodromico, il vantaggio di una più facile esecuzione ma lo svantaggio di una minore affidabilità.

Nella pratica clinica la n. è utilizzata per documentare le anomalie nella conduzione delle fibre sensitive. Il versante motorio è infatti ampiamente esplorabile con le indagini elettromiografiche complete di studio delle velocità di conduzione motoria massima e minima.

L'espressione elettrofisiologica dell'alterata conduzione delle fibre sensitive può essere data: 1) dall'assenza del potenziale d'azione sensitivo; 2) dalla sua ampiezza ridotta (rispetto ai valori normali e a quelli controlaterali dello stesso soggetto); 3) dall'aumento del tempo di latenza (con conseguente riduzione della velocità di conduzione). Le prime due condizioni suggeriranno la possibilità di una situazione di assonotmesi coinvolgente rispettivamente la totalità o una quota-parte delle fibre sensitive; la riduzione della velocità sarà indicativa di un assottigliamento assonico e/o di una lesione delle guaine.

Tali anomalie potranno esser presenti in numerosi nervi periferici (è il caso delle polinevriti e delle multinevriti), in un solo nervo (mononevriti), o in un solo tratto di un nervo (lesioni traumatiche, sindromi da compressione cronica intracanalicolare o extracanalicolare). In alcune di queste affezioni, in cui i disturbi sensitivi irritativi e/o deficitari precedono di un lungo periodo i segni motori, l'esame neurografico può consentire precocemente la diagnosi corretta.

È di acquisizione relativamente recente l'uso della n. intraoperatoria (Kline e De Jong, 1968; David e coll., 1979): in corso di intervento chirurgico sui nervi periferici si è infatti dimostrata utile la stimolazione del tronco nervoso prossimalmente alla lesione registrando i NAP a vari livelli distali: possono così essere documentati sede ed entità della lesione delle fibre nervose ed eventuali fenomeni di rigenerazione non ancora svelabili con le metodiche elettromiografiche tradizionali.

Bibliografia

Buchthal F., Rosenfalck A., *Brain Res.*, 1966, **3**, 1.
David P., Scoppetta C., Tonali P., *Riv. Ital. EEG Neurofisiol. Clin.*, 1979, **2**, 333.
Dawson G. D., *J. Physiol. (Lond.)*, 1956, **131**, 436.
Dawson G. D., Scott J. W., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1949, **12**, 259.
Eichler W., *Z. Biol.*, 1938, **98**, 182.
Gandiglio G., *Minerva Med.*, 1966, **57**, 3865.
Gilliat R. W., Melville I. D. *et al.*, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1965, **28**, 191.
Kline D. G., De Jong B. R., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1968, **127**, 1239.
Sears T. A., *J. Physiol. (Lond.)*, 1959, **148**, 30P.

CIRIACO SCOPPETTA

NEUROLEPTOANALGESIA

F. *neuroleptanalgésie.* - I. *neuroleptanalgesia.* - T. *Neuroleptoanalgesie.* - S. *neuroleptoanalgesia.*

Termine coniato nel 1959 da De Castro e Mundeleer per indicare una tecnica anestesiologica che comporta l'induzione di analgesia e psicodepressione senza narcosi e rilasciamento muscolare. Altri AA. chiamano la neuroleptoanalgesia *anestesia senza sonno* oppure *anestesia vigile.* Dopo un periodo di auge, occorso negli anni '60, la n. è oggi poco usata.

La n. viene attuata con l'iniezione endovenosa di un neurolettico associato a un analgesico-narcotico; i farmaci più frequentemente usati sono: deidrobenzoperidolo + fentanil oppure aloperidolo + destromoramide. Il paziente in n. è vigile ma presenta analgesia completa, sedazione psichica, marcata depressione respiratoria, senza perdita delle altre sensibilità e della motilità riflessa. La n., se permette in alcuni casi di intervenire chirurgicamente sul paziente, in altri è del tutto insufficiente; altro inconveniente è l'insorgenza di effetti collaterali gravi tra cui vomito e disturbi extrapiramidali. Per ulteriori dettagli si rimanda alla voce ANESTESIA CHIRURGICA (I, 2158).

RED.

Digitized by Google

NEUROLETTICI FARMACI

Sin.: antipsicotici. - F. *médicaments neuroleptiques.* - I. *neuroleptic drugs.* - T. *Neuroleptica.* - S. *neurolépticos.*

Definizione e classificazione

I neurolettici [n.] o antipsicotici, rappresentano il gruppo terapeutico più importante dei farmaci psicotropi (v. PSICOTROPI FARMACI).

Per essere considerato come n. un prodotto deve possedere cinque caratteristiche, cliniche e sperimentali: provocare uno stato di indifferenza psicomotoria; diminuire l'aggressività e l'agitazione; ridurre le psicosi acute e croniche; avere effetti secondari sia neurologici che vegetativi; avere una predominante azione sottocorticale.

Il primo rappresentante di questa classe di farmaci è stata la clorpromazina (v.), sintetizzata in Francia nei laboratori Rhone-Poulenc (RP 4560, Largactil*) studiata sull'animale da Courvoisier *et al.* e poi sperimentata sull'uomo prima da Laborit, poi da Delay e Deniker che furono i primi a mostrare chiaramente l'originalità e l'interesse di questa sostanza nella terapia delle malattie mentali.

In seguito alla scoperta della clorpromazina, i farmacologi intrapresero ad elaborare metodi di ricerca atti a studiare questa categoria di farmaci, dotati di una peculiare attività sul S.N.C. Nei trenta anni che hanno seguito la scoperta dei n. sono state studiate in laboratorio e in clinica parecchie centinaia di sostanze, e oggi il medico può scegliere tra più di venti n. che si diversificano nei loro effetti sul S.N.C. e nelle loro indicazioni terapeutiche. Nel corso di questi anni abbiamo anche visto progressivamente sparire dall'uso in psichiatria un farmaco, la reserpina, che agli albori della terapia con n. condivise con la clorpromazina il ruolo di protagonista.

Dal punto di vista della *struttura chimica*, i n. si possono suddividere in due gruppi principali (tab. I).

1) I derivati della fenotiazina, il cui capostipite è la clorpromazina. Si distinguono in tre sottogruppi: derivati alifatici, derivati piperazinici e derivati piperidinici. Due altre sostanze, il clorprotisene (v. CLORPROTISENE E ANALOGHI) e la clotiapina, hanno una struttura chimica simile alle fenotiazine (v. FENOTIAZINA, DERIVATI DELLA).

2) I derivati del butirrofenone, il cui capostipite è l'aloperidolo (v.). Le principali sostanze appartenenti a questo gruppo sono: il trifluperidolo, il benperidolo o benzoperidolo, il droperidolo, il moperone, il pipamperone e la pimozide (v. BUTIRROFENONI).

Oltre a questi due gruppi esistono alcuni farmaci che possono essere considerati come n. «atipici» e che sono la clozapina e le benzamidi. La clozapina, chimicamente dibenzodiazepina piperazinato, appare del più grande interesse farmacologico e terapeutico. Pur essendo dotata di spiccate proprietà antipsicotiche (specie nelle psicosi croniche) non provoca alcun fenomeno extrapiramidale e/o discinetico. La comparsa di agranulocitosi — in misura più rilevante rispetto ai n. tradizionali — ne limita l'impiego, nei paesi dove è reperibile, ai soli pazienti ospedalizzati. Un altro gruppo di sostanze sono i derivati della benzamide (sulpiride, tiapride, sultopride). Vengono considerati n. «atipici» perché non possiedono lo stesso spettro farmacologico dei n. tradizionali. Ad es., la sulpiride non provoca catalessia nel ratto e riduzione dell'attività locomotoria nel topo. Anche il profilo biochimico è diverso. Il loro impiego come n. appare però limitato dalla necessità di elevati dosaggi (dell'ordine del grammo) oltre che dalla comparsa, accanto alla sindrome extrapiramidale (meno frequente di quanto riscontrabile con i n. tipici), della sindrome iperprolattinemica (ginecomastia, galattorrea, amenorrea), nonché da disturbi della sfera sessuale (frigidità, impotenza).

TAB. I. PRINCIPALI NEUROLETTICI UTILIZZATI IN TERAPIA

Denominazione comune	Nome registrato
Derivati fenotiazinici	
Alifatici	
Clorpromazina	Largactil, Prozin, Megaphen *
Triflupromazina	Psyquil*
Levomepromazina	Nozinan, Veractil *
Piperazinici	
Proclorperazina	Stemetil, Tementil *, Compazina *
Trifluoperazina	Modalina, Terfluzina*, Stelazina*
Flufenazina	Anatensol
Flufenazina decanoato	Moditen Depot
Tioproperazina	Majeptil *
Piperidinici	
Tioridazina	Melleril
Periciazina	Neuleptil
Derivati del butirrofenone	
Aloperidolo	Serenase, Haldol*
Trifluperidolo	Psicoperidol
Benperidolo	Anquil*
Droperidolo	Leptofen (associazione con fentanil), Sintodian
Moperone (Metilperidolo)	Luvatren
Pipamperone	Piperonil
Pimozide	Orap

* Non in vendita in Italia.

Proprietà farmacologiche

Le proprietà farmacologiche delle diverse sostanze classificate tra i n. sono, a parte alcune eccezioni, abbastanza vicine da non richiedere un'esposizione separata.

Nell'animale si osserva, anche a piccole dosi, una diminuzione dell'esplorazione; a dosi maggiori, un blocco dell'attività locomotoria e un'indifferenza agli stimoli esterni. I riflessi condizionati vengono soppressi, ma le risposte non condizionate persistono. A dosi ancora più elevate le modificazioni neurologiche predominano, ma senza comparsa né di sonno né di anestesia generale.

L'aggressività degli animali selvaggi, o degli animali di laboratorio in condizioni particolari (*sham rage*), diminuisce, ma in maniera poco specifica, giacché l'intero comportamento subisce delle alterazioni. Il meccanismo di queste modificazioni non è ancora stato completamente chiarito. Se un'azione depressiva a livello della formazione reticolare può spiegare probabilmente una parte di questi effetti, gli effetti a livello del sistema limbico, del tegmento mesencefalico e dell'ipotalamo late-

rale hanno certamente un loro ruolo, ruolo che secondo alcuni sarebbe predominante nella spiegazione dell'attività antipsicotica dei n.

A dosi elevate i n. provocano delle chiare alterazioni neurologiche, studiate in particolare sulla scimmia e sul ratto. L'assenza di iniziativa locomotoria e l'accettazione di atteggiamenti imposti definiscono la catalessia (questo termine è da preferirsi a quello di catatonia che dovrebbe essere riservato esclusivamente per l'uomo alla sindrome di Kahlbaum). Tale catalessia è stata attribuita a un blocco dei recettori dopaminergici dello striato con conseguente abnorme liberazione (compensatoria) di dopamina a livello delle sinapsi. A dosi ancora più elevate compaiono delle ipercinesie «paradossali» indicate con il termine di *tasicinesie*. Fenomeni analoghi, ma che si manifestano col tempo e in funzione di dosaggi diversi, sono stati osservati anche nell'uomo e saranno descritti nel capitolo dedicato agli effetti collaterali. Tali effetti, nel loro complesso, sono rilevanti soprattutto per i n. detti «incisivi». I n., inoltre, potenziano gli effetti di tutti i farmaci depressivi (ipnotici, analgesici, anestetici generali e locali, curarizzanti), antagonizzano gli effetti di tutti gli stimolanti, inibiscono la secrezione delle stimoline ipofisarie, hanno un'azione antiemetica, inducono ipotermia.

A livello del sistema nervoso autonomo i n. posseggono tutti delle proprietà α-adrenolitiche e delle proprietà inibitrici sui centri simpatici. Questi effetti, più netti nei derivati ad azione più marcatamente sedativa, spiegano la diminuzione della resistenza vascolare periferica e l'ipotensione ortostatica. Alcuni di questi farmaci, e in particolare la clorpromazina, possiedono anche delle proprietà parasimpatolitiche, a livello periferico e gangliare.

Sull'animale, le prove effettuate per caratterizzare i n. possono essere raggruppate in quattro categorie.

1) *Le prove di azione antipsicotica*: termine quest'ultimo forse improprio, ma che permette di evitare perifrasi. Queste prove vengono così definite perché permettono di calcolare nell'animale le dosi attive con una soddisfacente correlazione con la posologia efficace nell'uomo. Esse consistono nell'antagonismo delle stereotipie provocate dall'anfetamina o dall'apomorfina nel ratto, e nella prevenzione della *tossicità di gruppo* dell'anfetamina nei topini.

2) *Le prove di azione sedativa*: diminuzione dell'attività motoria e della curiosità, potenziamento dei farmaci depressivi del S.N.C., diminuzione dell'aggressività.

3) *Le prove che permettono di prevedere gli effetti secondari neurologici*: incapacità motoria nel topino; catalessia nel ratto.

4) *Le prove che permettono di prevedere gli effetti secondari vegetativi*: e in particolare la ricerca di un'azione α-adrenolitica.

Applicazioni cliniche

Abbiamo detto che per n. si intende un prodotto che possiede un'azione depressiva sia sull'attività motoria che sull'attività psichica.

L'introduzione dei n. in psichiatria ha profondamente modificato la sintomatologia e il decorso di molte affezioni mentali. Gli stati psicotici acuti e cronici, in particolare, hanno subito un miglioramento nettamente superiore a quello ottenuto con tutte le terapie precedentemente usate (malarioterapia, elettroshock, insulinoterapia). I n. hanno un marcato effetto sulle sindromi di agitazione, fino al punto di essere definiti «la camicia di forza chimica», proprio in ragione della loro azione sedativa, che interessa sia il soma che la psiche.

Tutti i n. posseggono sia un'attività terapeutica sulle sindromi psicotiche sia la capacità di indurre la comparsa di disturbi neurologici. Ma se i n. di solito valgono a contenere l'agitazione, essi provocano anche, assai spesso, un comportamento globalmente passivo. A questo punto ci si deve domandare quale interpretazione debba darsi al meccanismo di azione di questi farmaci. Questa passività è legata direttamente ai n. e indotta sicuramente da essi? O non si tratta, invece, di un sintomo che «resta» quando la sintomatologia superficiale è scomparsa? Questo problema, dell'effetto diretto o indiretto dei n., viene assai spesso sollevato a proposito di numerosi sintomi (apragmatismo, passività, depressione secondaria, etc.). Questione tanto più difficile da risolvere in quanto non esiste un'azione specifica dei n. sulle malattie mentali come entità cliniche e neppure sulle singole sindromi. Per una stessa sindrome parecchi n. si dimostrano egualmente efficaci, e uno stesso n. può esserlo per sindromi diverse. Ciò significa che l'azione terapeutica dei n. non segue lo schema nosografico, ma opera sulle alterazioni del funzionamento psichico nel suo complesso (azione sintomatica). Si comprende, allora, come ci si sia orientati a cercare di individuare questo effetto terapeutico a livello dei sistemi o dei comportamenti (agitazione, aggressività, vigilanza, delirio, allucinazioni, etc.): a tal punto, che tutti i tentativi di classificazione clinica dei n. si basano più o meno sulla nozione dei sintomi-bersaglio, e un n. si distingue rispetto agli altri a seconda del prevalere della sua azione su un sintomo piuttosto che su un altro.

Tuttavia, in genere, è possibile schematizzare il profilo di azione terapeutica di un n. secondo questi tre parametri: effetti sedativi, antipsicotici, disinibenti.

Effetti sedativi

Fin dall'utilizzazione in psichiatria del primo n., la clorpromazina, i primi ad essere notati furono i suoi effetti sedativi. Infatti, la sua azione sugli stati di agitazione è stata certamente la più clamorosa e la meno discutibile.

Il complesso sintomatologico di una crisi di agitazione psicomotoria: iperattività, espansività, insonnia, aggressività, belligeranza, tachipsichismo, viene progressivamente ridotto dai n. e la sua evoluzione viene bloccata. Più in generale, si può affermare che l'azione sedativa si nota in tutti gli stati psicotici, soprattutto acuti (crisi di delirio) in cui si presentino turbolenza, agitazione ansiosa, reazioni di angoscia e di spersonalizzazione, disturbi del sonno.

Bisogna distinguere gli effetti sedativi dei n. da quelli esercitati dai farmaci ipnotici. Per i primi si tratta di una attenuazione della tensione emotiva piuttosto che di una diminuzione della vigilanza. Questa azione sedativa senza effetto ipnotico provoca uno stato di indifferenza psicomotoria: il soggetto appare indifferente, in una specie di neutralità emotiva e affettiva. Non vi è alcuna alterazione della vigilanza né delle facoltà intellettuali, ma una diminuzione delle iniziative, delle preoccupazioni e dell'attività motoria.

A dosi elevate, tuttavia, i n. possono indurre o favorire il sonno; associati a ipnotici sono stati utilizzati nella cura del sonno, che tuttavia oggi è scarsamente praticata.

Nel campo degli stati di agitazione psicomotoria, siano essi aspecifici (*bouffées* deliranti) o nosograficamente definiti (schizofrenia acuta, fase maniacale della psicosi maniacodepressiva), una modalità terapeutica di grande interesse e utilità pratica è la cosiddetta «neurolettizzazione rapida» o «psicotolisi». Consiste nella somministrazione, in genere per via endomuscolare e a tempi ravvicinati (da 30 min a qualche ora), di alte dosi di aloperidolo fino a risoluzione del quadro acuto, che in ge-

Digitized by Google

nere si ottiene entro pochi giorni. L'efficacia terapeutica si accompagna — paradossalmente — a una minore incidenza o all'assenza di sintomi extrapiramidali.

Effetti antipsicotici

L'azione sedativa può essere considerata come univoca dal punto di vista della sintomatologia. È invece meno facile parlare di un'azione antipsicotica, tant'è vero che l'effetto dei n. è per solito globale, per cui l'intervento interessa tutti gli aspetti psicotici. Ma con il termine di effetto «antipsicotico» la maggior parte degli psichiatri intende le modificazioni, indotte dai n., delle sindromi deliranti e allucinatorie.

Si è sempre fatta una distinzione tra la sindrome allucinatoria e gli altri meccanismi deliranti. Se è possibile isolarla, è proprio grazie alle proprietà più specificamente allucinolitiche di alcuni n., come i butirrofenoni e in particolare l'aloperidolo. Spesso, infatti, una sindrome allucinatoria sparisce dopo alcuni giorni di trattamento con aloperidolo, senza tuttavia che vengano ridotti altrettanto rapidamente i deliri. Questa proprietà apre il problema — controverso — della primigeneità o meno del delirio di fronte all'allucinazione, e viceversa. Secondo alcuni AA. tra i due fenomeni esisterebbe una sorta di «solidarietà» nel senso che se è possibile la presenza di deliri senza allucinazioni (schizofrenia *simplex*; schizofrenia ebefrenica) non altrettanto si può dire per le allucinazioni, che necessitano sempre del delirio o per lo meno di uno sfondo e stato d'animo delirante. Molti altri n. maggiori possono avere un'azione altrettanto positiva sulle allucinazioni, ma dopo una cura prolungata e in seguito a un miglioramento globale. Questo avviene, ad es., con la tioproperazina, la flufenazina, o la trifluoperazina, ma in questi casi non si può parlare di un'azione specifica sulle produzioni psicosensoriali.

Meno sensibili ai n. sono gli altri meccanismi di delirio (interpretativo o immaginativo, persecutorio) caratteristici delle psicosi croniche. In questi casi, il miglioramento è progressivo e contraddistinto soprattutto da un'attenuazione della reattività delirante. Delle varie componenti del delirio sono gli elementi stenici, aggressivi, oppure le espansioni e le rivendicazioni, a essere attenuati.

I deliri cronici, del tipo parafrenico, in cui c'è una prevalenza del meccanismo immaginativo, sono i più refrattari alle cure con n. È da tenere presente, infatti, che gli effetti antipsicotici sono generalmente molto più netti e rapidi nelle psicosi acute che nelle psicosi croniche. In queste ultime occorre sempre valutare l'effetto sospensivo o curativo della terapia in rapporto all'evoluzione della malattia e all'eventuale componente psicoterapeutica che è sempre presente durante un trattamento con farmaci. Possiamo considerare come generale l'effetto antipsicotico? In altre parole, i n. sono in grado di avere lo stesso effetto anche su un melanconico? Pur non avendo formato oggetto di studi sistematici, si potrebbe pensare che la sindrome delirante possa anche in quel caso migliorare; tuttavia in simili casi rimane controindicata l'utilizzazione isolata dei n.

Una particolare modalità terapeutica che mantiene ancor oggi la sua validità è l'impiego dei farmaci *long acting*. Tra questi i più noti sono la flufenazina decanoato, il fluspirilene, la pipotiazina palmitato. L'esterificazione di queste molecole ha consentito di disporre di farmaci somministrabili solo per via endomuscolare a intervalli di 1 o 2 settimane. La terapia con i *long acting* appare di particolare utilità nelle psicosi croniche e/o nei casi in cui non è facile (per la mancanza di *compliance* da parte del paziente) una terapia di mantenimento con le modalità abituali di somministrazione.

Effetti disinibenti

Fu studiando la proclorperazina, nel 1956, che si riscontrò un effetto disinibente nelle sindromi ebefreniche, disinibizione contraddistinta dall'apparizione di crisi dette «psicodislettiche» di tipo isterico o discinetico.

In seguito, parecchi altri n.: tioproperazina, flufenazina, trifluperidolo, pimozide, clozapina, sono stati utilizzati allo scopo di sbloccare e di stimolare gli schizofrenici apragmatici e autistici. Ma è stato sempre difficile definire una simile azione disinibente per quei n. che vengono definiti «incisivi». Se si parla infatti di stimolazione, come termine equivalente, occorrerà tener conto di quella che può essere stimolazione puramente motoria contraddistinta principalmente da ipercinesia, tasicinesia o acatisia. Se si parla di stimolazione psichica, è quasi impossibile distinguerla dall'effetto disinibente delle anfetamine o dei timoanalettici. In realtà, l'effetto disinibente dei n. è in genere apprezzabile nel quadro di un miglioramento più globale, in seguito al quale ricompare la possibilità di comunicare, con introduzione nel rapporto di movimenti pulsionali, o addirittura di temi deliranti fino allora repressi. Queste manifestazioni costituiscono una reale apertura, precedentemente impossibile, che permette la ripresa delle iniziative, dei desideri e dei progetti. Si può dire che la disinibizione è il contrario della neutralità affettiva ed emotiva notata più sopra a proposito dell'effetto sedativo. Questo, peraltro, non significa che i due effetti siano antitetici: essi sono invece complementari, con l'accentuazione a volte dell'uno a volte dell'altro. Bisogna sempre tener conto anche del momento evolutivo, giacché di solito si ricorre all'azione disinibente solo in un secondo momento della cura. Inoltre sarà bene osservare che si tratta dell'effetto meno chiaramente definibile tra quelli presenti nei n. attualmente in uso. D'altra parte, l'effetto disinibente può a volte manifestarsi come un aggravamento della sintomatologia, ciò che avviene, per es. quando esso scatena una recrudescenza, passeggera, dello stato ansioso o delirante.

Effetti collaterali

Possono essere classificati in due gruppi: 1) disturbi frequenti, di solito benigni, rapportabili all'effetto specifico delle sostanze, e in un certo senso prevedibili; 2) disturbi rari, piuttosto gravi, ad etiologia incerta e per il momento difficilmente prevedibili.

I primi possono dividersi come segue.

Effetti psichici

Sindrome di indifferenza psicomotoria: molto comune; del resto fa parte della definizione di n. La sonnolenza, l'astenia fisica e psichica, la passività, la perdita dell'affettività sono spesso causa di disagio sia per il paziente che per chi gli sta vicino. Non sempre è facile, d'altra parte, definire il ruolo che hanno la malattia o il farmaco in questa sindrome.

Stati depressivi: possono sopravvenire durante la cura, e sono in rapporto sia all'azione intrinseca del farmaco che all'eliminazione del delirio. Modificando adeguatamente le dosi o associando una terapia con farmaci antidepressivi è abbastanza facile controllare questo inconveniente, pur con le cautele del caso (v. sotto: *interazioni tra neurolettici e altri farmaci*).

Sindromi confusionali: sopravvengono più raramente e impongono la sospensione del farmaco almeno per un

Digitized by Google

certo periodo. A volte è anche necessario un intervento per eliminare eventuali disturbi del ricambio idroelettrolitico, che può essere alterato. Sembra che l'associazione con antiparkinsoniani possa avere una certa responsabilità nell'insorgenza di questi incidenti.

Effetti neurologici

Frequenti e spesso imponenti, i disturbi neurologici sono quasi sempre facilmente controllabili mediante riduzione o — paradossalmente — aumento della posologia (concetto di soglia parkinsoniana di Ayd) o impiego di anticolinergici. La crisi «acuta», specie se di tipo distonico-discinetico, si avvale, drammaticamente, dell'uso del diazepam per via endovenosa.

I disturbi osservati sono di parecchi tipi.

a) Può trattarsi di un quadro che ricorda quello del morbo di Parkinson con acinesia e ipertonia; è questo il caso più frequente ed è osservabile praticamente con tutti i n.

b) Possono essere invece presenti ipercinesie quali l'acatisia (impossibilità di restare seduti) o tasicinesie (impossibilità di restare fermi).

c) Più impressionanti sono le crisi discinetiche: crisi oculogire, torcicollo spastico, protrusione linguale, blefarospasmo, trisma, etc. Questi quadri si manifestano soprattutto all'inizio della cura con n. incisivi, ancor più sovente se le dosi prescritte sono basse: quasi sempre tali sindromi sono sensibili alla suggestione.

Infine, più raramente, si vedono comparire dei movimenti anormali soprattutto della sfera buccale (sindrome da ruminante) e delle estremità, a volte di tipo coreico. Trattasi della cosiddetta «discinesia tardiva». Questa colpisce più frequentemente il sesso femminile (gli estrogeni e gli anticoncezionali sono stati chiamati in causa, ma il loro ruolo è ancora *sub iudice*), insorge di solito dopo anni di trattamento con n., appare irreversibile. I diversi tentativi di terapia non hanno finora portato a risultati concreti.

Disturbi neurovegetativi

Gli incidenti più comuni sono connessi con l'ipotensione ortostatica, provocata soprattutto dai n. di tipo sedativo (clorpromazina, levomepromazina). Alcuni n., e in particolare la clorpromazina, posseggono delle proprietà parasimpatolitiche e possono provocare secchezza delle fauci, costipazione, ritenzione di urina, disturbi dell'accomodazione, etc. Questi disturbi a volte dipendono anche dagli antiparkinsoniani associati alla terapia.

Effetti sul sistema endocrino

L'impotenza nell'uomo e la frigidità nella donna sono causa frequente di interruzione della cura da parte del malato: spesso non si tratta che di un effetto psichico secondario. Comunque è stato osservato a volte un ritardo nell'eiaculazione che è stato utilizzato con modalità terapeutiche nell'eiaculazione precoce (particolarmente efficace appare la tioridazina). L'aumento di peso è di osservazione assai comune; qualche volta sono stati osservati anche casi di dimagrimento. Nella donna non sono rari i casi di irregolarità del ciclo mestruale, amenorrea, galattorrea; quest'ultimo sintomo può comparire anche nell'uomo.

Fotosensibilizzazione

È indispensabile prevenire i malati del rischio che questo fenomeno si manifesti, soprattutto con i n. fenotiazinici. Il suo meccanismo non è ben conosciuto.

Effetti rari

Tra i disturbi rari citeremo i seguenti.

Casi di *agranulocitosi*, qualche volta fulminanti; la loro frequenza sembra inferiore ad 1 caso su 250.000 malati curati. L'estrema rarità e l'insorgenza improvvisa del fenomeno rendono difficile ogni tipo di prevenzione.

Eccezionalmente, all'inizio della cura e specialmente in soggetti fragili, può manifestarsi una *sindrome maligna*, con pallore, ipertermia progressiva e disturbi neurologici e nei casi gravi, la morte. È la cosiddetta iperpiressia maligna termogenica anidrotica. Sarà bene tener presente questa possibilità non appena si presenti una febbre inesplicabile, in modo da sospendere immediatamente la cura.

Itteri di tipo colostatico sono stati segnalati soprattutto con la clorpromazina. Tali fenomeni sembrano più rari di quanto non sia stato affermato.

Dopo cure intensive con n. fenotiazinici è stata osservata qualche volta una *colorazione violacea della pelle* (*purple-people*) e soprattutto, e forse ancor più precocemente, dei depositi pigmentati a livello della camera anteriore dell'occhio. Queste manifestazioni debbono preoccupare e consigliare la sospensione della cura, anche se il deficit funzionale non sembra essere grave.

Allergie cutanee si scatenano a volte tra il personale infermieristico in seguito a manipolazione di clorpromazina.

Infine, sono stati descritti anche degli *incidenti tromboembolici* che a volte si sarebbero conclusi con *morti improvvise*.

Questa lista di inconvenienti e di incidenti appare forse impressionante; bisogna tuttavia ricordare che, per la maggior parte, essi non rivestono carattere di gravità e che, per quanto possa sembrare paradossale, i n. possono essere classificati tra i medicamenti poco tossici.

Indicazioni

Le indicazioni dei n. possono essere classificate come segue.

Indicazioni psichiatriche

a) Stati maniacali e altri stati di eccitazione si avvantaggiano grandemente della chemioterapia neurolettica. Tra questi debbono essere incluse anche le intossicazioni acute da anfetamine nei «drogati».

b) Stati deliranti acuti, denominazione che intende comprendere tutti gli episodi deliranti e allucinatori, a rapida comparsa e clinicamente definiti dall'acutezza dei sintomi, sia che si tratti di crisi deliranti, di schizofrenie acute, dei momenti fecondi delle psicosi deliranti croniche.

c) Schizofrenia, nelle varie forme (ebefrenica, paranoide, etc.).

d) Altri deliri cronici (psicosi paranoiche, psicosi allucinatorie croniche, psicosi parafreniche).

e) Stati ansiosi, in cui piccole dosi di n. danno a volte buoni risultati.

f) Nelle nevrosi, invece, il valore terapeutico dei n. è dubbio, e in ogni caso trascurabile.

Occorre tuttavia tener presente che in tutti i casi sopra citati, e in particolare nelle psicosi croniche, i n. non portano a guarigione, né bloccano completamente i sintomi della malattia. Si rende necessaria pertanto una cura di mantenimento e, qualunque sia il tipo di affezione, l'essenziale è di integrare la chemioterapia con n. con un rapporto psicoterapeutico regolare e valido tra il medico curante e l'ammalato.

Digitized by Google

Altre indicazioni

I disturbi digestivi a carattere spastico o ulceroso rappresentano spesso un'indicazione per il trattamento con n. I n. «sedativi», e in specie i fenotiazinici, possono venire utilizzati nelle dermatiti pruriginose.

In neurologia, i n. vengono utilizzati in alcuni casi di movimenti anormali e specialmente nelle sindromi coreiche.

Da segnalare, inoltre, il loro uso nell'asma, nel singhiozzo, nel vomito (in cui i n. si sono rivelati come i medicamenti più efficaci), e in alcune sindromi dolorose. Infine, in chirurgia, i n. vengono prescritti per la prevenzione e la cura di stati di shock, nelle ipertermie postoperatorie, ma soprattutto, in associazione con gli analgesici morfinici, per ottenere la cosiddetta neuroleptoanalgesia (v.).

Interazioni tra neurolettici e altri farmaci

I n. possono interagire con diversi altri farmaci (psicotropi e non) modificandone gli effetti. Le interazioni più note sono le seguenti.

1) Con gli antiparkinsoniani anticolinergici, con possibilità di induzione della sindrome anticolinergica centrale (disorientamento, amnesia, confusione mentale) che si sovrappone alla malattia psichiatrica primitiva.

2) Con gli antidepressivi triciclici. Il n. può inibire il metabolismo del triciclico aumentandone il livello plasmatico.

3) Con i farmaci antipertensivi. Le fenotiazine alifatiche e il clorprotisene possono provocare un effetto ipotensivo superiore a quello ottenibile col solo antipertensivo. La somministrazione contemporanea di clorpromazina e guanetidina può antagonizzare l'effetto ipotensivo di quest'ultima rendendo difficile il controllo della pressione che può anche aumentare. Anche per tale motivo, la terapia con n. nelle persone anziane (che presumibilmente ricorrono più di frequente agli antipertensivi) deve essere considerata ad alto rischio.

Bibliografia

Bobon D. P., Janssen P. A. J., Bobon J., *Modern Problems in Pharmacopsychiatry*, 1970, Karger, Basel.
Courvoisier S. *et al., Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1953, **92**, 305.
Delay J., Deniker P., *Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie*, 1961, Masson, Paris.
Gordon M., *Phenothiazines*, in *Psychopharmacological Agents*, vol. 2, 1967, Academic Press, New York, p. 2.
Laborit M. *et al., Presse Méd.*, 1952, **60**, 206.
Longo V. G., *Neuropharmacology and Behavior*, 1972, Freeman, S. Francisco.

VINCENZO G. LONGO E DOMENICO DE MAIO

NEUROLOGICHE PARANEOPLASTICHE SINDROMI: V. PARANEOPLASTICHE SINDROMI.

NEUROLOGICO ESAME

F. *examen neurologique.* - I. *neurological examination.* - T. *neurologische Untersuchung.* - S. *examen neurológico.*

SOMMARIO

Generalità

Nella diagnosi delle malattie del sistema nervoso non si insisterà mai abbastanza sull'importanza di un'anamnesi completa e di un adeguato esame neurologico. Nella clinica neurologica, più che in qualsiasi altra specialità, è possibile tracciare un quadro tanto della localizzazione quanto dell'anatomia patologica del processo morboso; forse in nessun altro campo della medicina esistono così strette analogie tra morfologia e fisiologia da un lato e tra patologia e sintomatologia dall'altro.

Il sistema nervoso è per lo più inaccessibile all'esame diretto, le sue complesse organizzazioni e le funzioni integrative non possono essere comprese facilmente a un'osservazione superficiale. Di conseguenza molti medici pratici sostengono che tutte le questioni neurologiche rientrano nel campo specialistico e si limitano a tentativi diagnostici e terapeutici; ciò però non è giusto, poiché molti disturbi del sistema nervoso rientrano nell'esperienza quotidiana della maggior parte dei medici, i quali, pertanto, debbono essere in grado di esaminare il sistema nervoso e utilizzare i dati raccolti. Inoltre, spesso diagnosi cliniche di qualsiasi specialità non possono essere poste senza una certa conoscenza della diagnostica neurologica. Se infatti è vero che esistono condizioni di rara osservazione e problemi diagnostici che richiedono, per un'adeguata valutazione, una lunga esperienza nel campo delle malattie del sistema nervoso, tuttavia la maggior parte delle entità neurologiche più comuni può e deve essere diagnosticata e curata dal medico pratico. Egli deve saper valutare i dati anamnestici in base a quanto gli viene riferito dal paziente e deve essere in grado di fare un e. n. che sia completo e soddisfacente al punto da poter essere automaticamente integrato dall'esame obiettivo generale.

L'e. n., per esser soddisfacente deve essere completo, poiché gli errori diagnostici derivano più da omissioni che da errata interpretazione dei dati raccolti. Esso va condotto con metodo e richiede tempo e attenzione se si vogliono mettere in evidenza i dettagli. Ogni clinico può seguire un suo metodo, basato sull'esperienza personale, ma ognuno deve imporsi la regola di seguirne uno ben definito e sistematico, almeno fino a quando non abbia acquistato una certa familiarità con il soggetto. Seppure in determinate circostanze, come, ad es., nella corea e nel morbo di Parkinson, è possibile una diagnosi a prima vista, in genere, però, non bisogna tentare di arrivare alla conclusione prima che l'esame sia stato espletato; se la partecipazione del paziente diminuisce, perché l'esame si prolunga troppo o perché egli non riesce a comprendere il significato e la necessità di cooperare in procedimenti diagnostici il cui fine gli sfugge o di cui non gli sono chiari i rapporti con i disturbi che accusa, sarà bene, a seconda del caso, cambiare l'ordine dell'esame, o completarlo in una visita successiva, oppure spiegare il significato delle prove.

Indagini preliminari

L'e. n. deve essere preceduto da un'anamnesi completa, da un esame delle condizioni fisiche e da un'adeguata valutazione mentale del paziente. L'anamnesi non deve limitarsi a una pura descrizione della malattia in atto, ma deve comprendere anche malattie pregresse ed eventuali malattie familiari. Nell'esame fisico si considereranno l'aspetto generale del paziente, una sua valutazione e un giudizio generale delle sue condizioni somatiche. Nell'esame mentale è necessario considerare lo stato di coscienza, il comportamento attuale e la condotta generale, il corso dell'attività mentale, lo stato emotivo, il contenuto dei pensieri e le risorse sensoriali e intellettuali; tra queste ultime sarà rivolto un particolare riguardo all'orientamento, all'identificazione personale, all'attenzione, alla comprensione, alla consapevolezza della malattia, alla memoria recente e remota, alla facoltà di giudicare e ragionare, al patrimonio delle conoscenze e delle informazioni generali e alla capacità intellettuale.

A queste indagini preliminari seguirà l'*esame obiettivo* vero e proprio del sistema nervoso.

Sistema sensitivo

In questo esame si cercherà di individuare le aree in cui vi siano abolizione, diminuzione, aumento, perversione o ritardo della sensazione. Si dovranno, innanzi tutto, determinare la qualità e il tipo di sensazione alterata, il grado dell'alterazione stessa e la sua localizzazione. L'esame della sensibilità deve essere condotto con cura e pazienza e con piena cooperazione da parte del paziente; quanto più semplice sarà il metodo di investigazione, tanto migliori saranno i risultati. Alcune manifestazioni obiettivabili, quali contrazioni, *grimaces*, dilatazione pupillare, pallore e traspirazione possono dare maggiore chiarezza nella valutazione dei dati.

I vari tipi di sensibilità debbono essere presi in esame separatamente.

Sensazioni esterocettive

Insorgono negli organi di senso della cute o delle mucose per stimoli esterni e per variazioni ambientali. Sono dette anche *superficiali*, o cutanee e mucose. Ne esistono 3 tipi principali: dolorifica, termica (calda e fredda) e tattile (tocco leggero).

Sono stati descritti molti metodi per esaminare la *sensazione dolorosa superficiale*, ma i risultati senza dubbio più attendibili si ottengono usando un comune spillo. Durante l'esame il paziente deve tenere gli occhi chiusi e le stimolazioni si praticheranno alternativamente con la testa e con la punta dello spillo. Il paziente dovrà rispondere di volta in volta «punge» o «tocca» a seconda della sensazione suscitata dalla stimolazione. Le *sensazioni termiche* si misurano usando ghiaccio o tubi metallici contenenti acqua calda o fredda e chiedendo al paziente di rispondere «caldo» o «freddo».

La *sensazione tattile* si valuta mediante applicazione di un debole stimolo, ad es., una spazzola di peli animali, un batuffolo di cotone o una piuma. Si chiederà al paziente di indicare quando sente lo stimolo e di specificare le aree stimolate.

Nelle prove per le sensazioni esterocettive vanno considerati, non solo il loro riconoscimento e discriminazione, ma anche la localizzazione di qualsiasi cambiamento. È importante precisare la differenza tra alterazioni dovute a lesioni dei nervi periferici, delle radici nervose e quelle del midollo spinale e del tronco dell'encefalo. Devono inoltre essere prese in considerazione le distribuzioni organiche e isteriche dell'alterazione sensoriale.

Sensazioni propriocettive

Sono quelle che insorgono dai tessuti più profondi del corpo, in particolare dai muscoli, dai legamenti, dalle ossa, dai tendini e dalle articolazioni. Tali sensazioni comprendono le percezioni di movimento e di posizione, di vibrazione, di pressione e di dolore profondo.

1. *Sensazioni di movimento e di posizione.* – Vengono esaminate muovendo passivamente le dita per vedere se

Digitized by Google

il paziente è consapevole del movimento e della direzione che a questo viene data. Se tale sensazione viene a mancare nelle dita della mano o in quelle del piede, possono essere mosse porzioni più ampie del corpo, come il piede o la mano. Le percezioni di moto e di posizione possono anche essere provate facendo toccare al paziente (a occhi chiusi) il proprio naso con le dita e facendolo stare in piedi o camminare (sempre a occhi chiusi). Se egli riesce a mantenere la stazione eretta senza barcollare a occhi aperti, ma barcolla e cade a occhi chiusi, presenta un segno di Romberg positivo, il che indica un deficit nella conduzione degli impulsi propriocettivi.

2. *Sensazione di vibrazione.* – Viene provata appoggiando sulle prominenze ossee un diapason (generalmente 128 vibrazioni al sec). Si dovrà prendere nota, tanto dell'intensità con cui il paziente avverte lo stimolo, quanto della durata.

3. *Sensazione di pressione.* – Viene esaminata premendo con forza sulla cute con un dito o con un oggetto a punta smussata; per provare la percezione di *dolore profondo* si premerà invece sui muscoli, sui tendini o sui nervi situati superficialmente. Normalmente vengono stimolati il tendine di Achille, i muscoli del polpaccio e il nervo ulnare all'altezza del gomito.

Il termine *sensazione combinata* è stato usato per descrivere quelle senzazioni per la cui individuazione vengono adottate più di una delle suddette modalità. Tuttavia non si tratta di pure combinazioni di sensazioni; in ogni caso, per raggiungere la percezione finale, è necessaria una componente corticale. Tale componente corticale è una funzione dei lobi parietali, i quali operano l'analisi e la sintesi dei vari tipi di sensazione dell'individuo; la correlazione, l'integrazione e l'elaborazione degli impulsi; l'interpretazione degli stimoli e l'evocazione degli engrammi che aiutano a discriminare e a riconoscere. Le manifestazioni che ne risultano sono funzioni di percezione e di discriminazione, piuttosto che semplici apprezzamenti della stimolazione delle terminazioni sensoriali primarie.

Il disturbo più frequentemente osservato nella sensazione combinata è la *stereoagnosia* (v.), o mancanza di capacità nel riconoscere e identificare oggetti messi in mano al paziente. Altre varietà riguardano il riconoscimento e la discriminazione dei pesi, la localizzazione della sensazione, la capacità di riconoscere lettere o numeri scritti sulla cute e la discriminazione *dei due punti*, ovvero la capacità di differenziazione tra le stimolazioni portate su uno o due punti. Nella diagnostica delle lesioni cerebrali è importante anche stimolare simultaneamente i due lati del corpo; in caso di lesione del lobo parietale si può avere una disattenzione o un'estinzione sensoriale e il paziente può non percepire uno stimolo praticato sul lato opposto a quello della lesione cerebrale.

Sistema motorio

L'esame del sistema motorio è spesso incompleto. Troppe volte esso si limita all'osservazione dell'andatura e alla prova della forza di presa (della mano). Un esame completo del sistema motorio deve consistere, invece, in prove dettagliate della forza, nella valutazione del tono, nella ricerca delle zone subatrofiche o atrofiche, nelle prove di coordinazione e nel rilievo di paralisi e paresi e di movimenti abnormi, sia nella stazione eretta, sia nella deambulazione.

L'*atrofia* è apprezzabile mediante ispezione, palpazione e misurazione. Si devono conoscere lo stato generale di sviluppo e le dimensioni dei muscoli del soggetto e ricercare sia l'ipotrofia che l'ipertrofia: se presenti, se ne osserveranno l'estensione e la distribuzione.

Nell'esame della *forza* si deve prendere nota della *motilità volontaria*, o *attiva*, cioè della capacità del paziente di eseguire movimenti volontari o contro la resistenza opposta dall'esaminatore.

Si dovrà valutare la forza di tutti i muscoli più importanti, dei gruppi di muscoli e dei relativi movimenti.

Nell'esame del *tono*, d'altra parte, si dovrà prendere in considerazione la tensione dei muscoli in stato di rilasciamento, o la *resistenza* al movimento passivo quando manca la contrazione volontaria. Il tono è un elemento di difficile valutazione e non lo si può misurare quantitativamente; il medico deve avere una pratica tale da poter basare le proprie impressioni sulle esperienze precedenti. Nell'*ipotonia*, o flaccidità, si ha una diminuzione di resistenza al movimento passivo, mentre l'*ipertonia*, nelle sue varie forme, provoca un aumento di tale resistenza. Nella *rigidità extrapiramidale* è presente uno stato di tensione muscolare piuttosto uniforme, che interessa tanto i flessori quanto gli estensori; la resistenza è presente per tutta la durata del movimento e può essere avvertita tanto se il movimento dell'estremità è rapido quanto se è lento. Nella *spasticità*, d'altra parte, il movimento passivo può essere eseguito con una certa libertà, se compiuto lentamente; ma se si tenta un movimento rapido o violento, si verifica, specie verso la fine del movimento, un blocco che limita la possibilità di portarlo a termine. Può riuscire difficile, in certi casi, distinguere tra spasticità, rigidità volontaria e rigidità riflessa, e tra spasmo muscolare e contratture.

Sebbene la forza e la capacità motoria possano rimanere inalterate, i movimenti attivi possono risultare gravemente colpiti nei casi in cui sia presente un *disturbo della coordinazione.* Per poter eseguire qualsiasi movimento correttamente e in modo agevole è necessario utilizzare normalmente i fattori motori, sensoriali e sinergizzanti.

La coordinazione del corpo nel suo insieme viene presa in considerazione durante l'esame della postura o della stazione eretta e della deambulazione. Se esistono disturbi di tale coordinazione, si ha difficoltà nel mantenere la stazione eretta o nel camminare speditamente. Nell'incoordinazione segmentaria, invece, il malato trova difficoltà nel compiere movimenti intenzionali corretti e appropriati. Sono state descritte numerose prove specifiche per l'esame di queste ultime funzioni, ma spesso un'attenta osservazione del paziente, nel corso dell'esame generale, basterà da sola a fornire molti dati. Il malato dovrà essere osservato attentamente quando è sdraiato, quando sta seduto o in piedi, quando cammina e mentre compie movimenti, sia abituali che particolari; si prenderà nota del suo comportamento mentre si veste o si sveste, abbottona o sbottona gli abiti e mentre si allaccia le scarpe. Talvolta, infatti, l'osservazione del paziente in tali circostanze potrà fornire tanti elementi relativi alla coordinazione quanti ne potrebbe dare un esame clinico dettagliato.

La presenza di *movimenti anormali* può suggerire dati preziosi per l'e. n.; la presenza di tremore e di movimenti coreiformi, atetosici e di distonie può assumere grande importanza dal punto di vista diagnostico. Si osserveranno il lato, l'estensione, il tipo, il ritmo, la frequenza e l'ampiezza del movimento in rapporto alla postura, all'attività, allo stato di riposo o di affaticamento e alla tensione emotiva. Anche la presenza di anormalità nella deambulazione, come l'atassia sensoriale e cerebellare, la spasticità unilaterale (emiplegica) o bilaterale (paraplegica), il parkinsonismo o la distrofia, o, infine, quei disturbi dell'andatura associati a lesioni del nervo peri-

Digitized by Google

ferico o del neurone motorio inferiore potranno spesso fornire importanti dati di localizzazione nella diagnostica neurologica.

Nervi cranici

L'esame dei nervi cranici (v. anche: ENCEFALICI NERVI) è una parte importantissima dell'e. n. e deve pertanto essere condotto con cura e molto particolareggiatamente. L'individuazione dello stato dei singoli nervi ha valore non solo per la localizzazione, ma anche per la diagnosi di malattie sistemiche. L'interessamento di uno o più nervi cranici può infatti guidare alla localizzazione delle lesioni endocraniche, può prospettare la presenza di un processo diffuso (meningite, malattie vascolari, tossiemia o infezione generalizzata) o l'esistenza, in una sede anche lontana, di un processo patologico primario. È possibile esaminare i nervi cranici a fondo e con risultati soddisfacenti studiando in particolare ciascuno di essi e seguendo un determinato ordine.

Il *nervo olfattivo* (v. OLFATTIVO NERVO; OLFATTO) è un nervo di senso dotato di una sola funzione, quella olfattiva. Esso viene esaminato usando oli o liquidi volatili non irritanti. Ogni narice è esaminata separatamente, mentre l'altra viene tenuta chiusa. Si deve determinare la capacità olfattiva del paziente facendogli di volta in volta inalare con forza, o semplicemente annusare, da ogni narice la sostanza usata per la prova e confrontando poi i risultati.

Il *nervo ottico* (v. OTTICO NERVO) viene studiato attraverso l'esame delle varie forme del senso visivo, cioè la quantità (acutezza), l'estensione (campo visivo) e l'esame di componenti particolari, come la visione del colore e la cecità diurna e notturna. Si esamineranno poi nervo ottico e retina mediante l'oftalmoscopia. Gli occhi vanno esaminati separatamente, per cui è importante che un occhio sia ben coperto mentre si procede nell'altro all'esame dell'acutezza visiva, del campo visivo e della percezione del colore.

L'*acutezza visiva* si determina con l'esame della vista, sia da vicino che a distanza. Se il paziente porta gli occhiali, l'esame verrà fatto con e senza lenti. Per l'esame della *visione in distanza* si usano le tavole di Snellen, esaminando un occhio alla volta, mentre l'altro è coperto. Di volta in volta si prenderà nota di ogni difetto della visione. Per l'esame della *visione da vicino* si usano invece i caratteri tipografici comuni, detti caratteri della prova di Jaeger.

Esistono 2 metodi tipo per l'esame dei *campi visivi* (v. CAMPO VISIVO): il perimetro e il campimetro.

È ovvia l'estrema importanza che l'*esame oftalmoscopico* (v. OFTALMOSCOPIA; FUNDUS OCULI) riveste nell'e. n. e si può ben dire che non esiste esame completo che prescinda da esso. Grande è la sua importanza per la diagnosi di molte malattie sistemiche e nella differenziazione tra interessamento neurologico, malattia sistemica e varie manifestazioni patologiche oculari. Sebbene al neurologo interessi soprattutto l'aspetto della papilla ottica, si deve esaminare per intero il *fundus oculi*, considerando anche il cristallino e il corpo vitreo.

Per l'esame dei nervi *oculomotore comune, trocleare* e *abducente* (v. OCULOMOZIONE; OFTALMOPLEGIA) è necessario osservare separatamente le pupille, le palpebre, la motilità oculare estrinseca e la posizione del globo oculare nell'orbita.

Delle pupille vanno notate: la grandezza, la forma, l'uguaglianza o meno e la posizione, come pure i riflessi, tra i quali i più importanti sono quelli alla luce e all'accomodazione; gli uni e gli altri debbono essere provati direttamente e consensualmente (v. PUPILLA E PUPILLARI RIFLESSI).

La funzione delle *palpebre* è esaminata facendo chiudere gli occhi al paziente: prima senza resistenza, poi contro resistenza. Si devono considerare sia le dimensioni delle rime palpebrali che le contrazioni associate del muscolo frontale. La paralisi dell'elevatore palpebrale superiore determina *ptosi* parziale o completa.

Per provare i *movimenti oculari* si fa volgere al paziente lo sguardo in 8 differenti direzioni: lateralmente, medialmente, in alto e lateralmente, in alto e medialmente, in basso e medialmente, in basso e lateralmente, come pure direttamente in alto e in basso. Il paziente deve seguire il movimento del dito dell'esaminatore, o una matita, o un indicatore qualsiasi, e di ogni movimento si deve osservare l'estensione, la sollecitazione e la facilità. Si osserveranno dapprima i movimenti correlati ai singoli muscoli, prendendo nota delle eventuali paralisi e paresi isolate. Si passerà quindi allo studio dei movimenti coniugati, osservando le anormalità dello sguardo coniugato e le dissociazioni di movimenti.

Il movimento oculare patologico di più frequente osservazione è il *nistagmo*, segno che appare comunemente in diverse malattie del sistema nervoso e anche in alcune malattie oculari e dell'orecchio interno. Esso può rappresentare, tuttavia, un fenomeno normale in determinate circostanze, o può essere provocato sperimentalmente o nel corso dell'esame clinico (v. NISTAGMO).

Nelle malattie del sistema nervoso possono aversi *esoftalmi* o *enoftalmi*, il cui significato è tutt'altro che trascurabile nella diagnosi neurologica. L'esoftalmo può essere bilaterale, come accade generalmente nell'ipertiroidismo, ma per la diagnosi neurologica è più significativo l'esoftalmo unilaterale.

L'esame del *nervo trigemino* (v. TRIGEMINO NERVO) viene condotto provando sia le funzioni motorie che quelle sensoriali. La valutazione delle prime avviene attraverso la prova del potere motorio dei muscoli della masticazione, cioè palpando i muscoli massetere e temporale dei due lati mentre il paziente stringe la mascella: quando il paziente apre la bocca, in caso di deficit si nota una deviazione della mascella; inoltre si invita il malato a spostare la mascella da un lato all'altro, opponendo l'esaminatore resistenza al movimento.

Esaminando la sensibilità nella distribuzione del trigemino, si dovranno prendere in considerazione sia le sensazioni cutanee che quelle mucose. I vari tipi di sensazioni esterocettive, cioè quella algica superficiale, quella termica (di caldo e di freddo) e quella di contatto lieve, debbono essere esaminati ciascuno separatamente, nello stesso modo che nelle altre regioni del corpo, registrandone le alterazioni. Si esamineranno anche le narici, le gengive, la lingua e l'interno delle guance. Nel caso di una lesione della porzione sensoriale del nervo si avrà alterazione o assenza delle sensazioni nella distribuzione del nervo in corrispondenza della parte colpita.

Il *nervo trigemino* partecipa inoltre a molte reazioni riflesse, tra cui la più importante è il *riflesso masseterino*. Questo si provoca appoggiando l'indice nel centro del mento del paziente (al quale si farà tenere la bocca leggermente aperta) e percuotendo poi l'indice stesso con un martelletto. Il riflesso consiste in una contrazione dei muscoli massetere e temporale, che provocherà la chiusura improvvisa della bocca.

I riflessi *congiuntivali* e *corneali* vengono provocati toccando leggermente la congiuntiva o la cornea con un tampone di cotone, o con un pezzo di spago, un capello o un pezzo di carta. Il paziente deve volgere l'occhio nella

Digitized by Google

direzione opposta, mentre il medico si avvicina lateralmente per evitare che il paziente chiuda l'occhio o presenti un riflesso visivo-palpebrale. Come reazione a questo stimolo si avrà un ammiccamento omolaterale: è questo il riflesso diretto congiuntivale o corneale, ma si può avere anche la chiusura dell'occhio opposto (eterolaterale), cioè il riflesso congiuntivale o corneale consensuale.

L'esame del *nervo facciale* (v. FACCIALE NERVO) consiste principalmente nello studio funzionale dei muscoli mimici. Si invita il paziente a contrarre i vari muscoli, prima separatamente poi contemporaneamente, a corrugare la fronte, ad alzare le sopracciglia, a corrugare le ciglia e a chiudere gli occhi, prima uno alla volta poi simultaneamente, prima leggermente poi serrandoli con forza e infine contro resistenza. Inoltre lo si inviterà a tirare indietro gli angoli della bocca, come per mostrare i denti, a fare smorfie, a gonfiare le gote, a increspare la bocca, a fischiare e a contrarre i muscoli del mento. Si prenderà nota della retrazione degli angoli della bocca, sia sotto sforzo volontario che nel sorriso, e di ogni muscolo si dovranno raffrontare le reazioni volontarie con quelle emotive. Non è facile esaminare le funzioni sensoriali del nervo facciale, ma in ogni e. n. completo è importante osservare il senso del gusto sui due lati dei 2/3 anteriori della lingua; si provano in genere separatamente i 4 sapori fondamentali (dolce, amaro, salato, acido).

L'*VIII nervo cranico*, l'*acustico* o *uditivo*, è costituito da 2 sistemi di fibre che si riuniscono in un unico tronco nervoso: sono il nervo cocleare, o nervo dell'udito (v. ACUSTICO NERVO; UDITO) e il nervo vestibolare, in relazione alle funzioni dell'equilibrio (v.), della coordinazione e dell'orientazione nello spazio (v. VESTIBOLARE APPARATO).

Nelle *prove sull'udito* l'esaminatore deve anzitutto notare a quale distanza da ogni orecchio il soggetto riesce a sentire la voce, sia sussurrata che parlata. Per una più esatta valutazione ci si potrà servire di un *orologio* che viene tenuto dapprima al di fuori del raggio uditivo di un orecchio (mentre l'altro viene tenuto chiuso) e quindi avvicinato fino a che il paziente riesca a percepirne il rumore. Dati più specifici possono esser forniti usando il diapason. Si noteranno, tanto l'intensità e la quantità, quanto la durata del suono. Per un'accurata prova quantitativa dell'udito si usa l'*audiometro elettrico*, ottenendo un audiogramma. Con questo strumento si producono *toni puri*, come le note musicali, che variano in rapporto alla frequenza di vibrazione, o altezza, mentre l'intensità può essere variata a ogni frequenza.

Le prove di *funzione vestibolare* essenziali ai fini della diagnosi neurologica vengono effettuate attraverso la stimolazione dei canali semicircolari o delle terminazioni del nervo vestibolare. I labirinti, e specialmente i canali semicircolari e i recettori vestibolari, possono essere stimolati con 4 procedimenti: 1) usando una sedia rotante; 2) con cambiamenti di temperatura; 3) con la stimolazione galvanica; 4) con variazioni di pressione.

I *nervi glossofaringeo* e *vago* (v. GLOSSOFARINGEO NERVO; VAGO NERVO) presentano rapporti molto stretti tra loro e hanno funzioni simili. Il primo viene esaminato provando la sensibilità della gola e della base della lingua e osservando i riflessi palatini e faringei. Il *riflesso faringeo* viene evocato dall'applicazione di uno stimolo, come un abbassalingua, sulla parete faringea posteriore o sui pilastri delle fauci, o dal solleticamento della faringe o delle fauci; a questa stimolazione conseguono elevazione e costrizione della muscolatura faringea, accompagnate da retrazione della lingua.

Il *riflesso palatale*, o dell'*ugola*, viene provato stimolando le superfici laterale e inferiore dell'ugola, o palato molle, con un abbassalingua o con un bastoncino rivestito di cotone; ne conseguono elevazione del palato molle e retrazione dell'ugola.

Nell'esame del *nervo vago* si terranno presenti le funzioni motorie del palato molle, della faringe e della laringe. Per quanto riguarda il *palato molle* si deve osservare la posizione di riposo di quest'ultimo e dell'ugola, come pure la loro posizione e i movimenti durante la respirazione tranquilla o durante la fonazione. In condizioni normali, l'ugola durante la fonazione pende a piombo sulla linea mediana e lungo la stessa linea si solleva. In caso di paralisi unilaterale del vago vi è insufficienza del palato molle, per un disturbo della funzione del *levator veli palatini* e del *musculus uvulae* nel lato colpito; durante la fonazione l'ugola si ritrae verso il lato non paralizzato.

L'esame funzionale dei *muscoli faringei* si basa sulla loro contrazione durante la fonazione, sull'elevazione della laringe durante l'atto del deglutire, sui riflessi faringei, sul modo in cui il paziente parla e sulla sua capacità di deglutire liquidi e solidi.

Esaminando la *laringe* (v.) ci si preoccuperà di osservare il carattere e la qualità della voce, qualsiasi alterazione rilevabile nell'articolazione delle parole, la difficoltà di respirazione e la ripercussione dei colpi di tosse. Se è presente una raucedine non spiegabile con un processo infiammatorio acuto, in caso di disartria o in caso di sospetto, anche minimo, di compromissione del vago, sarà opportuno un esame della laringe con lo specchio o un esame laringoscopico diretto. Sebbene il vago sia il più importante fra i nervi parasimpatici non è facile esaminarne clinicamente le funzioni autonome.

Il *nervo accessorio* (v. ACCESSORIO NERVO) si esamina misurando la forza dei due muscoli scheletrici da esso innervati. La funzione dello *sternocleidomastoideo* è valutata mediante ispezione e palpazione, mentre il paziente ruota la testa sotto l'azione di una forza contraria. La funzione del *trapezio* si esamina quando il paziente alza e stringe le spalle contro resistenza.

L'esame del *nervo ipoglosso* (v. IPOGLOSSO NERVO) consiste in una valutazione delle funzioni motorie della lingua. Il potere motorio si esamina nel modo seguente: si noteranno la posizione della lingua, sia protrusa che in riposo, e la forza dei movimenti in tutte le direzioni, osservando i movimenti anormali, la debolezza, la paralisi, l'atrofia; ove occorra si ricorrerà alle prove elettriche.

Riflessi

Lo studio dei riflessi (v. RIFLESSI NERVOSI) è spesso considerato come la parte più importante dell'e. n. In effetti, la valutazione sommaria condotta da un osservatore inesperto o non specializzato nelle tecniche neurologiche si limita molto spesso soltanto al controllo di alcuni riflessi. Un simile esame è naturalmente inadeguato poiché è necessaria una valutazione anche delle funzioni sensoriali, motorie, etc. I riflessi rivestono una grande importanza per varie ragioni. Le loro alterazioni di intensità e di carattere rappresentano i primi e più significativi indizi di un disturbo della funzione nervosa. Si aggiunga che l'esame dei riflessi riveste un carattere di maggiore obiettività rispetto ad altre parti dell'e. n. L'esame dei riflessi non richiede né attenzione né cooperazione o intelligenza da parte del paziente, e di conseguenza i riflessi stessi possono essere valutati anche in individui confusi, con basso grado di intelligenza, in bambini, anche se molto piccoli, e in soggetti in stato di stupore o di coma.

Digitized by Google

I riflessi possono essere classificati in vari modi, ma la divisione classica distingue riflessi profondi, riflessi superficiali e risposte da lesioni del tratto piramidale.

I *riflessi profondi* sono quelli provocati dall'applicazione di uno stimolo sia ai tendini ehe al periostio, o, eventualmente, alle ossa, alle articolazioni, alla fascia o alle strutture aponeurotiehe. Questi vengono spesso denominati riflessi tendinei o periostei, ed essendo lo stimolo trasmesso attraverso gli organi sensoriali profondi, quali i fusi neuromuscolari e neurotendinei, possono essere anche considerati quali riflessi propriocettivi. Tuttavia essi sono tutti riflessi di estensione muscolare, evocati dalla stimolazione indiretta dei muscoli e dalla sollecitazione di una reazione a uno stiramento improvviso imposto ai muscoli stessi. Per la prova dei riflessi profondi, sebbene possano servire allo scopo anehe altri oggetti, è preferibile usare un leggero martelletto di gomma, pòiché il dolore provocato da un martello più duro potrebbe interferire nella risposta. Lo stimolo deve essere rapido e diretto. La prontezza e la vivacità della reazione dipendono in gran parte dallo stato del tono muscolare, sebbene possano entrare in gioco anehe altri fattori. Per una esatta valutazione dei riflessi il medico deve *sentire* la contrazione più ehe vederla. I riflessi possono essere normali, lenti, diminuiti, assenti, esagerati o iperattivi. È importante, inoltre, notare se sussista uguaglianza di risposte in ambo i lati, in quanto la disuguaglianza dei riflessi può avere lo stesso valore dell'aumento o dell'assenza di essi.

I riflessi profondi più importanti sono i seguenti.

Il *riflesso del bicipite*, ehe si esamina facendo assumere all'avambraccio una posizione intermedia tra flessione ed estensione e tenendolo in leggera pronazione (fig. 1). La posizione sarà migliore se il gomito del paziente poggia sulla mano del medico. L'esaminatore appoggia il suo pollice sul tendine del bicipite e batte leggermente sul pollice con un martelletto per riflessi. La principale reazione consiste in una contrazione del bicipite con flessione dell'avambraccio sul braccio.

Il *riflesso del tricipite* viene provocato percuotendo il tendine del tricipite al disopra del suo punto di inserzione sul processo dell'olecrano dell'ulna. Il braccio, in posizione intermedia tra flessione ed estensione, può poggiare sia sulla mano dell'esaminatore che sulla coscia del paziente stesso (fig. 2). La risposta sarà una contrazione del muscolo tricipite con estensione dell'avambraccio sul braecio.

Il *riflesso radiale* si esamina percuotendo il processo stiloide del radio, mentre l'avambraccio è in semiflessione e in semipronazione (fig. 3). Si otterranno una flessione dell'avambraccio sul braccio e, nel contempo, supinazione.

Il *riflesso patellare*, o del quadricipite, detto anche del ginocchio (*knee jerk*), è earatterizzato dalla contrazione del quadricipite femorale e consiste nell'estensione della gamba sulla coscia in seguito ad uno stimolo applicato al tendine patellare. Un colpo secco sul tendine provoca abbassamento della rotula ed allungamento del muscolo quadricipite, cui segue contrazione del muscolo stesso. Per l'esame di questo riflesso sarà bene far sedere il paziente facendogli appoggiare i piedi sul pavimento (fig. 4). L'esaminatore appoggerà quindi una mano al di sopra del quadricipite femorale, in modo tale da poter sentire la contrazione, mentre con l'altra percuoterà il tendine della rotula, o *ligamentum patellae*, subito al disotto della rotula. Se il paziente è in letto, si otterrà la flessione parziale del ginocchio ponendovi una mano sotto; sarebbe consigliabile far flettere ambedue le ginoc-

Fig. 1. Tecnica di esame del riflesso bicipitale.

Fig. 2. Tecnica di esame del riflesso tricipitale.

Digitized by Google

Fig. 3. Tecnica di esame del riflesso radiale.

Fig. 5. Tecnica di esame del riflesso patellare a paziente disteso.

chia mentre i calcagni rimangono appoggiati leggermente sul letto (fig. 5). Molti esaminano il riflesso patellare facendo sedere il paziente sull'orlo del tavolo, con le gambe sospese, in modo che i piedi non tocchino il pavimento, o facendo accavallare le gambe e percuotendo il tendine patellare della gamba che sta sopra. Se il riflesso patellare è esagerato si può avere, oltre all'estensione della gamba, adduzione della coscia, che talvolta si estende anche a quella dell'altro lato.

Fig. 4. Tecnica di esame del riflesso patellare con manovra di potenziamento (Jendrassik).

Il *riflesso achilleo*, o del tricipite surale, si ottiene percuotendo il tendine di Achille al disopra del punto in cui esso si inserisce sulla faccia posteriore del calcagno. Lo stimolo è seguito da contrazione dei muscoli crurali posteriori: gastrocnemio, *soleus* e plantare; ne risulta flessione plantare del piede sulla caviglia. Se il paziente è seduto, o a letto, la coscia deve essere lievemente addotta e rotata esternamente, il ginocchio deve essere flesso e il piede leggermente flesso dorsalmente. Il medico metterà una mano sotto il piede per provocare una moderata dorsoflessione della caviglia (fig. 6).

I riflessi profondi sono diminuiti o assenti nelle malattie del neurone motorio inferiore, come pure nelle lesioni delle vie sensitive; sono invece esagerati nelle lesioni del sistema piramidale; possono essere sia aumentati che diminuiti negli stati di coma, nell'anestesia, nella narcosi, nell'isterismo, etc.

I *riflessi superficiali* sono quelli provocati dall'applicazione di uno stimolo sulla cute o sulle mucose; non sono riflessi da stiramento nel senso di quelli profondi, ma risposte di muscoli cutanei. I più importanti sono i seguenti.

Il *riflesso addominale*, che si evidenzia strofinando leggermente l'addome o graffiandolo con un oggetto smussato (fig. 7). A questo stimolo seguono contrazione omolaterale dei muscoli addominali e retrazione o deviazione della *linea alba* e dell'ombelico verso l'area stimolata. Questo riflesso si esamina facendo assumere al paziente la posizione supina, mentre la parete addominale deve essere completamente rilasciata.

Il *riflesso cremasterico*, che si evidenzia percuotendo la pelle della parte superiore interna della coscia, dall'alto in basso, con una punta smussa, o pizzicando o pungendo la pelle in questa area. La risposta consiste in una contrazione del muscolo cremastere, seguita da una elevazione omolaterale del testicolo.

I riflessi superficiali, come quelli profondi, sono diminuiti o assenti se si ha interruzione nella continuità sia dei nervi motori che di quelli sensitivi; va soprattutto tenuto presente che essi diminuiscono nelle lesioni del sistema piramidale. Si deve sempre ricordare, tuttavia, che questi riflessi, specialmente quelli addominali, possono mancare (senza che ciò assuma valore clinico) nei vecchi, nei soggetti obesi e in quegli individui che presentano parete addominale rilasciata.

Nelle *affezioni del sistema piramidale* è possibile riscontrare alcune anomalie nelle risposte riflesse. La perdita dell'effetto inibitore della corteccia piramidale per-

Digitized by Google

Fig. 6. Tecnica di esame del riflesso achilleo a paziente disteso.

mette una reazione più accentuata dei riflessi profondi, che sono esagerati specialmente per prontezza e ampiezza della risposta; vi è inoltre un allargamento della zona riflessogena. Se questo eccesso di risposta è sufficientemente intenso, oltre all'esagerazione dei riflessi profondi si ha anche una risposta patologica sotto forma di *clono*, ossia una serie ritmica di contrazioni dei muscoli involontari indotta passivamente dallo stiramento improvviso del muscolo o del tendine.

Oltre alle variazioni dei riflessi profondi ricordati e alla presenza di clono, le lesioni piramidali sono accompagnate da diminuzione o assenza dei riflessi superficiali. Inoltre, sempre nelle lesioni di tale sistema, caratteristica è la presenza di alcune reazioni riflesse patologiche, mai osservabili negli individui normali, probabilmente da riferirsi a primitivi riflessi di difesa che normalmente vengono soppressi dall'inibizione cerebrale, ma che si liberano quando il neurone motorio inferiore è sottratto all'influenza di centri superiori. Molto probabilmente tali reazioni risultano dalla compromissione delle vie extrapiramidali discendenti dalla corteccia premotoria, come pure dalla compromissione delle fibre corticospinali discendenti dalla corteccia motoria, benché siano generalmente conosciute come risposte del tratto piramidale.

Fig. 7. Zone di stimolazione per i riflessi addominali. 1) Riflesso epigastrico; 2) riflesso addominale superiore; 3) riflesso ombelicale o addominale medio; 4) riflesso addominale inferiore. (*Da De Jong, ridisegnata*).

Fig. 8. Manovra per il segno di Hoffmann. *In alto*: posizione per provocare il riflesso. *In basso:* segno di Hoffmann positivo.

Sono state descritte molte risposte specifiche piramidali, sia per gli arti inferiori che per gli arti superiori. Tuttavia le più importanti sono le seguenti, che dovrebbero essere ricercate in ogni e. n.

Per rilevare il *segno di Hoffmann* si dovrà sostenere la mano del paziente dorsoflessa sul polso, così da essere completamente rilasciata e con le dita parzialmente flesse, eccetto il medio che dovrà essere parzialmente esteso e la cui falange media, oppure quella distale, verrà tenuta fissa dall'esaminatore tra il proprio indice ed il proprio medio. Con un colpo brusco ed energico del pollice l'esaminatore colpirà l'unghia del dito medio del paziente, provocando un aumento forzato della flessione del dito a cui segue un rilasciamento subitaneo. Se il segno di Hoffmann è presente, seguiranno una flessione e adduzione del pollice e una flessione dell'indice, e talvolta anche delle altre dita (fig. 8).

Nell'individuo normale, alla stimolazione della superficie plantare del piede segue la flessione plantare delle dita del piede: la risposta è di solito abbastanza pronta; il 5° dito si flette più dell'alluce. Questo è il riflesso plantare normale che, nelle malattie del sistema pira-

midale, risulta invertito: *segno di Babinski* (v. BABINSKI, SEGNO DI). Nelle estremità inferiori esistono molte altre risposte del tratto piramidale, caratterizzate da dorsoflessione delle dita dei piedi. Elenchiamo qui di seguito quelle più importanti.

Il *segno di Oppenheim*, che si provoca esercitando una violenta pressione col pollice e con l'indice sulla superficie anteriore della tibia, strisciando dall'alto in basso a partire dalla regione intrapatellare fino alla caviglia.

Il *segno di Gordon*, che si ottiene percuotendo o esercitando una forte pressione sui muscoli del polpaccio.

Il *segno di Schaeffer*, che si provoca esercitando una forte pressione sul tendine di Achille.

Il *segno di Chaddock*, che si provoca stimolando con una punta smussa la parte laterale del piede.

Il *segno di Rossolimo*, che si provoca dando un leggero colpo a livello dell'articolazione metatarsofalangea dell'alluce, percuotendo la superficie plantare dell'alluce, percuotendo o strisciando contro i polpastrelli delle dita del piede, o imprimendo un colpo rapido e leggero alle estremità delle dita dei piedi.

Il *segno di Mendel-Bechterew*, che si evidenzia colpendo o strisciando sulla parte esterna del dorso del piede, nella regione dell'osso cuboide, o al disopra del 4° e 5° metatarso. Eseguendo queste due manovre, nell'individuo normale si ha, o una leggera dorsoflessione delle dita del piede, o nessun movimento; se invece è presente una sofferenza del tratto piramidale si avrà una rapida flessione plantare delle dita del piede, in particolar modo delle piccole dita.

Altre indagini

I procedimenti che abbiamo ricordato costituiscono gli aspetti più importanti nella prassi dell'e. n. clinico; per l'esame del sistema nervoso autonomo, v. NEUROVEGETATIVO SISTEMA.

In particolari circostanze possono essere applicati molti altri metodi.

In caso di meningite sospetta o di emorragia subaracnoidea devono essere ricercati i segni particolari di irritazione meningea (v. MENINGITI; MENINGISMO). Nella tetania, nel tetano ed in altre condizioni in cui si abbia irritabilità nervosa, la diagnosi potrà essere integrata da speciali test.

Nella localizzazione di affezioni endocraniche (v. ENDOCRANICI TUMORI; ENCEFALICI ASCESSI; ENCEFALOPATIE VASCOLARI) dovrà essere rivolta particolare attenzione alla localizzazione della lesa funzione cerebrale; in tali casi si possono condurre prove dettagliate per l'afasia (v.), l'aprassia (v.), e l'agnosia (v.).

Negli stati di coma (v.), di stupore e in altri disturbi della coscienza si dovranno condurre, oltre ad un completo esame somatico e neurologico, anche ricerche di laboratorio (v. LIQUOR).

Inoltre, per un giusto apprezzamento dell'intero quadro neurologico, è spesso necessario applicare metodi speciali di esame. A integrazione e a complemento dell'e. n. clinico abbiamo cioè a disposizione, soprattutto grazie alle più recenti ricerche in campo biochimico ed elettronico, numerosi esami di laboratorio e strumentali, la cui utilizzazione deve essere, però, «mirata», sia perché alcuni di tali esami sono cruenti e a volte rischiosi, sia perché in nessun altro campo della medicina, come in neurologia un'accurata semeiologia clinica è il più delle volte indicativa di livelli e di cause patologiche che, al limite, necessitano soltanto di una semplice conferma strumentale.

Tra i più importanti ricordiamo, oltre la normale routine sierologica, ampliata da ricerche immunologiche, enzimologiche e ormonali, i seguenti.

1) Lo *studio del liquor cefalorachidiano* estratto per via lombare o sottoccipitale, per le affezioni micotiche e autoimmuni del sistema nervoso, per le patologie vascolari acute encefaliche e per la diagnosi indiretta di malattie compressive midollari (v. LIQUOR).

2) *Ricerche elettrodiagnostiche*, quali: l'esame elettromiografico per le affezioni neuromuscolari; la ricerca dei potenziali evocati cerebrali visivi, principalmente per lo studio delle malattie demielinizzanti (v. ELETTROMIOGRAFIA).

3) L'*elettroencefalografia* (v.) indispensabile nella diagnosi e terapia dell'epilessia, caratteristica, inoltre, in alcune encefaliti da virus lenti e utile nella maggior parte della patologia encefalica.

4) L'*ecografia cerebrale* per lo studio dei processi occupanti spazio (v. ECOGRAFIA).

5) La *dopplersonografia cerebrale* per la ricerca di alterazioni del circolo carotido-vertebrale.

6) Le *radiografie dirette del cranio e della colonna vertebrale* in varie proiezioni e numerose altre indagini radiologiche, alcune delle quali utilizzano sia mezzi di contrasto radiopachi che traccianti radioattivi: *a*) l'*angiografia carotidea, vertebrale* e *spinale*, per le molteplici patologie del S.N.C., rispettivamente dell'encefalo e del midollo; *b*) la *iodoventricolografia*; *c*) la *mielografia*, per la ricerca di *noxae* troncali e midollari (v. MIELOGRAFIA); *d*) la *pneumencefalografia*, che indaga le alterazioni a livello dei ventricoli laterali e dei solchi cerebrali (v. VENTRICOLOGRAFIA); *e*) la *mielografia gassosa*; *f*) la *scintigrafia cerebrale*, per lo studio di patologie espansive cerebrali (v. SCINTIGRAFIA); *g*) l'*angioscintigrafia* e la *cisternografia*, per lo studio, rispettivamente, della circolazione sanguigna e liquorale (v. ENCEFALOGRAFIA); *h*) la *tomografia assiale computerizzata* (v.) tra le più recenti e raffinate indagini neuroradiologiche, che permette uno studio particolareggiato delle strutture del nevrasse; *i*) la *risonanza magnetica nucleare* (v.), il cui impiego in neurologia consente, senza l'esposizione a radiazioni ionizzanti, un accurato studio dell'encefalo e della relativa patologia (tumori, aneurismi cerebrali, etc.); *l*) la *tomografia a emissione di positroni* (v.; P.E.T.) che apre larghe prospettive nell'indagine neurologica.

Bibliografia

Adams R. D., Victor M., *Principles of Neurology*, 1977, McGraw-Hill, New York.
Balla J. B., *Pathways in Neurological Diagnosis*, 1980, Arnold, London.
De Jong R. N., *The Neurological Examination*, 1967, 3 ed., Hoeber & Harper, New York.
Heilman K. M., Watson R. T., Greer M., *Diagnosi differenziale dei sintomi neurologici*, 1978, Gaggi, Bologna.
Mayo Clinic, *Clinical Examinations in Neurology*, 1972, 2 ed., Saunders, Philadelphia.

RUSSELL DE JONG *

NEUROMA: v. NERVO; NERVOSO TESSUTO; per il neuroma da amputazione v. NERVO.

NEUROMIELITE OTTICA

Sin.: malattia di Devic. - F. *neuromyélite optique*. - I. *ophthalmoneuromyelitis*; *neuroptic myelitis*; *neuromyelitis optica*. - T. *Ophthalmoneuromyelitis*. - S. *neuromielitis óptica*.

Riconosciuta come entità clinica da Devic nel 1894, la neuromielite ottica è a tutt'oggi da considerarsi una sin-

Digitized by Google

drome in quanto non è ancora stabilito se debba ritenersi una malattia autonoma oppure una varietà di encefalomielite disseminata o di sclerosi a placche.

Ciò che la caratterizza clinicamente è l'associazione di una parziale o completa cecità, spesso bilaterale e a insorgenza acuta, con una paraplegia più o meno grave da mielopatia trasversa che spesso non presenta i caratteri anatomopatologici del processo flogistico.

Il *quadro anatomopatologico* è caratterizzato da una massiva demielinizzazione che interessa i nervi ottici, fino al chiasma, e il midollo spinale.

Microscopicamente si possono apprezzare vari tipi di lesioni, non solo in casi diversi ma talora anche nello stesso caso, in rapporto, probabilmente, a una diversa patogenesi della malattia o al fatto che l'esame necroscopico è stato eseguito in stadi diversi della stessa.

Cinque tipi di lesioni sono stati descritti. 1) Placche di demielinizzazione, come nella sclerosi a placche, associate a scarsi segni di fenomeni infiammatori, con linfocitosi, e assenza di segni di necrosi. 2) Zone di demielinizzazione perivascolari, come nelle forme di demielinizzazione postinfettive con reazione antigene-anticorpo, associate a processi infiammatori. 3) Zone di demielinizzazione associate a processi infiammatori non a sede perivascolare, come nelle encefalomieliti disseminate postvacciniche. 4) Demielinizzazione diffusa più o meno confluente con fenomeni di gliosi reattiva, come nella malattia di Schilder. 5) Necrosi con fenomeni di infiammazione ed emorragie ad esito in formazioni cavitarie.

In mancanza di un preciso inquadramento nosografico perché sconosciuta è la causa di questa malattia (se debba considerarsi isolata entità patologica) e in considerazione dei diversi quadri anatomopatologici descritti nella letteratura, anche la *patogenesi* della n. o. è tuttora ipotetica. Stransbury (1949) prospetta come possibili cause: agenti infettivi (inclusi virus o altri microrganismi), fattori tossici, alterazioni enzimatiche (da enzimi lipolitici), fattori vascolari (ostruzioni vasali), fattori allergici (da reazioni antigene-anticorpo). La patogenesi allergica è forse la più probabile.

Per quanto riguarda i *caratteri clinici*, la malattia inizia, tipicamente, con sensazione di freddo, mal di gola o malessere generale, seguiti da un'improvvisa e grave riduzione dell'acutezza visiva in un occhio. A volte la perdita della visione è preceduta da dolore intra- e perioculare. Dopo poche ore o giorni, o, in rari casi, dopo 1 o 2 settimane, si ha un'analoga rapida e progressiva diminuzione della vista nell'occhio controlaterale fino a una cecità parziale o completa. La rapidità della perdita visiva è un importante segno diagnostico differenziale riguardo ai tumori cerebrali. La nevrite ottica bilaterale (l'interessamento unilaterale è raro) può precedere o seguire la mielite di mesi o anni. Generalmente (60% dei casi) la nevrite precede la mielite e quest'ultima tende ad apparire dopo 5-6 giorni dall'insorgenza della sintomatologia oculare.

La nevrite ottica è una nevrite acuta e profonda, che provoca, di regola, una cecità completa con pupille midriatiche non reagenti; si possono però avere anche alterazioni campimetriche più o meno estese e irregolari (scotoma centrale, restringimento concentrico, emianopsie di vario tipo, etc.). Si manifesta con un lieve edema papillare che solo in rari casi diventa marcato, con congestione venosa, essudati ed emorragie. Spesso, nelle fasi precoci, si possono non avere alterazioni della papilla ottica, mentre in tutti i casi si ha un'evoluzione verso l'atrofia ottica (v. OTTICO NERVO).

Il quadro clinico della lesione midollare è quello della mielite trasversa (v. MIELITI). Il suo inizio può essere, come per i sintomi nevritici, improvviso, a tipo di *ictus*, oppure può essere anche progressivo e caratterizzato da prodromi come: astenia, parestesie e dolori al dorso e agli arti.

Nelle forme ad andamento ascendente, o che interessano primitivamente il midollo cervicale, può instaurarsi una tetraplegia. Il comportamento dei riflessi è vario in relazione allo stato di tonicità della muscolatura a seconda che prevalgano le lesioni della sostanza bianca o di quella grigia.

Costanti sono i disturbi degli sfinteri, consistenti soprattutto in fenomeni di automatismo.

Naturalmente, in rapporto all'estensione e alla gravità della compromissione nervosa, possono aversi anche disturbi trofici, come escare ed edemi agli arti inferiori.

Sono stati descritti casi che presentavano associati alla sintomatologia classica, segni di interessamento encefalico: cefalea, vomito, epilessia jacksoniana, afasia, atassia, tremori, disturbi psicorganici (da stati confusionali a episodi deliranti). Le paralisi dei muscoli oculari e dei movimenti coniugati sono rare; il nistagmo è eccezionale.

Il liquor presenta in genere un aumento delle proteine e dei linfociti. Le γ-globuline risultano aumentate.

Recentemente, in Giappone, sono stati descritti casi di n. o. preceduti da febbre e sintomi gastrointestinali. Il decorso dell'affezione varia da qualche giorno a qualche mese. In ca. il 50% dei casi si ha una remissione della sintomatologia oculare dopo un intervallo di giorni o settimane e il recupero visivo finale può essere sorprendente nonostante la presenza di un'atrofia papillare. Le recidive non sono eccezionali. Significato prognostico sfavorevole hanno soprattutto i casi che presentano il quadro della paraplegia o della tetraplegia, o quelli che si accompagnano a lesioni bulbari.

La prognosi è sempre riservata: il 20% dei pazienti muore nella fase acuta della malattia; il 30% nei mesi successivi; il restante 50% sopravvive con esiti più o meno gravi.

Secondo Scott (1952) i casi di n. o. si possono dividere nei due gruppi seguenti.

1) Quelli con nevrite ottica bilaterale, preceduta o seguita da tetraplegia, paraplegia o monoplegia e altri segni evidenti di mielite, nei quali la mortalità è del 50%.

2) Quelli con nevrite ottica bilaterale nei quali i segni di mielite, benché presenti, sono meno evidenti e l'interessamento delle vie motrici è minimo. In questi casi la mortalità sembra essere molto bassa e la prognosi, per quanto riguarda il recupero visivo, è eccellente (n. o. abortiva di Walsh).

La terapia, in mancanza di un fattore causale accertato, sarà prevalentemente sintomatica e di tipo assistenziale onde prevenire infezioni secondarie e decubiti.

Come nelle altre forme di demielinizzazione del sistema nervoso centrale, nelle *poussées* acute è consigliabile l'uso dei cortisonici e di ACTH.

Bibliografia

Cloys D. E., Netsky M. G., *Neuromyelitis Optica*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, IX, 1970, North-Holland, Amsterdam, p. 426.
Devic M., *Myélite aiguë dorso-lombaire avec névrite optique*, in Congr. Fr. Méd., 1894.
Duke-Elder S., *System of Ophthalmology*, XII, 1971, Kimpton, London.
Scott G. I., *Am. J. Ophthalmol.*, 1952, 35, 755.
Stansbury F. C., *Arch. Ophthalmol.*, 1949, 42.
Walsh F. B., Hoyt W. F., *Clinical Neuro-Ophthalmology*, 1969, Williams & Wilkins, Baltimore.

ARMANDO BINI E PAOLA PIVETTI PEZZI

Digitized by Google

NEUROMUSCOLARE GIUNZIONE

F. *jonction neuro-musculaire.* - I. *neuromuscular junction.* - T. *neuromuskuläre Verbindung.*

SOMMARIO

Generalità

La giunzione neuromuscolare è propriamente una sinapsi chimica, ovvero una struttura specializzata per la trasmissione di impulsi bioelettrici da una cellula eccitabile a un'altra tramite la liberazione di una specifica sostanza chimica chiamata, in generale, neurotrasmettitore (v. MEDIATORI CHIMICI; SINAPSI).

Cartesio ipotizzava che i nervi agissero sui muscoli come cordicelle tirate dal cervello; ancora dopo le scoperte di Galvani sull'attività elettrica dei tessuti eccitabili, nervo e muscolo erano concepiti come un'unica struttura, e proprio tale concezione impediva a C. Bernard di interpretare correttamente i suoi brillanti esperimenti sugli effetti del curaro; il veleno, pur bloccando la trasmissione neuromuscolare, lasciava inalterate le proprietà funzionali sia del nervo che del muscolo quando queste venivano studiate separatamente. Il grande scienziato non trovò tuttavia altra spiegazione che un'azione su qualche regione periferica del

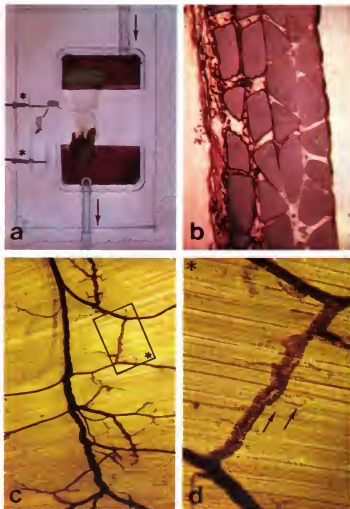



Fig. 1. Preparato neuromuscolare del muscolo cutaneo pettorale di rana. *a*) Il preparato è montato nella cameretta di plexiglas che ne permette l'osservazione sotto il microscopio per poter posizionare l'elettrodo di registrazione in prossimità delle giunzioni, ed eseguire prelievi mirati per lo studio morfologico. Il muscolo è fissato al fondo di cera della cameretta con degli spillini attraverso la cute pettorale (sua inserzione craniale) e il muscolo retto addominale (inserzione caudale). Il nervo penetra nel muscolo dal suo margine laterale (a sinistra), dopo aver attraversato due vaschette, isolate con vaselina, contenenti gli elettrodi (*) per la stimolazione del nervo stesso. Il preparato può essere perfuso con varie soluzioni attraverso i tubicini indicati dalle frecce. *b*) Sezione semifine trasversale del muscolo colorato con blu di metilene-tionina. Il muscolo è molto sottile, formato da 4 strati di fibre e coperto da un sottile epitelio sulla faccia ventrale (a destra). *c* e *d*) Il preparato come appare sotto lo stereomicroscopio per dissezione, fissato e colorato con ac. osmico per aumentare il contrasto dell'immagine. In *d*, a maggiore ingrandimento, il particolare delimitato dal rettangolo in *c*. Si osservi come il nervo si ramifica nel muscolo senza perdere la guaina mielinica fino ai rami terminali. La porzione terminale amielinica non è visibile senza colorazioni particolari (cfr. fig. 2). Il particolare in *d* evidenzia una regione dove molti assoni perdono la guaina mielinica (*frecce*). Regioni come questa, presumibilmente ricca di giunzioni, vengono scelte per la registrazione elettrofisiologica e lo studio morfologico (*a*: 1,5 ×; *b*: 350 ×; *c*: 30 ×; *d*: 150 ×). (*Originale B. Ceccarelli e W. P. Hurlbut*).

Digitized by Google

Fig. 2. *a*) Basso ingrandimento di muscolo *extensor digitorum longus* (EDL) di ratto (80 ×). La reazione di impregnazione argentica evidenzia gli assoni, mentre la colorazione con bromo indossile evidenzia in blu l'area sinaptica. *b*) A maggior ingrandimento (1000 ×) si osserva una singola giunzione ed è ben visibile il punto in cui l'assone perde la guaina mielinica (*freccia*). Si noti la tipica forma ellissoidale della g. n. di mammifero. (*Originali A. Gorio*).

nervo, sebbene i suoi esperimenti fossero proprio una brillante prova sperimentale dell'esistenza di una formazione specializzata per la trasmissione, interposta tra nervo e muscolo e sensibile all'azione del veleno. L'esistenza di tale formazione fu prospettata solo alla fine del secolo scorso a seguito dei primi studi di morfologia microscopica e con gli studi sulle proprietà di alcuni farmaci, quali la nicotina, l'acetilcolina, gli alcaloidi curarici e gli anticolinesterasici.

Negli anni '30 si affermò pienamente la teoria umorale della trasmissione di impulsi tra cellule nervose, e fu anche definitivamente chiarito come la trasmissione neuromuscolare avvenisse tramite una sinapsi chimica, che utilizza l'acetilcolina (ACh) come neurotrasmettitore (v. ACETILCOLINA).

La g. n. è costituita dalla terminazione del motoneurone e da una struttura specializzata di membrana della fibra muscolare, detta placca motrice. Il corpo cellulare del motoneurone risiede nelle colonne anteriori del midollo spinale e il suo assone raggiunge, senza far sinapsi intermedie, il muscolo scheletrico, dove arborizza per portare le sue terminazioni a contatto di un certo numero di fibre dello stesso muscolo. L'insieme delle terminazioni derivanti da uno stesso motoneurone sulle fibre muscolari scheletriche costituisce l'unità motoria (v. MOTORIO SISTEMA).

Struttura e ultrastruttura

Le fibre nervose entrano nella matrice connettivale del muscolo come assoni mielinizzati e solo i rami terminali perdono la guaina mielinica a poca distanza dal contatto sinaptico (fig. 1). La giunzione è costituita da un rigonfiamento terminale dell'assone, di forma diversa nelle varie specie animali, alloggiato in una nicchia, o solco, della fibra muscolare (figg. 2 e 3). La terminazione ner-

Digitized by Google

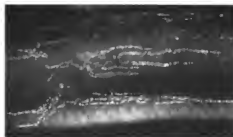



Fig. 3. G. n. di rana (fibre isolate di muscolo cutaneo pettorale) trattate con una tecnica di immunofluorescenza che evidenzia una proteina specifica delle terminazioni nervose (sinaptina I purificata da Greengard e De Camilli). Si osservi la complessa arborizzazione terminale di due assoni. Il prevalente orientamento dei rami terminali è longitudinale rispetto alle due fibre muscolari evidenti in questa micrografia. (270 ×). (*Originale B. Ceccarelli e F. Valtorta*).

vosa contiene, oltre ai normali componenti dell'assoplasma, quali mitocondri, microtubuli e microfilamenti, un ricco corredo di vescicole sferiche di ca. 500 Å di diametro, contenenti ACh (figg. 4, 5 e 6, *a*). L'assolemma, nella zona sinaptica (membrana presinaptica), presenta specializzazioni costituite da ispessimenti localizzati, in corrispondenza dei quali, sulla faccia interna dell'assolemma, è osservabile del materiale filamentoso elettrondenso. Tali strutture sono dette *zone attive*, e nei loro pressi le vescicole appaiono più concentrate (figg. 5 e 6, *a*). Le tecniche ultramicroscopiche che permettono di visualizzare le membrane cellulari (criofrattura e replicazione metallica delle superfici di frattura) mostrano, in corrispondenza delle zone attive, raggruppamenti di proteine di membrana, che, nelle repliche, appaiono come grosse particelle, sistemate in modo più o meno organizzato nelle varie specie (figg. 5 e 6, *b*). È stato recentemente dimostrato che la fusione delle vescicole sinaptiche per liberare trasmettitore avviene in corrispondenza di tali zone attive (figg. 5 e 7, *a*).

Varie ipotesi sono state proposte per spiegare il ruolo di tali particelle nel definire il sito di fusione delle vescicole sinaptiche; tuttavia il loro preciso ruolo non è stato ancora chiarito.

Tra la terminazione nervosa e la membrana postsinaptica è interposto uno spazio extracellulare, detto *chiave sinaptica*, che ha una ampiezza di ca. 100 nm, e nel quale la membrana basale della fibra muscolare mostra una struttura particolarmente elaborata. Si ritiene che ai mucopolisaccaridi che costituiscono tale membrana sia in gran parte legata l'acetilcolinesterasi, enzima deputato alla rapida degradazione dell'ACh liberata nella chiave sinaptica (v. COLINESTERASI).

La membrana postsinaptica presenta complesse invaginazioni (figg. 4 e 6) ed è ricca di complessi proteici che costituiscono i recettori per l'ACh e i canali ionici ad essi collegati. I recettori sono distribuiti sulla membrana postsinaptica in modo piuttosto irregolare: tuttavia alcuni dati suggeriscono che essi siano particolarmente concentrati sulle imboccature delle invaginazioni di membrana, che sono allineate in corrispondenza delle zone attive dell'assolemma; pertanto i recettori per l'ACh si troverebbero maggiormente concentrati sulla membrana postsinaptica, in regioni direttamente opposte alle regioni della membrana presinaptica dalle quali viene liberato il neurotrasmettitore (fig. 5).

Meccanismo della trasmissione

Quando il potenziale d'azione invade la terminazione nervosa, l'ACh viene liberata nella chiave sinaptica e interagisce con il recettore provocando l'apertura di canali ionici nella membrana postsinaptica. Il recettore della placca è classificato come recettore colinergico nicotinico N_2 e presenta delle differenze farmacologiche rispetto a quello colinergico gangliare, classificato come N_1. I canali ionici aperti dall'ACh provocano una depolarizzazione della placca: tale depolarizzazione scatena il potenziale di azione della fibra muscolare, cui consegue la contrazione (v. MUSCOLO, *fisiologia*). L'ACh viene poi rapidamente idrolizzata dall'acetilcolinesterasi.

La terminazione nervosa libera ACh in due forme differenti: a riposo, ca. il 95% dell'ACh lascia la terminazione per semplice diffusione molecolare attraverso la membrana presinaptica; questo processo non produce alcun effetto rilevabile elettrofisiologicamente a livello

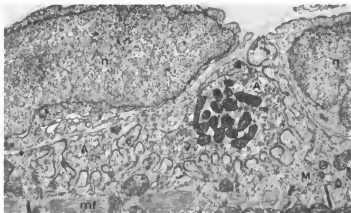



Fig. 4. Micrografia elettronica di una sezione sottile di una g. n. di mammifero (diaframma di topo): questa sezione ha evidenziato due porzioni contigue di una terminazione (A); l'assoplasma è ricco di mitocondri (m) e vescicole (v). La terminazione è coperta da cellule di Schwann, di cui sono particolarmente evidenti i voluminosi nuclei (n). Si osservi la complessa architettura della placca, con le numerose profonde invaginazioni della membrana muscolare postsinaptica. Nella fibra muscolare (M) si possono notare alcune miofibrille (mf) (12.000 ×). (*Originale B. Ceccarelli e A. Gorio*).

Digitized by Google

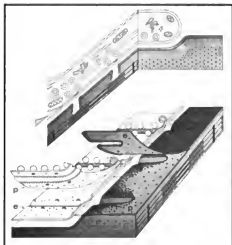



Fig. 5. Schema che illustra le caratteristiche strutturali della g. n. di rana come appare nelle sezioni sottili, e in seguito a trattamenti per l'evidenziazione delle membrane cellulari (criofrattura e successiva replicazione metallica delle superfici). La sezione sottile (*in alto*) evidenzia, nella terminazione, vescicole, mitocondri e strutture filamentose del citoscheletro; la zona attiva appare come un addensamento localizzato della membrana presinaptica con materiale filamentoso sulla sua faccia interna. Invaginazioni della membrana muscolare postsinaptica sono giustapposte alle zone attive. A sinistra è indicata la lama del microtomo (l) che nei preparati criofratturati (*schema inferiore*), passando nello strato idrofobico interno apre le membrane biologiche in due foglietti complementari. Nella replica del preparato criofratturato la superficie di frattura della membrana più vicina al citoplasma viene detta faccia p (protoplasmatica); l'altra faccia viene detta e (estracellulare); la faccia p della terminazione mostra raggruppamenti ordinati di particelle (presumibilmente proteine di membrana) in corrispondenza delle zone attive; le immagini di fusione delle vescicole che si osservano nei preparati stimolati appaiono in genere associate a queste strutture. La faccia p della membrana postsinaptica (della fibra muscolare) mostra anch'essa numerose particelle, e queste si presentano particolarmente addensate in corrispondenza dell'imboccatura delle invaginazioni di membrana; esse corrispondono presumibilmente al recettore per l'acetilcolina. (*Originale R. Fesce, C. Haimann e B. Ceccarelli*).

Fig. 6. Micrografie elettroniche di particolari di g. n. di rana. *a*) Micrografia di sezione sottile: si notino la ricca popolazione di vescicole, gli ispessimenti di membrana (zone attive) (*) e le invaginazioni postsinaptiche giustapposte a tali strutture. Sono inoltre evidenti: la membrana basale nella chiave sinaptica (c. s.), e un processo della cellula di Schwann (Sc) (55.000 ×). *b*) Micrografia di replica metallica di un particolare analogo: si osserva la faccia p della membrana presinaptica (p), con la sistemazione ordinata di particelle, in doppie file parallele (zone attive). È evidente la corrispondenza di queste strutture con gli ispessimenti di membrana. Aoche in questa micrografia si osservano le invaginazioni postsinaptiche e il processo della cellula di Schwann. (55.000 ×). (*Originale B. Ceccarelli e R. Fesce*).

postsinaptico (liberazione non quantale); una minor quantità di ACh (ca. il 5%) viene invece secreta dalla terminazione spontaneamente in «pacchetti» multimolecolari di ca. 10^4 molecole; tale secrezione spontanea quantale, pur rendendo conto di una piccola frazione dell'ACh liberata in condizioni basali, produce depolarizzazioni postsinaptiche facilmente registrabili, di ampiezza più o meno costante (0,5-1 mV) e con frequenza variabile (0,2-4 al sec) e casuale. Queste depolarizzazioni vengono chiamate potenziali di placca miniaturizzati (fig. 8, *a*). Il significato della liberazione non quantale non è chiaro, benché essa renda conto della quota maggioritaria dell'ACh liberata a riposo. Questa quota potrebbe avere funzioni trofiche, ma appare comunque non rilevante al fine della trasmissione dell'impulso nervoso.

Il valore di 10^4 corrisponde al numero di molecole di ACh che possono essere contenute nel volume medio di una vescicola sinaptica, e ciò suggerisce che ognuno di tali pacchetti o quanti di ACh sia immagazzinato nella terminazione all'interno di una vescicola sinaptica. Il potenziale di placca miniaturizzato è l'evento bioelettrico elementare, registrabile postsinapticamente, conseguente all'interazione del pacchetto di ACh liberato nella chiave sinaptica con il recettore colinergico. La liberazione (esocitosi) avviene attraverso un rapido processo di fusione della membrana della vescicola con quella della terminazione. Tale fusione stabilisce una transitoria e reversibile continuità tra il compartimento interno della vescicola e la chiave sinaptica.

La stimolazione elettrica del nervo provoca un'ampia depolarizzazione postsinaptica (potenziale di placca) non risolvibile singolarmente in condizioni standard di registrazione intracellulare per la sovrapposizione del potenziale d'azione della fibra muscolare da esso generata e per la successiva contrazione della stessa fibra (fig. 9, *a*). Il potenziale di placca è un evento sinaptico Ca^{2+}– dipendente. Ciò significa non solo che per la sua genesi è necessaria la presenza di una sufficiente concentrazione

Digitized by Google

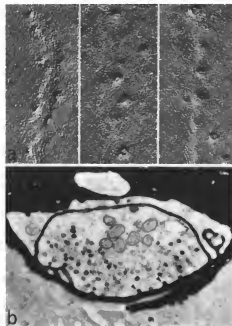



Fig. 7. *a*) Particolari di repliche metalliche che mostrano zone attive di terminazioni stimolate in vari modi. Si osservano numerose fossette corrispondenti ai punti di attacco delle sottostanti vescicole con la membrana presinaptica (immagini di fusione) prevalentemente associate alle zone attive (50.000 ×). *b*) Sezione sottile di una g. n. stimolata con soluzioni arricchite di potassio mentre nel bagno era presente l'enzima perossidasi. La perossidasi non diffonde attraverso le membrane cellulari e il suo prodotto di reazione marca gli spazi extracellulari. Molte vescicole sinaptiche appaiono tuttavia marcate, e ciò indica che si sono fuse con l'assolemma e si sono riformate dopo che il loro contenuto si è mescolato al liquido extracellulare. Si osservano alcune immagini di vescicole fuse con l'assolemma (*frecce*). (21.000 ×). (*Originali B. Ceccarelli e F. Grohovaz*).

extracellulare di ioni Ca^{2+}, ma anche che la sua ampiezza si riduce progressivamente con la riduzione del Ca^{2+} extracellulare. Pertanto, se la concentrazione del Ca^{2+} viene sperimentalmente ridotta, è possibile evocare dei potenziali di placca subliminari, cioè di ampiezza non più sufficiente a scatenare il potenziale d'azione della fibra muscolare, e quindi risolvibili singolarmente (fig. 8, *a*). In tali condizioni l'analisi statistica delle ampiezze dei potenziali di placca evocati elettricamente mostra come anch'essi siano di natura quantale: quindi le loro ampiezze non sono casuali, ma in ogni terminazione esse risultano sempre multiple delle ampiezze medie dei potenziali di placca miniaturizzati (fig. 8). Ciò significa che i potenziali di placca sono prodotti dalla liberazione sincrona di un numero definito di pacchetti unitari di ACh. A queste informazioni, che si devono principalmente agli studi elettrofisiologici di Del Castillo e Katz, negli anni '50, si sono aggiunte, negli ultimi anni, evidenze sperimentali sempre più circostanziate sulla coincidenza del potenziale di placca miniaturizzato con il contenuto di una vescicola sinaptica (quanto di neurotrasmettitore). In particolare, un notevole contributo alla chiarificazione del problema è venuto dallo studio delle membrane presinaptiche con la citata tecnica di criofrattura e replicazione metallica, che mostra direttamente sull'assolemma le immagini della fusione delle vescicole sinaptiche (fig. 7, *a*): tali immagini si correlano bene, dal punto di vista sia temporale che quantitativo, con i quanti di ACh registrabili elettrofisiologicamente durante attiva secrezione indotta sperimentalmente. Una rassegna dei dati più significativi della letteratura a sostegno dell'ipotesi vescicolare della liberazione quantale di neurotrasmettitore si può trovare in una recente monografia di Ceccarelli e Hurlbut (1980).

L'insieme dei dati ottenuti con approcci biochimici, elettrofisiologici e morfologici sembra suggerire che la maggior parte dell'ACh presente nella terminazione sia sintetizzata libera nel citoplasma e che la membrana delle vescicole sia dotata di un sistema di trasporto ad alta affinità, in grado di concentrarla all'interno delle stesse. Le vescicole ripiene di ACh si fondono con l'assolemma liberando ACh nella chiave sinaptica. Ciò avviene sia, occasionalmente, a riposo (potenziale miniaturizzato), sia in seguito all'arrivo del potenziale d'azione del nervo sulla terminazione. Affinché molte vescicole si fondano contemporaneamente, liberando una quantità di ACh suffi-

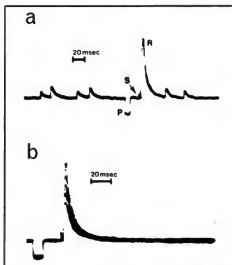



Fig. 8. Registrazioni elettrofisiologiche dell'attività nella regione di placca: il microelettrodo, inserito nella miocellula in prossimità della giunzione (cfr. fig. 9, *b*), registra depolarizzazioni rapide (potenziali di placca). Entrambi i tracciati sono stati ottenuti da preparazioni mantenute in basse concentrazioni di Ca^{+}, per ridurre l'ampiezza dei potenziali di placca evocati (epp) ed evitare la contrazione del muscolo. *a*) Mostra diversi potenziali di placca miniaturizzati (spontanei) e un potenziale di placca evocato (R). P indica un impulso di calibrazione di 1 mV per 10 msec; S indica l'artefatto dello stimolo che precede l'epp. *b*) Registrazioni sovrapposte di cinque diversi epp nella stessa cellula. Si osservi come, in queste condizioni, i potenziali evocati abbiano caratteristiche quantali, poiché assumono solo valori discreti multipli di un'unità costante di ampiezza analoga all'ampiezza media dei potenziali miniaturizzati in *a*. (*Originale B. Ceccarelli*).

Digitized by Google

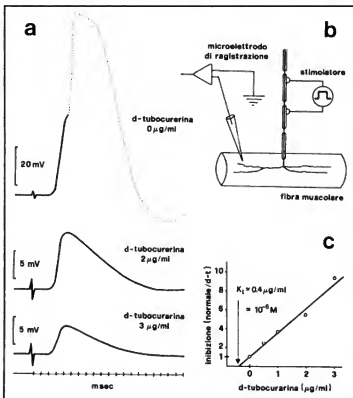
ciente a scatenare il potenziale d'azione del muscolo, è necessaria la presenza di Ca^{2+} extracellulare, che entra massivamente nella terminazione, seguendo il suo gradiente elettrochimico, in seguito all'apertura di specifici canali di membrana per il Ca^{2+}. L'apertura di questi canali è voltaggio-dipendente ed è determinata dalla depolarizzazione presinaptica prodotta dall'arrivo del potenziale d'azione del nervo nel terminale.

Diverse ipotesi sono state avanzate sul ruolo del Ca^{2+} e delle proteine di membrana della zona attiva nel processo di esocitosi dei quanti di ACh. Il calcio potrebbe favorire la fusione di vescicole modificando lo stato fisico dei lipidi di membrana, ovvero catalizzando la reazione di riconoscimeoto tra siti già presenti sia sulle vescicole che sull'assolemma; ancora, potrebbe catalizzare la contrazione di microfilamenti di tipo actomiosinico presenti sulla superficie ioterna della membrana presinaptica, contrazione che porterebbe le vescicole a contatto dell'assolemma. Le proteine della zona attiva potrebbero rappresentare lo ionoforo del calcio, ovvero il sito di riconoscimento sull'assolemma per la vescicola, ovvero l'inserzione assolemmatica di microfibrille del citoscheletro. Una volta fusa con l'assolemma, la membrana della vescicola verrebbe recuperata nel citoplasma prima che i suoi elementi costitutivi si disperdano nell'assolemma, oppure grazie a uo sistema di recupero di porzioni specifiche di membrana. I dati con i traccianti extracellulari suggeriscono che la vescicola, dopo la fusione, venga interiorizzata e recuperata come tale per essere riutilizzata per cicli secretivi successivi (fig. 7, *b*). Il sistema di recupero della membrana vescicolare appare comunque saturabile, dato che con metodi di stimolazione particolarmente intensi è possibile ottenere una deplezione, parziale o totale, delle vescicole sinaptiche: in tal caso si riscontra un corrispondente aumento della superficie assolemmatica.

L'ACh liberata nella chiave sinaptica si lega al recettore, un complesso proteico costituito da due subunità principali: il recettore propriamente detto e lo ionoforo. L'attivazione della subunità recettoriale comporta l'apertura del canale ionico a essa legato, e ciò provoca un aumento della permeabilità della membrana postsinaptica ai cationi monovalenti. La corrente che ne consegue determina una depolarizzazione della membrana postsinaptica della placca, che, in condizioni normali, raggiunge la soglia per l'apertura dei canali ionici posti sull'intera superficie della membrana della fibra muscolare. Questi ultimi sono responsabili della propagazione del potenziale d'azione. L'eccitazione quasi sincrona dell'intera membrana della fibra determina gli eventi che conducono all'aumento della concentrazione di Ca^{2+} libero nella miofibra e la conseguente contrazione.

Il potenziale di placca ha un decorso temporale dell'ordine di pochi msec, poiché l'ACh liberata nella chiave

Fig. 9. *a*) Effetto di due diverse dosi di d-tubocurarina sulla trasmissione neuromuscolare. Tutti e tre i tracciati sono stati ottenuti con registrazione iotracellulare secondo lo schema in *b*. Il primo tracciato, partendo dall'alto, evidenzia la serie di eventi biofisici che si registrano in seguito a un singolo stimolo elettrico applicato al nervo in assenza di curari. L'ampiezza del potenziale di placca (epp) è tale da superare ampiamente il valore soglia di depolarizzazione necessario per generare l'ampio potenziale d'azione della fibra muscolare (linea punteggiata), il quale si propaga all'iotera fibra muscolare e porta alla contrazione. Dopo somministrazione di d-tubocurarina l'epp è chiaramente evocato dalla stimolazione del nervo, ma la variazione locale di voltaggio, di ampiezza ridotta, non è più in grado di generare il potenziale d'azione del muscolo. A dosi ancora superiori, l'epp virtualmente non è più evidenziabile poiché tutti i recettori per l'ACh sono bloccati da d-tubocurarina e nessuna variazione di conduttanza ionica può avvenire. La variazione di potenziale che nei tracciati precede l'epp è l'artefatto di stimolo. *c*) Relazione tra inibizione dell'epp (espressa come rapporto tra ampiezza dell'epp normale ed epp io d-tubocurarina) e concentrazione di d-tubocurarina. È evidente la linearità della relazione dose-effetto. L'estrapolazione della retta a 0 indica una K-inibizione di ca. 10^{-6} *M*. La linearità depone anche a favore di uno scarso effetto presinaptico della d-tubocurarina. (*Originale B. Ceccarelli e R. Fesce*).

Digitized by Google

sinaptica viene rapidamente idrolizzata dall'acetilcolinesterasi, e di conseguenza l'attivazione del recettore è molto breve. Ciò è finalisticamente importante poiché permette al recettore una rapida riattivazione per una successiva trasduzione. Pertanto stimoli e contrazioni muscolari possono succedersi molto rapidamente. Nonostante i numerosi processi coinvolti, il ritardo sinaptico, ovvero il tempo che intercorre tra l'arrivo del potenziale d'azione del nervo alla terminazione e l'insorgenza del potenziale di placca è molto breve, inferiore al msec. È presumibile che una gran parte di questo tempo sia impiegata per l'ingresso degli ioni Ca^{2+} nella terminazione e per le interazioni di membrana nel processo di fusione delle vescicole.

Fisiopatologia

La g. n. è una sinapsi ad alto fattore di sicurezza. Infatti la quantità di neurotrasmettitore liberata per ogni impulso nervoso è molto superiore al minimo necessario per portare a soglia la placca motrice e provocare la contrazione della fibra muscolare. Tuttavia diversi fattori possono interferire con la quantità di neurotrasmettitore secreta per ogni impulso o con la risposta della fibra muscolare all'ACh fino a compromettere l'efficienza della trasmissione.

Nel periodo che segue alla depolarizzazione della membrana della terminazione nervosa è possibile rilevare un complesso fenomeno di facilitazione nella secrezione di ACh. Di tale fenomeno sono state identificate varie componenti definite come *facilitazione*, *augmentation* e *potenziamento postetanico*, a seconda del loro decorso temporale. La più importante componente di questo complesso fenomeno è sicuramente il potenziamento postetanico, che consiste in una facilitazione della secrezione di ACh che si protrae per diversi secondi dopo un singolo stimolo, cosicché nel corso di un tetano ogni stimolo aggiunge il suo effetto di potenziamento a quello degli stimoli precedenti.

Durante un tetano è quindi possibile ottenere la trasmissione di impulsi anche in condizioni di seria compromissione della funzione sinaptica, tale da non permettere la trasmissione di un singolo impulso. Una chiara spiegazione di questo fenomeno non è oggi interamente proponibile; tuttavia alcune sue componenti potrebbero essere ricercate, sia nell'aumento del Ca^{2+} nell'assoplasma, sia in un maggior numero di vescicole mobilizzate in prossimità della membrana presinaptica e quindi in posizione statisticamente più favorevole per una pronta secrezione di ACh. Bisogna ancora ricordare che tale processo non è peculiare della g. n., ma si verifica nelle sinapsi in generale. Ad es., a livello del S.N.C., proprio questo fenomeno rende conto del reclutamento progressivo di un grandissimo numero di neuroni encefalici da parte di un focolaio epilettogeno che scarica ad alta frequenza.

È importante non confondere il potenziamento postetanico con il tetano del muscolo, ovvero lo sviluppo di una forza di contrazione progressivamente crescente da parte del muscolo stimolato ad alta frequenza, la cui genesi è proprietà specifica della miocellula.

Nel corso di una stimolazione tetanica, la quantità di neurotrasmettitore secreta, dopo l'iniziale incremento dovuto al potenziamento, declina gradualmente. Questo è dovuto al progressivo impoverimento dell'insieme di quanti immagazzinati nella terminazione e presumibilmente a una parziale deplezione di vescicole sinaptiche. Tale fenomeno è facilmente reversibile dopo l'interruzione del tetano ed è clinicamente evidenziabile in situazioni di grave compromissione della trasmissione neuromuscolare quali la miastenia grave: infatti i pazienti non possono mantenere contrazioni prolungate di muscoli che pure possono muovere agevolmente in modo saltuario.

Anche alterazioni della risposta delle fibre muscolari all'ACh possono essere responsabili di disturbi della trasmissione neuromuscolare. La funzionalità del recettore per l'ACh può essere alterata in varie situazioni. La denervazione di una fibra muscolare conduce alla disorganizzazione della distribuzione del recettore, che non è più confinato alla regione della placca e mostra una maggiore reattività all'ACh (supersensitività); ciò può condurre a fibrillazioni spontanee, specie nel momento della reinnervazione.

Il recettore può, d'altra parte, andare incontro all'opposto fenomeno di desensibilizzazione, quando viene esposto a elevate concentrazioni di ACh o di altri agonisti colinergici per periodi prolungati; questo fenomeno rende conto della paralisi flaccida che consegue alla somministrazione di dosi eccessive di anticolinesterasici, farmaci che, inibendo l'idrolisi dell'ACh, ne permettono una prolungata persistenza nella chiave sinaptica. Il recettore della placca può infine essere alterato in situazioni patologiche quali la miastenia grave (v. MIASTENIA).

La miastenia grave è una sindrome caratterizzata da debolezza e affaticabilità muscolare scheletrica. Il decorso è cronico, progressivo, segnato da ricorrenti esacerbazioni e remissioni della sintomatologia.

La sindrome assomiglia per molti aspetti all'avvelenamento da curaro e ciò suggerì a Jolly, già alla fine del secolo scorso, che la sintomatologia potesse essere attenuata dalla fisostigmina, un alcaloide che si sapeva capace di antagonizzare il curaro. In realtà, solo negli anni '30 si iniziò a sperimentare la terapia della miastenia con farmaci anticolinesterasici analoghi alla fisostigmina.

Le prime ipotesi patogenetiche sulla miastenia vennero avanzate negli anni '60 a seguito dello sviluppo delle tecniche elettrofisiologiche intracellulari. Inizialmente il difetto venne fatto risalire a un ridotto numero di molecole di ACh contenuto in ogni quanto.

Solo nell'ultimo decennio, grazie ai modelli di miastenia sperimentale ottenuti in animali immunizzati contro il recettore nicotinico, e grazie agli studi biochimici e sierologici che hanno permesso di titolare il recettore e gli anticorpi antirecettore, è stato possibile chiarire definitivamente che la miastenia è una malattia autoimmune, in cui la trasmissione neuromuscolare è compromessa per la presenza di anticorpi circolanti e cellulari contro il recettore nicotinico, che, di conseguenza, è presente in quantità ridotta nella placca motrice.

Il margine di sicurezza della trasmissione nella g. n. del paziente miastenico è perciò molto ridotto, ed è sufficiente il declino del potenziale di placca durante un tetano per renderlo subliminare in un numero sempre crescente di fibre, cosicché il paziente non può mantenere la contrazione prolungata di un muscolo.

In genere è possibile attenuare la sintomatologia miastenica aumentando la vita media dell'ACh nella chiave sinaptica, grazie alla somministrazione di farmaci anticolinesterasici (in particolare neostigmina e piridostigmina). Tale approccio terapeutico si rivela però spesso insufficiente, e per ottenere miglioramenti clinici è spesso necessario ricorrere alla terapia immunosoppressiva cortisonica, o alla plasmaferesi. Talora i pazienti traggono giovamento dalla timectomia, suggerendo che le cellule mioidi del timo possano avere un importante ruolo patogenetico nella sindrome.

Farmacologia

I vari preparati neuromuscolari rappresentano un modello semplice, facilmente accessibile, di sinapsi a pura componente colinergica. Essi possono essere mantenuti funzionanti *in vitro* per periodi relativamente lunghi. Per queste caratteristiche dei preparati non è sorprendente

Digitized by Google

che la g. n. sia stata oggetto di numerosissimi studi fisiologici e farmacologici, non solo di interesse clinico e terapeutico, ma soprattutto di ricerca di base. Ricerca, cioè, diretta a chiarire i meccanismi bioelettrici alla base del processo secretivo di neurotrasmettitore, le interazioni elementari delle membrane coinvolte e la dinamica recettoriale. Infine, utilizzando tali preparati, sono state ampiamente esplorate le varie possibilità di interferire farmacologicamente con la trasmissione neuromuscolare e colinergica in generale.

La farmacologia della g. n. è nata dagli studi sugli alcaloidi naturali; primo fra tutti la nicotina, la cui capacità di stimolare la contrazione delle fibre muscolari, anche denervate, permise a Dale di supporre l'esistenza di una «sostanza recettrice» sulla membrana muscolare, che poteva, tra l'altro, essere anche attivata da un estere della colina: l'ACh. Di qui la classificazione del recettore della placca come recettore colinergico nicotinico, distinto dal recettore colinergico attivato dalla muscarina, recettore presente nel S.N.C. e parasimpatico periferico, detto muscarinico.

Altri alcaloidi naturali noti da lungo tempo come efficaci sulla muscolatura scheletrica sono gli alcaloidi curarici, usati dagli indigeni dell'Amazzonia come veleni per la caccia, grazie alla loro proprietà di paralizzare la preda senza pregiudicarne la commestibilità. Infatti questi potenti alcaloidi non sono attivi per via orale, in quanto, per la presenza di gruppi carichi nella molecola, non sono assorbiti nel tratto gastroenterico. Di questi alcaloidi, quello di maggior interesse storico, farmacologico e clinico è la d-tubocurarina, derivata da *Chondrodendron tomentosum*. La d-tubocurarina è un antagonista competitivo reversibile dell'ACh a livello del recettore della placca. Inibisce, cioè, in maniera dose-dipendente, l'interazione ACh/recettore, e l'effetto è facilmente reversibile, sia riducendo la concentrazione del curaro, sia aumentando quella dell'ACh. L'azione della d-tubocurarina sulla placca comporta la riduzione dell'ampiezza dei potenziali di placca (fig. 9), che possono divenire subliminari in molte fibre, determinando debolezza muscolare o paralisi flaccida di interi gruppi muscolari, fino a paralisi scheletrica completa e conseguente arresto respiratorio.

Molte altre molecole (alcaloidi naturali, loro derivati semisintetici, e composti di sintesi) hanno mostrato attività curarica analoga a quella descritta per la d-tubocurarina. Tra queste ricordiamo: la metiltubocurarina, l'alcuronio, derivato semisintetico della tossiferina (alcaloide naturale estratto da *Strychnos toxifera*), e la gallamina, molecola di sintesi ottenuta da Bovet sulla base della osservazione che i composti naturali ad attività curarica presentano uno o più atomi d'azoto carichi, con una distanza ottimale tra essi (v. CURARO E SOSTANZE CURAROSIMILI).

Un'altra serie di composti sintetici ad attività curarica è stata studiata da Paton e Zaimis, che hanno confrontato l'attività bloccante sulla trasmissione gangliare e neuromuscolare di una serie di composti formati da due gruppi ammonici quaternari separati da una catena intermedia carboniosa di varia lunghezza. Tra tali composti bis-trimetilammonici, quelli con 5-6 atomi di carbonio nella catena intermedia si mostrarono più attivi sul ganglio, mentre quelli con catene di 10 atomi (di carbonio per il decametonio, di carbonio e ossigeno per la succinilcolina) producevano blocco neuromuscolare a dosaggi che comportano scarsa interferenza con la trasmissione gangliare. Proprio questa fu la più brillante differenziazione farmacologica dei due recettori nicotinici, N_1 gangliare ed N_2 neuromuscolare.

L'interazione dei composti bis-trimetilammonici con la trasmissione neuromuscolare non è sovrapponibile alla azione dei curari classici, in quanto non si tratta di un antagonismo competitivo con l'ACh, ma di una interazione parzialmente agonista con il recettore, che viene conseguentemente bloccato per desensitivizzazione da prolungata attivazione, o inattivato per la persistente depolarizzazione della regione di placca.

I curari, competitivi e non, hanno interesse terapeutico soprattutto in campo chirurgico: essi hanno reso possibile eseguire ogni tipo di intervento con respirazione artificiale e il necessario grado di miorilassamento senza necessariamente dover ricorrere a gradi profondi di anestesia.

Contrariamente alle aspettative, l'impiego dei curari nelle sindromi spastiche e convulsive non ha dato buoni risultati, per la difficoltà di ottenere un buon livello di miorilassamento evitando l'instaurarsi di paralisi flaccida.

I composti di maggior rilevanza clinica sono, fra i curari competitivi, la d-tubocurarina, la gallamina, il pancuronio ed il fazadinio. Il loro effetto è facilmente controllabile e reversibile grazie all'uso degli anticolinesterasici, quali la neostigmina. Infatti gli anticolinesterasici, aumentando la concentrazione dell'ACh nella chiave sinaptica, tendono a spostare il legame del curaro con il recettore colinergico e quindi a neutralizzarne l'effetto farmacologico. Tra i non competitivi, la succinilcolina riveste grande interesse clinico soprattutto per la sua breve durata d'azione, dovuta al rapido metabolismo da parte delle abbondanti pseudocolinesterasi plasmatiche.

L'altro grande capitolo della farmacologia della g. n. riguarda i composti che interferiscono con l'idrolisi dell'ACh: i già più volte citati anticolinesterasici. Anche questa famiglia di farmaci deriva da un alcaloide naturale: la fisostigmina (estratta da *Physostigma venenosum*), molecola dotata di complessi effetti periferici e soprattutto centrali, e che si era mostrata capace di antagonizzare l'effetto del curaro.

I derivati semisintetici e sintetici della fisostigmina, neostigmina, piridostigmina, ambenonio ed edrofonio, presentano un gruppo ammonico quaternario invece dell'amina terziaria della fisostigmina. Ciò comporta una scarsa penetrazione nel S.N.C. e, di conseguenza, una maggior maneggevolezza per l'impiego nel sistema nervoso periferico.

Gli anticolinesterasici cosiddetti reversibili si legano all'enzima deputato all'idrolisi dell'ACh, l'acetilcolinesterasi, nel suo sito anionico e impegnano il sito esterasico venendo idrolizzati in tempi molto più lunghi del substrato fisiologico. L'effetto di questi farmaci, dato il loro meccanismo d'azione, non è ovviamente confinato alla g. n.: essi agiscono anche su tutte le altre sinapsi colinergiche, e cioè a livello degli effettori parasimpatici, dei gangli orto- e parasimpatici e, nel caso della fisostigmina, delle sinapsi colinergiche del S.N.C. Di conseguenza, questi farmaci hanno rilevanza terapeutica in diversi campi della patologia (v. ANTICOLINESTERASICI FARMACI). Tuttavia, quando impiegati per i loro effetti sulla g. n. gli inevitabili effetti su altri organi e apparati devono essere tenuti presenti e valutati.

Per ciò che riguarda la g. n., l'interesse clinico principale degli anticolinesterasici è la possibilità di controllare, con il loro impiego, la sintomatologia della miastenia grave.

Un altro gruppo di composti dotati di attività anticolinesterasica, che riveste notevole interesse tossicologico, è costituito dagli organofosforici, potenti gas (o liquidi volatili) tossici, studiati dapprima come insetticidi e poi

Digitized by Google

come armi chimiche. Essi si legano all'acetilcolinesterasi inattivandola e vengono idrolizzati con una velocità tanto bassa da potersi considerare inibitori irreversibili dell'enzima. La quantità di ACh nella chiave sinaptica delle terminazioni colinergiche aumenta, pertanto, considerevolmente. A livello della g. n. questo aumento si manifesta clinicamente, in un primo momento, con fibrillazione, fascicolazione e crampi muscolari. Questa fase è seguita da paralisi flaccida della muscolatura scheletrica per desensitivizzazione recettoriale o per depolarizzazione della regione di placca.

Come si è detto, l'interesse di questi composti è principalmente tossicologico, data la relativa frequenza di intossicazioni accidentali legate al loro ampio uso come insetticidi ed anticrittogamici.

Gli organofosforici sono molto ben assorbiti per via orale, inalatoria e percutanea. L'intossicazione si manifesta con una ricca sintomatologia centrale e periferica, e può essere letale per il verificarsi di paralisi della muscolatura respiratoria. La sintomatologia può essere controllata con atropina, per quanto riguarda gli effetti centrali e vegetativi, e con ossime, in particolare la pralidossima, per quanto riguarda la g. n. La pralidossima si lega con alta affinità, grazie ad un gruppo ammonico quaternario, al sito anionico dell'enzima inattivato e riesce a rompere il legame del gruppo fosforico a livello del sito esterasico, accelerando quindi i tempi di idrolisi dell'organofosforico e la riattivazione dell'enzima.

I composti ad attività colinomimetica vanno infine citati per la loro azione sulla placca; il loro interesse è comunque puramente storico e sperimentale: tra gli alcaloidi naturali in grado di attivare il recettore della placca ricordiamo la nicotina; tra i composti di sintesi (esteri della colina) il carbacolo, utile strumento sperimentale per verificare la sensibilità recettoriale in quanto non è attaccato dalle colinesterasi.

È opportuno infine ricordare che molte tossine, batteriche e animali, hanno azioni altamente specifiche sulla placca neuromuscolare: perciò esse si sono anche rivelate utili strumenti per lo studio dei processi coinvolti nella trasmissione sinaptica.

Tra queste, in particolare: la α-bungarotossina, contenuta nel veleno di *Bungarus multicinctus*, un serpente dell'estremo oriente; la α-latrotossina, presente nel veleno di vedova nera (*Latrodectus*), un ragno presente anche nell'Italia centrale; la tossina botulinica, prodotta da *Clostridium botulinum*.

La α-bungarotossina è un polipeptide che si lega specificamente e irreversibilmente al recettore nicotinico della placca, inattivandolo. Questa tossina, e altre analoghe isolate dal veleno di cobra (*Naja*) e di altre specie, ha permesso di isolare, purificare e caratterizzare il recettore nicotinico della placca. Dal veleno di *Bungarus* si estrae anche la β-bungarotossina, che, come altre tossine di serpenti, ha azione presinaptica: probabilmente l'effetto principale è dovuto alla sua attività fosfolipasica.

La α-latrotossina, oltre all'ovvia rilevanza clinica tossicologica, è strumento sperimentale utilissimo in quanto promuove un'intensa secrezione quantale di neurotrasmettitore; la tossina interferisce, inoltre, con il sistema di recupero della membrana delle vescicole, cosicché, in concentrazioni sufficienti, è in grado di depletare la terminazione del suo corredo di vescicole, bloccando così la trasmissione sinaptica: essa agisce, oltre che sulla placca, su altri tipi di terminazioni.

La tossina botulinica è una proteina semplice, e la sua azione sulla placca consiste nel blocco presinaptico della trasmissione: la tossina non interferisce con la liberazione molecolare di ACh, ma blocca solo la secrezione quantale, sia spontanea che evocata.

Alcuni dati suggeriscono che anche la tossina tetanica possieda analoga attività sulla g. n., sebbene tale azione sia clinicamente mascherata dai prevalenti effetti convulsivanti centrali.

Bibliografia

Ceccarelli B., Clementi F. eds., *Neurotoxins: Tools in Neurobiology. Advances in Cytopharmacology*, vol. 3, 1979, Raven, New York.
Ceccarelli B., Hurlbut W. P., *Physiol. Rev.*, 1980, **60**, 396.
Fondation Singer-Polignac, *La transmission neuromusculaire*, 1980, Masson, Paris.
Hurlbut W. P., Ceccarelli B., *Use of Black Widow Spider Venom to Study the Release of Neurotransmitters*, in Ceccarelli B., Clementi F. eds., *Neurotoxins: Tools in Neurobiology. Advances in Cytopharmacology*, vol. 3, 1979, Raven, New York, p. 87.
Katz B., *Nerve, Muscle and Synapse*, 1966, McGraw-Hill, New York (trad. ital., 1971, Zanichelli, Bologna).
Zaimis E. ed., *Neuromuscular Junction*, 1976, Springer, Berlin.

BRUNO CECCARELLI E RICCARDO FESCE

NEURONE: V. NERVOSO SISTEMA; NERVOSO TESSUTO.

NEUROPLEGICI FARMACI: V. NEUROLETTICI FARMACI.

NEUROPSICOLOGIA

F. *neuropsychologie.* - I. *neuropsychology.* - T. *Neuropsychologie.* - S. *neuropsicología.*

SOMMARIO

Definizione

Mentre la *psicofisica* studia i rapporti intercorrenti fra stimolo fisico e vissuto del soggetto, e mentre la *fisiologia dei sensi* studia quelli che intervengono fra stimolo ed eccitazione fisiologica, la *neuropsicologia* chiude l'arco di cerchio occupandosi dei fenomeni che si strutturano fra eccitazione fisiologica e vissuto del soggetto. Essa studia quindi un campo della realtà che prescinde dall'esame fisico dello stimolo, non perché questo sia indifferente (i dati delle due prime discipline vengono discussi continuamente nel discorso neuropsicologico), ma perché nuove tecniche di esame hanno permesso di abbordare direttamente il substrato neurale del vissuto, senza limitarsi essenzialmente alla fisiologia degli organi di senso. Tali tecniche, essenzialmente neurobiologiche, hanno grandemente beneficiato dello sviluppo contemporaneo di analisi testistiche dei correlati psicologici e del loro esame statistico. Possiamo brevemente definire la n. come la scienza che studia le basi biologiche dell'esperienza subiettiva e del comportamento. I suoi limiti sfumano naturalmente verso la *neurofisiologia* di cui essa rappresenta una provincia, quella rivolta allo studio delle più alte funzioni nervose. Divideremo anzitutto la nostra breve trattazione in due capitoli: n. sperimentale e n. clinica. La prima si rifà essenzialmente a ricerche condotte sull'animale, la seconda si basa sulle osservazioni cliniche di malati cerebrali.

Neuropsicologia sperimentale

In linea di massima essa abbraccia quattro campi di studio, ossia: la n. della percezione; lo studio delle funzioni

Digitized by Google

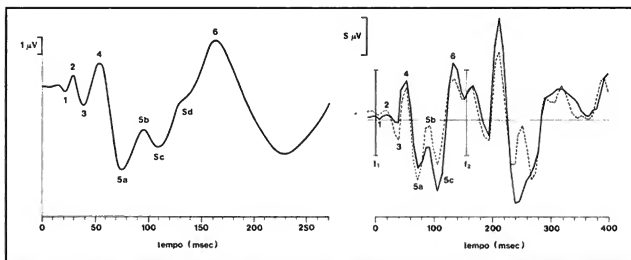



Fig. 1. *A sinistra*, diagramma schematico di potenziale evocato umano susseguente a lampi di luce. Le diverse onde sono indicate in numeri arabi secondo Gastaut. *A destra*, registrazione dei potenziali evocati in seguito a doppio lampo di luce (f_1 e f_2) in condizione di rilassamento (linea continua) o di distrazione mentale (linea tratteggiata). (*Da Cigánek, ridisegnata e modificata*).

che stanno alla base della coscienza, come sonno, veglia, emotività, motivazione e che sottendono a ogni specifica funzione psicologica; la n. del comportamento e infine quella dell'apprendimento.

Percezione

Il metodo neuropsicologico di maggiore importanza è, in questo campo, lo studio dei correlati elettrocorticali dell'attività psichica. Mentre, infatti, i rapporti fra i vari parametri dei macroprocessi elettroencefalografici, dell'attività spontanea delle strutture neurali da un canto, e delle variabili psicologiche dall'altro, sono meno chiari, l'attività sincronica risponde invece a tutti i criteri essenziali del processo psicofisico. Infatti, determinate componenti di eccitazione neurale possono essere considerate quali fondamenti dei contenuti specifici della coscienza. Ciò vale: *a*) per il decorso dei potenziali evocati da stimoli sensoriali, che è caratteristico per ogni modalità sensoriale e per ogni modificazione della qualità e dell'intensità dello stimolo; se, ad es., due stimolazioni obiettivamente eguali vengono vissute soggettivamente in modo diverso, i rispettivi potenziali evocati corrispondono nel loro profilo ai parametri del vissuto e non a quelli dello stimolo; *b*) per i correlati di eccitazione neurale che immediatamente precedono le azioni (Walter *et al.*, 1964; Kornhuber e Delecke, 1965), nel qual caso non è lo stimolo esterno, bensì il processo intenzionale a evocare il potenziale.

Se reperto neuroelettrico e vissuto del soggetto si corrispondono, allora deve essere possibile sostituire all'indagine clinica di certi vissuti soggettivi quella di corrispondenti strutture neurali. Una bella realizzazione di questo postulato è l'*audiometria computerizzata* o *elettroencefalografica*, che si basa sulla scoperta di Keidel (Keidel e Spreng, 1965), secondo cui i potenziali acustici corrispondono all'intensità dello stimolo con la stessa formula matematica che mette in rapporto quest'ultimo dato col vissuto del soggetto. Tale audiometria ci permette di studiare i vissuti acustici di neonati incapaci a comunicarceli. Inoltre è stato anche possibile scoprire che animali come le serpi, privi anche di rudimenti di orecchie, sono in grado di reagire acusticamente a certe vibrazioni dell'aria e del suolo (Hartline e Campbell, 1969). Le medesime correlazioni valgono per il senso visivo (Loewenich e Finkenzeller, 1967) e quello somestesico (Ehrenberger *et al.*, 1966). Ulteriori ricerche precisano che non il potenziale evocato nel suo complesso, ma un suo particolare profilo, l'onda P2, è il correlato neuroelettrico dell'intensità dello stimolo e del vissuto (Loewenich, 1956).

Stimoli ripetitivi di intensità costante evocano potenziali che nella loro ripetizione non si mantengono come i primi allo stesso livello d'intensità, ma corrispondono invece al vissuto del soggetto: man mano che questo si abitua allo stimolo, ad es. a un rumore, si impiccioliscono tutte le componenti dei potenziali evocati (Hernandez-Peon, 1960). Non solo l'abituazione, ma anche la *distrazione* (provocata, ad es., nel gatto dalla vista di un topo e dimostrata anche nell'uomo: Spong, Haider e Lindsley, 1965) ha le stesse conseguenze (fig. 1). L'*attenzione* aumenta, viceversa, l'ampiezza dei potenziali (Garcia-Ausst, 1963).

Chiunque ha fatto l'esperienza che immagini luminose su uno sfondo scuro spiccano di più; è stata dimostrata la corrispondenza di potenziali maggiori a tale vissuto più intenso (White ed Eason, 1966). Soggetti invitati a discriminare immagini luminose in rapida successione danno, inoltre, un numero di risposte che sta in rapporto con quello dei potenziali evocati (Harter e White, 1967).

Anche il «significato» dell'immagine, la sua particolare carica emotiva trovano un riscontro neurale, come dimostra il fatto che i potenziali evocati da immagini a contenuto indifferente, attraente, repulsivo sono rispettivamente diversi, e in particolare anche a seconda che l'immagine sia sfocata o distinta (Lifshitz, 1966; Chapman e Bragdon, 1964; Sutton *et al.*, 1967; Cohen e Walter, 1966). Sembrano perfino esistere rapporti fra la stabilità di un potenziale evocato e la personalità, ossia l'organizzazione dell'attenzione come tipo di prestazione mentale (Guttmann, 1971).

L'immagine dell'universo è rivelata a noi dall'integrazione funzionale di detettori, in particolare di neuroni corticali che vicendevolmente e in gruppi specifici entrano in funzione a seconda delle dimensioni dello sti-

molo agente sui recettori. Ad es., il contorno orizzontale di qualsiasi oggetto visivo attiva determinati neuroni della corteccia visiva, mentre altri intervengono solo all'apparire di linee verticali; altri ancora reagiscono ad angoli, a curve, a movimenti in una data direzione, etc. È solo l'integrazione di tutte queste informazioni negli strati via via più alti della corteccia che permette l'immagine globale di un oggetto; ma questa, anche se, ad es., solo visiva, si arricchisce — data la presenza di neuroni sensibili a stimoli luminosi anche in altre zone della corteccia al di là dell'area calcarina — dei contributi sensoriali e psicomotori che tutti intervengono a determinare le immagini degli oggetti nell'incontro dell'individuo con essi. Sono state soprattutto le ricerche del gruppo americano di Hubel e Wiesel (1959) e di quello tedesco di Jung e Baumgartner (1955) a scoprire nell'ambito del senso visivo questo principio funzionale sostanzialmente valido in tutta la struttura sensoriale. Prima ancora di esse venivano, sempre nell'ambito del senso visivo, le ricerche basilari di Hartline (1938), di Kuffler (1953) e di Granit (1955), con la scoperta che anche le fibre nervose provenienti da campi recettivi reagiscono secondo modalità temporalmente diverse allo stimolo. L'inizio della stimolazione, infatti, attiva alcune fibre (= A), la sua terminazione ne attiva altre (= C), mentre un terzo gruppo (= B) viene attivato sia dall'inizio che dalla fine della stimolazione. Le stesse unità recettive possono dare risposte *On*, *Off* o *On-Off* a seconda dell'intensità dello stimolo e a seconda di quali altri elementi recettivi vengono contemporaneamente stimolati. L'immagine delle cose è così una funzione della nostra struttura morfologica. Ma questa viene a sua volta formata fin dalla nascita nell'incontro con dati tipi di stimolazione; come dimostra, ad es., un esperimento recente: gatti abituati sin dai primi giorni di vita a lenti ottiche con tre linee orizzontali da un lato e tre verticali dall'altro, mostrano, dopo la 10ª settimana di vita, una corteccia visiva particolare, in cui mancano i detettori di linee curve, e in cui da ciascun lato son presenti solo i tipi di detettori corrispondenti alla stimolazione dell'occhio controlaterale (Hirsch e Spinelli, 1970). Vediamo, quindi, come non solo la nostra sensibilità psichica, ma perfino la nostra struttura percettiva si formano nell'incontro con dati settori del mondo esterno, pur all'interno di costanti, definite dal nostro posto animale nella filogenesi e nell'ontogenesi.

Attività di fondo. Coscienza, emozione e motivazione

Queste vengono oggi considerate come le tre dimensioni funzionali del *sistema aspecifico di attivazione*, poiché gli indicatori fisiologici non ne permettono una netta separazione. In questa comune cornice si possono distinguere chiaramente due componenti dell'attivazione: una più generale che stabilisce la misura quantitativa dello stato di attivazione, e un'altra, più specifica, che definisce la tonalità qualitativa della risposta, nella direzione, cioè, di una modificazione della coscienza o dell'emotività o dell'istintualità.

Si ha l'impressione che alle tre dimensioni fondamentali dell'attivazione di fondo corrispondano, grosso modo, tre regioni del S.N.C.: le porzioni rombo- e mesoencefaliche sembrano essere principalmente competenti per la regolazione degli stati di coscienza; le strutture diencefaliche per gli stati motivazionali e quelle telencefaliche per i processi emotivi. Queste suddivisioni vanno intese comunque come orientative, poiché l'epoca di un localizzazionismo ingenuo è ormai passata e la ridondanza delle funzioni psicologiche è fuori discussione.

Vi sono infatti molti dati sperimentali che parlano a favore di una teoria unitaria dell'attivazione. Tanto per dare qualche esempio: un comportamento animale evocato da parametri stabili di stimolazione (localizzazione dell'elettrodo, qualità della corrente stimolante) non si modifica (*stimulus-bound-behavior*), fino al momento, però, in cui viene modificata la situazione ambientale dell'animale (Valenstein *et al.*, 1968). Basta mutare il bersaglio della percezione, dell'attenzione, della motivazione, ed ecco che la medesima stimolazione neurale, come per la prima volta scoperto da Hess, dà luogo ad un comportamento tutt'affatto differente dal primo. È questo il primo passo neuropsicologico verso quegli studi sociopsicologici (Schachter, 1964) dimostranti che una medesima attivazione può dar luogo a inquietudine, collera, gioia, gelosia, disperazione, *a seconda* della costellazione cognitiva contemporaneamente presente.

Per una più ampia analisi dei problemi neuropsicologici della coscienza, dell'emozione e della motivazione si rimanda alle rispettive voci: COSCIENZA; EMOZIONE; MOTIVAZIONE. V. anche: CERVELLO, *integrazione cerebrale dell'attività psichica*; RETICOLARE FORMAZIONE.

Comportamento

Esistono correlati neuroelettrici del comportamento? L'esperienza di Walter, secondo cui nella regione parietale di un soggetto invitato a reagire con un movimento a uno stimolo luminoso insorge, all'apparire della luce, un potenziale negativo che scompare all'inizio del movimento, prova l'esistenza di un correlato neuroelettrico dell'atteggiamento mentale di aspettativa. La recente osservazione di Bauer, che tale potenziale compare identico anche quando il soggetto viene invitato a rappresentarsi mentalmente una reazione motoria senza eseguirla, precisa ulteriormente il fatto che il potenziale negativo riflette *esclusivamente un'esperienza mentale*. In questo senso parlano anche altri dati recenti (Rebert *et al.*, 1967) secondo cui la *expectancy wave* è maggiore in seguito a stimolazioni sensoriali *deboli* precedenti la reazione motoria, tali perciò, da richiedere un più alto sforzo di *attenzione* da parte del soggetto.

La dimostrazione di una base biologica degli atti mentali è data non solo dalla evidenziazione di loro correlati neuroelettrici nell'uomo, ma anche da certi esperimenti secondo cui anche negli animali esistono «certe semplici forme di idee» (Hunter) le quali sembrano riempire la lacuna temporale fra stimolo e risposta. Tali idee sono, ad es., i diversi programmi di azione che noi presumiamo esistere in animali che si comportano in modo differenziale in seguito a diverse stimolazioni sensoriali, anche quando fra queste e le reazioni motorie viene intercalata sperimentalmente una pausa («risposta ritardata»). Tale lacuna temporale, che tuttavia non interrompe il rapporto fra stimolo e risposta, è evidentemente *riempita da atti mentali*. Il loro substrato biologico è portato alla luce da esperimenti, che mostrano l'impossibilità di tale mentazione in scimmie cui siano stati asportati i lobi frontali (Jacobsen, 1935). Perciò tali strutture nervose (locate nei lobi frontali) vengono oggi messe in rapporto alla programmazione cognitiva del comportamento.

V. anche: COMPORTAMENTO.

Apprendimento

È classica l'importanza della *corteccia* cerebrale per l'apprendimento, stabilita per la prima volta dalle ricerche di Pavlov (che nei riflessi condizionati vedeva essenzialmente delle associazioni intracorticali), ulteriormente studiata elettroencefalograficamente (Jaspers, Morrell), e

Digitized by Google

infine scandagliata sia mediante i celebri esperimenti di decussazione (*splitbrain*) di Myers e di Sperry, sia, infine, attraverso la depressione chimica di Burês (*cortical spreading depression*), metodi, questi, che dimostrano la possibilità di trasferimento di informazione da un emisfero all'altro e la possibilità di sintesi di informazioni assorbite separatamente dalle due emicortecce. A ciò si è aggiunta la scoperta che anche le strutture subcorticali hanno un ruolo importante nell'apprendimento; Doty ha in particolare dimostrato come l'isolamento di corteccia sensoriale da tutte le sue associazioni intracorticali non comprometta il riflesso condizionato.

È anzi proprio nelle strutture subcorticali che ha sede la regolazione dell'apprendimento, come risulta dal blocco di ogni apprendimento nell'uomo in seguito a lobectomia temporale anche monolaterale, quando l'ippocampo controlaterale è insufficiente (Milner). È la capacità di attenzione del soggetto, nonché la memoria (e quindi l'apprendimento), a risultare allora lesa, mentre le informazioni più antiche vengono mantenute.

Abbiamo in questa regione non la sede dell'apprendimento o della memoria, ma la necessaria porta di entrata di nuove informazioni alle strutture più centrali. È da notare, che sono le informazioni complesse a richiedere questo passaggio, mentre informazioni elementari, come una semplice coordinazione sensomotoria, continuano a essere apprese anche dopo il disturbo bilaterale dell'ippocampo. L'importanza di questa struttura per l'apprendimento è dimostrata, oltre che dagli effetti della sua ablazione, anche dal fatto che essa è sede di attività elettrica in sincronia con la stimolazione durante l'addestramento.

Anche altre strutture partecipano al processo dell'apprendimento, come dimostra l'autostimolazione di zone del setto, della formazione reticolare, di certe regioni nucleari dell'ipotalamo e del talamo, nonché di quasi tutto il cervello olfattorio negli esperimenti di Olds (1963). Da questi e dai loro sviluppi (Guttmann, 1967) è possibile inferire l'esistenza di sistemi subcorticali, probabilmente aspecifici, che influenzano la *probabilità* con cui certe reazioni si ripetono.

Qual è il *substrato* dell'apprendimento, non in termini di regioni cerebrali, ma di processi eccitatori e di *macromolecole*? Il problema iniziale era qui quello di sapere in che modo strutture nervose possono mantenere per settimane e mesi quelle costanti successioni di impulsi che permettono un apprendimento stabile, quando già un semplice atto di percezione implica una serie complessa di centinaia di potenziali d'azione. Fondandosi sul dato anatomico che gli assoni dei neuroni mostrano collegamenti collaterali formanti spesso catene circolari, Lorente de No avanzava nel 1933 l'ipotesi che «circuiti riverberanti» di eccitazione mantenessero i profili di attività neurale. Tale modello veniva convalidato vent'anni dopo da Burns, che nel 1953 scopriva in zone corticali isolate dalle loro connessioni nervose il mantenimento di certe eccitazioni, successive a singoli stimoli, per intere ore.

È noto, inoltre, che atti di apprendimento richiedono una fase di «consolidamento», durante la quale i contenuti dell'apprendimento non sono coscienti, ma in cui decorrono processi biologici facilmente disturbati da fattori più diversi, come agenti elettrici, chimici, termici e perfino altri apprendimenti («inibizione retroattiva»; Hofmann, 1952) e dopo la quale alla memoria labile succede quella stabile (Slickman, 1961).

È probabile che il consolidamento corrisponda a differenziazioni cellulari, come ci mostrano tutta una serie di studi al riguardo, tendenti a visualizzare crescite dendritiche e sinaptiche (Scheibel, 1963) indipendenti dai normali processi di crescita (Riesen), postulate già da tempo da Eccles e corrispondenti ad un ingrandimento dell'EPSP (potenziale post-sinaptico eccitatorio [v. SINAPSI]) dopo ripetute stimolazioni. Tali crescite neuronali appaiono connesse, su un piano macromolecolare, all'aumento di acidi *ribonucleici* consecutivo a processi di apprendimento in varie strutture nervose: così nelle cellule vestibolari del coniglio sottoposto a stimolazione rotatoria (Hyden) come nei neuroni dei foci speculari di Morrell (1961). E come la somministrazione di sostanza inibente la sintesi di RNA (8-azaguanina) inibisce anche l'apprendimento, così questo risulta incrementato dall'applicazione di sostanze che (come il cianoaminopronene) innalzano il contenuto cellulare di RNA (Grossman, 1967). Ulteriori studi di Hyden depongono per un aumento differenziale delle quattro basi dell'acido; modificazioni nella sequenza delle basi, provocate da una trasformazione dell'ambiente elettrochimico della cellula in seguito alla stimolazione, indurrebbero la produzione di nuove molecole RNA, disintegrabili dall'intervento di stimoli corrispondenti alla loro struttura. Reperti recenti parlano per la comparsa di proteine specifiche nel cervello in seguito a processi di apprendimento; una di queste, la S 100, ha un basso p. m. (20.000). La rapidità di disintegrazione di proteine così piccole in campi elettrici è veramente notevole; essa viene stimata da Hyden a 10^{-4} sec. La concentrazione di S 100 nelle cellule piramidali di ratti addestrati unilateralmente all'uso degli arti di sinistra aumenta effettivamente nelle corrispondenti regioni corticali in modo significativo. Nello sforzo di adattare la «fisiologia dei millisecondi» (propria delle eccitazioni nervose), esponenzialmente decupla, alla velocità secondo cui decorrono i processi biochimici, Hyden ipotizza, sulla base di dati sperimentali (aumento del 50% dell'attività citocromossidasica nelle cellule nervose e sua diminuzione contemporanea del 70% nella glia) una partecipazione della glia al fenomeno. Poiché gli enzimi che, come la colinesterasi, provocano la distruzione dei neurotrasmettitori sinaptici possono servire da misura dell'attività sinaptica, l'aumento riscontrato da Krech, Rosenzweig e Bennett nel contenuto colinesterasico della corteccia di ratti sottoposti fin dalla nascita a un ambiente ricco di stimolazioni, come anche nella corteccia di ratti «intelligenti» (*maze bright*) durante l'addestramento, sussidia l'ipotesi biochimica dell'apprendimento. E poiché non solo il tenore in enzimi, ma anche lo spessore e il peso della corteccia cerebrale erano aumentati del 15% in seguito all'aumento delle cellule *gliali*, risulta dimostrata la loro partecipazione all'apprendimento.

Il fatto che quest'ultimo porta così a modificazioni morfologiche del cervello costituisce un'inversione della classica formula positivista, secondo cui la morfologia della struttura nervosa sta alla base dello psichismo, e non viceversa.

Un'ultima prova dell'importanza delle macromolecole di RNA nei processi dell'apprendimento è data da tutta quella serie di esperimenti dimostranti, a cominciare dalle planarie (McConnell *et al.*, 1959) fino ai ratti (Jacobson, 1966), il trasferimento della memoria da un animale all'altro, e perfino da una specie all'altra, contemporaneamente al trasferimento (per via cannibalica o per somministrazione di estratti cerebrali) di RNA di animali addestrati. La capacità di apprendimento in planarie con predisposizione spontanea a un dato tipo di apprendimento diminuiva se, viceversa, gli animali venivano nutriti con proteine di planarie che erano state sottoposte ad un tipo opposto di apprendimento (McConnell, 1966), mentre si aveva un risparmio nel tempo dell'apprendimento se quello trasferito corrispondeva alla predisposizione naturale o a un tipo simile di apprendimento (Fjerdingstad, Nissen e Rølgaard-Petersen, 1965).

V. anche: APPRENDIMENTO; MEMORIA.

Neuropsicologia clinica

Come la n. sperimentale è essenzialmente un capitolo della neurofisiologia, così la n. clinica è uno sviluppo della neuropsichiatria. Lo studio dell'*afasia* (v.), dell'*aprassia* (v.), dell'*agnosia* (v.) è stato per lungo tempo la ricerca fondamentale della neuropsichiatria; i suoi sviluppi negli ultimi due decenni si definiscono neuropsicologici, pur essendo la logica continuazione delle ricerche di Broca e di Wernicke, di Maire e di Goldstein. Due fatti giustificano tuttavia l'uso della nuova dizione: lo sviluppo moderno della neurochirurgia e quello della testistica psicologica. Da esse risulta una maggiore finezza e vastità dei reperti, fino al punto da poter fare illazioni

Digitized by Google

sempre maggiori sulla funzione *normale*, quindi sulla psicologia, della corteccia cerebrale, non limitandosi più, almeno in teoria, ai reperti psichiatrici, che nell'uomo, ove la sperimentazione è esclusa, sono quelli praticamente possibili.

Vediamo anzitutto, a volo d'uccello, quali più ampie prospettive neuropsicologiche vanno qui acquistando i vecchi problemi della neuropsichiatria, e sintetizziamo brevemente, anche in parte arbitrariamente, sette punti di vista.

1) Un problema fondamentale della neuropsichiatria classica era quello di sapere se la corteccia funziona in ogni forma di comportamento come un tutto sinergico o come un mosaico additivo di funzioni. Un esempio classico del primo modello è il concetto di «azione di massa» di Lashley (1929), riservato all'apprendimento e alla memoria, e basato sull'esperienza fondamentale che la velocità con cui il ratto impara ad orientarsi in spazi labirintici diminuisce proporzionalmente alla quantità di corteccia cerebrale asportata indipendentemente dalla localizzazione. Un esempio del secondo modello è la ben nota ricerca di Kleist.

Oggidì, dopo gli studi di Hunter, di Vigotsky, di Goldstein, si ritiene che il comportamento non è né il risultato della funzione unitaria di una corteccia omogenea, né la semplice somma di funzioni elementari, ma piuttosto l'integrazione dinamica di funzioni vicariantisi a vicenda e legate a circuiti neuronali disponentisi lungo diverse strutture cerebrali. Quanto si sia ormai lontani dal concetto del «mosaico funzionale», è dimostrato, ad es., dai dati di Humphrey e Weiskrantz (1967), secondo cui scimmie «accecate» dalla rimozione bilaterale della calcarina sono tuttavia in grado di mirare bene a oggetti in movimento; che questi animali «vedono» è stato dimostrato elettrofisiologicamente da Taschill e Taghavy (1967), e sappiamo che anche il nucleo ventrolaterale del talamo partecipa dell'atto visivo (Zilber e Buser, 1963).

Un fenomeno quale la *percezione della forma*, che la neuropsichiatria classica attribuiva semplicemente alla corteccia occipitale, appare adesso come un processo straordinariamente complesso, non solo alla luce della ricerca sperimentale, secondo cui immagini visive anche relativamente semplici vengono composte da unità più elementari come angoli, curve verticali, diagonali, orizzontali, analizzate da diversi gruppi di neuroni sensoriali e man mano integrate dalla calcarina; ma anche in seguito alla scoperta clinica, che aree corticali lontane dall'area di proiezione primaria contribuiscono, e in maniera specificamente diversa, alla percezione della forma. Così lesioni temporali compromettono la discriminazione, mentre lesioni della corteccia posteriore alterano la sintesi, per cui singole informazioni non possono affiorare alla coscienza contemporaneamente, ma solo in successione o senza sufficiente considerazione dei loro rapporti topologici.

La scoperta di aree «suppletive», il reperto della ridondanza, la deposizione degli engrammi dell'apprendimento in ambedue le cortecce emisferiche, dimostrano che il telencefalo lavora secondo un principio di risparmio e di sicurezza, che permette il ripristino della funzione dopo l'eventuale perdita degli elementi addestrati. Soprattutto nel bambino gli effetti vicarianti sono imponenti a tal punto che, ad es., la perdita anche totale delle aree del linguaggio nell'emisfero sinistro non ha conseguenze funzionali durevoli.

2) Un problema classico della neuropsichiatria era quello di sapere in che misura l'altissimo grado di comunicazione intermodale nell'uomo (dimostrato già morfologicamente dal predominare della corteccia associativa su quella di proiezione primaria, e dalla presenza sia di neuroni sensorialmente specifici in aree non sensoriali della corteccia, sia di cellule motorie in aree sensoriali) risulti legato anche allo sviluppo del linguaggio. La risposta dell'attuale ricerca neuropsicologica è che l'intelligenza, da un canto, e le associazioni intermodali, dall'altro, nonché una particolare capacità simbolica dell'uomo, quella di programmare le azioni, dipendono in parte dal linguaggio, ma non ne sono affatto un esclusivo appannaggio. Come esempio citiamo il dato recente di Butters *et al.* (1970) che deficit di associazioni intermodali in seguito a lesioni posteriori sinistre non sono proporzionali al grado dei disturbi verbali. La n. clinica rivolta agli studi del linguaggio si va configurando come una branca a sé, la neurolinguistica. Lo studio combinato test-psicologico e neurochirurgico dell'afasia apre nuove classificazioni, basate su concetti di «fluenza» delle parole, di disturbi di sintassi, proposizionalità semantica, sintesi temporale, etc., diversamente distribuiti a seconda della posteriorità o anteriorità della lesione. Gli esperimenti di Penfield hanno portato a tutta una serie di interessanti reperti, quali ulteriori nozioni sulla distribuzione delle aree del linguaggio, l'esperimento della rievocazione di memorie soprattutto verbali in seguito a stimolazione temporale sinistra, la nozione che nessuna stimolazione è in grado di evocare la parola alla stessa stregua del movimento, ma solo di arrestarla.

3) Un problema ereditato dalla neuropsichiatria classica era quello di sapere se esistono nella corteccia cerebrale — oltre alle classiche e ben note aree di proiezione primaria, e quelle deputate a funzioni complesse come il linguaggio, la prassia, la gnosia — anche aree di integrazione di due o più modalità, la cui lesione corrisponderebbe a disturbi omologhi in diversi campi sensoriali. Ciò è oggi dimostrato per quelle zone corticali, alla cui altezza hanno luogo percezioni complesse, ad es. visuo-tattili, e la cui funzione è importante per l'esplorazione dello spazio.

4) È qui che si innesta un altro problema, quello della specializzazione funzionale dei due emisferi (v. DOMINANZA EMISFERICA). Mentre antico è il riconoscimento dell'importanza dell'emisfero sinistro per il linguaggio, più recente è quel filone di ricerche che ha portato al riconoscimento dell'emisfero destro come matrice di integrazioni visuo-percettive di orientamento nello spazio, di «costruzione» di esso.

5) Ci si comincia a domandare se esiste a livello della corteccia una «progressione» di sintesi informazionale in certo senso simile a quella che si articola a diverse altezze dell'asse cerebrospinale.

Alcune concettualizzazioni in questo senso vanno qui ricordate: anzitutto il pensiero di Luria, che a una «sintesi simultanea» del cervello posteriore, fondamentale nelle percezioni dello spazio, contrappone una «sintesi successiva» del cervello anteriore, base della programmazione del linguaggio e delle azioni.

Altri AA. (Perret, 1973) propongono lo schema seguente: le informazioni provenienti dalle aree sensoriali primarie vanno incontro a livello della corteccia posteriore (prevalentemente parietale) a una prima integrazione, ove singoli elementi di diverse modalità sensoriali vengono organizzati nella percezione dello spazio e forse del tempo. Segue un gradino più complesso a livello della corteccia temporale, ove le informazioni non vanno solo soggette ad una serie di trasformazioni, ma vengono anche immagazzinate a seconda della loro importanza e del loro carattere di novità. L'ultima tappa nei lobi frontali

Digitized by Google

equivale ad un processo di riorganizzazione in vista della loro utilizzabilità per le risposte psicomotorie. Vengono postulati in questo processo fenomeni di modulazione (Pribram, 1970) e di riafferenza (Teuber, 1964), ma ancora senza sufficienti basi neurofisiologiche.

6) L'antico problema della localizzazione è stato ripreso dalla clinica neurochirurgica, anche sostituendo la descrizione dei singoli casi con le analisi matematicostatistiche di centinaia di pazienti. Non possiamo dilungarci su singoli reperti, ma ricordiamo solo che una sintesi va facendosi strada fra le due tesi opposte, pro e contro la localizzazione delle funzioni psichiche. Esistono, infatti, indubbiamente diversi profili testistici a seconda della topografia della lesione (il che dà ai moderni reperti di n. una certa importanza diagnostica, anche se i reperti neurologici sono attualmente più rapidi e di maggiore affidamento), ma la distribuzione delle lesioni psichiche è individualmente diversa e permette di stabilire raggruppamenti tipici solo sul piano statistico.

Fenomeni funzionali complessi, come la volontà, non sono localizzabili affatto; stimolazioni neurochirurgiche sfocianti in atti comportamentali danno luogo a profili psicomotori, che si distinguono soggettivamente da quelli naturali per un senso di «necessità».

7) I fenomeni di integrazione funzionale seguono meccanismi complessi, che cominciamo a intravedere appena nel loro arco neuropsicologico. Valga a tal proposito qualche esempio riguardo all'apprendimento.

Premettiamo anzitutto alcune brevi nozioni di n. sperimentale. La sezione del corpo calloso e del chiasma in animali dà luogo ad una scissione non solo morfologica, ma anche funzionale dei due telencefali: ciascuno impara per conto suo, gli engrammi appresi dall'uno non vengono trasferiti all'altro, come dimostra il fatto che la distruzione chirurgica dell'emicorteccia addestrata cancella totalmente il comportamento appreso. Se, tuttavia, la sezione interemisferica si limita al solo chiasma, allora le informazioni apprese dall'uno emisfero passano all'altro e sono da questo riproducibili dopo distruzione o blocco del primo (Myers e Sperry). Il trasferimento dall'uno all'altro emisfero è *attivo*, non *passivo*; infatti, se durante l'apprendimento l'uno dei due emisferi viene bloccato chimicamente, le tracce depositate nell'emisfero attivo non passano, dopo il rientro funzionale dell'emisfero bloccato, in quest'ultimo. Quando, infine, l'apprendimento vien fatto con un solo telencefalo, la riproduzione del comportamento è alquanto più lenta che se ambedue le emicortecce sono funzionalmente attive (Sechzer, 1970).

Questi reperti sono stati *clinicamente* verificati in quei pazienti, in cui operazioni di *splitbrain* venivano compiute per interrompere il passaggio di eccitazioni epilettiche da un emisfero all'altro. Nell'uomo era possibile aggiungere alla verifica dei dati obiettivi il reperto della coscienza subiettiva. Risultava così che oggetti visti dopo la sezione del chiasma solo con l'emiretina temporale dell'occhio destro non venivano percepiti dalla coscienza verbale del soggetto, legata alla funzionalità dell'emisfero sinistro; tuttavia il comportamento «inconscio» del paziente, ad es., la sua reazione emotiva, dimostrava la presenza dell'engramma nell'emisfero destro.

Quest'ultimo accenno mostra come la n., nell'uomo essenzialmente volta ai fenomeni della coscienza, indaghi tuttavia anche quelli dell'inconscio e del sogno.

Bibliografia

Avis H. H., Carlton P. L., *Science*, 1968, **161**, 73.
Bauer H., *Corticale evozierte Potentiale als Auswirkung von Aktion und Reaktion des Menschen. Phil. Diss.*, Wien, 1968.
Benedetti G., *Neuropsicologia*, 1969, Feltrinelli, Milano.
Bureš J., Burešova O., *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1963, **56**, 268.
Burns B. D., *Am. J. Physiol.*, 1954, **125**, 427.
Chapman R. M., Bragdon H. R., *Nature*, 1964, **12**, 1155.
Cohen J., Walter W. G., *Psychophysiology*, 1966, **3**, 187.
Doty R. W., *Conditioned Reflexes, Formed and Evoked by Brain Stimulation*, in Sheer D. E. ed., *Electrical Stimulation of the Brain*, 1961, Univ. Texas Press, Austin, Texas.
Eccles J. C., *The Physiology of Synapses*, 1964, Academic Press, New York.
Eccles J. C., *Cerebral Synaptic Mechanisms*, in Eccles J. C. ed., *Brain and Conscious Experience*, 1966, Springer, Berlin.
Ehrenberger K., Finkenzeller P. *et al.*, *Pfluegers Arch.*, 1966, **290**, 114.
Fjerdingstad E. J., Nissen T., Röigaard-Petersen H. H., *Scand. J. Psychol.*, 1965, **6**, 1.
Garcia-Austt E., *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1963, Suppl. **24**, 76.
Granit R., *Receptors and Sensory Perception*, 1955, Yale Univ. Press, New Haven.
Grossman S. P., *A Textbook of Physiological Psychology*, 1967, Wiley, New York.
Guttmann G., *Nervenarzt*, 1971, **42**, 193.
Harter M. R., White C. T., *Science*, 1967, **156**, 406.
Hartline H. K., *Am. J. Physiol.*, 1938, **121**, 400.
Hartline P. H., Campbell H. W., *Science*, 1969, **163**, 1221.
Hernandez-Peon R., *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1960, **13**, 101.
Hirsch H. V. B., Spinelli D. N., *Science*, 1970, **168**, 869.
Hofmann E., *Der Einfluss des Zeitabstandes der Störung auf die rückwirkende Hemmung. Phil. Diss.*, Wien, 1952.
Hubel D. H., Wiesel T. N., *J. Physiol.*, 1959, **148**, 574.
Hunter W. S., *Behav. Monogr.*, 1913, **2**, 1.
Jacobsen C. F., *Arch. Neurol. Psychiatry*, 1935, **33**, 558.
Jacobson A. L., *Transfer of Response to Naive Animals by Injection of Ribonucleic Acid Extracted from Trained Animals. Ber. 18 Int. Kongr. Psychol., Moskau, 1966.*
Jung R., Baumgartner G., *Pfluegers Arch.*, 1955, **261**, 434.
Kornhuber H. H., Deecke L., *Pfluegers Arch.*, 1965, **284**, 1.
Krech D., Rosenzweig M. R., Bennett E. L., *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1956, **49**, 261.
Kuffler S. W., *J. Neurophysiol.*, 1953, **16**, 37.
Lifshitz K., *Psychophysiology*, 1966, **3**, 55.
Lindsley D. B., *Emotion*, in Stevens S. S. ed., *Handbook of Experimental Psychology*, 1951, Wiley, New York.
Loewenich V. v., *Pfluegers Arch.*, 1966, **289**, R29.
Loewenich V. v., Finkenzeller P., *Pfluegers Arch.*, 1967, **293**, 256.
Lorente de No R., *Arch. Neurol. Psychiatry*, 1933, **30**, 245.
Luria A. R., Homskaya E. D., *Disturbance in the Regulative Role of Speech with Frontal Lesions*, in Warren J. M., Akert K. eds., *The Frontal Granular Cortex and Behavior*, 1964, McGraw-Hill, New York.
McConnell J. V., *New Evidence for the «Transfer of Training» Effect in Planarians. Ber. 18. Int. Kongr. Psychol., Moskau, 1966.*
McConnell J. V., Jacobson A. L., Kimble D. P., *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1959, **52**, 1.
Moruzzi G., Magoun H. V., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1949, **1**, 455.
Olds M. E., Olds J., *J. Comp. Neurol.*, 1963, **120**, 259.
Penfield W., Rasmussen T., *The Cerebral Cortex of Man*, 1960, Macmillan, New York.
Rebert C. S., McAdam D. W. *et al.*, *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1967, **63**, 20.
Rusinov V. S., *An Electrophysiological Analysis of the Connecting Function of the Cerebral Cortex in the Presence of a Dominant Region Area. Abstr. Commun. 19. Int. Physiol. Congr., Montreal, 1953.*
Schachter S., *The Interaction of Cognitive and Physiological Determinants of Emotional State*, in Berkowitz L. ed., *Advances in Experimental Social Psychology*, vol. 1, 1964, Academic Press, London, p. 49.
Scheibel M. E., Scheibel A. B., *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1963, Suppl. **24**, 235.
Sechzer J. A., *Science*, 1970, **169**, 889.
Sperry R. W., *Cerebral Organization and Behavior*, in Milner P. M., Glickman S. E., *Cognitive Processes and the Brain*, 1965, Van Nostrand, Princeton, N. J.
Spong P., Haider M., Lindsley D. B., *Science*, 1965, **148**, 394.
Sutton F., Teuting P. *et al.*, *Science*, 1967, **155**, 1436.
Valenstein E. S., Cox V. C., Kakolewsky J. W., *Science*, 1968, **159**, 1119.
Walter W. G., Cooper R. *et al.*, *Nature*, 1964, **203**, 380.
Wernicke C., *Der aphasische Symptomenkomplex*, 1874, Cohn & Weigert, Breslau.
White C. T., Eason R. G., *Psychol. Monogr.*, 1966, **80**.

GAETANO BENEDETTI

Digitized by Google

NEUROSECREZIONE

F. *neurosécrétion.* - I. *neurosecretion.* - T. *Neurosekretion.* - S. *neurosecreción.*

Il sistema nervoso controlla gli organi effettori per mezzo di terminazioni nervose che innervano direttamente i tessuti o gli organi influenzati. L'informazione portata, a livello del tessuto innervato, si trasforma da segnale nervoso in un segnale chimico: viene liberato un neurotrasmettitore che attraversa lo spazio tra terminazione nervosa e organo bersaglio e, legandosi a recettori specifici, attiva la funzione da stimolare. Tale tipo di controllo è detto *secretomotore*: esempi classici di tale meccanismo sono le modalità d'azione del sistema nervoso sui muscoli scheletrici e sulle ghiandole a secrezione esterna.

Le ghiandole a secrezione interna (e in particolare l'ipofisi anteriore), pur essendo sotto il controllo del S.N.C., non sono attivate da meccanismi analoghi a quello appena descritto. Non esiste per esse un'innervazione diretta che solleciti la loro attività.

Circa 50 anni fa si osservò tuttavia che nei neuriti che dall'ipotalamo anteriore raggiungono l'ipofisi posteriore erano presenti granuli simili a quelli di secrezione, già noti per i neuroni gangliari classici; questi granuli risultarono contenere gli ormoni propri della postipofisi, ossitocina e vasopressina. Si giunse presto a concludere che esistono particolari neuroni che hanno, al tempo stesso, caratteristiche nervose e ghiandolari: i nuclei magnocellulari (sopraottici e paraventricolari) rispondono agli impulsi nervosi con la produzione di *neurosecreti*, che fluiscono negli assoni e si accumulano nell'ipofisi posteriore, per poi riversarsi nella circolazione generale. Tali neurosecreti sono rappresentati appunto da ossitocina e vasopressina legate alle loro proteine vettrici, le neurofisine.

Si è allora in presenza di cellule nervose che producono *ormoni* che entrano poi nel sangue per svolgere in proprio azioni endocrine specifiche. Il meccanismo qui descritto è appunto quello della *neurosecrezione*.

A ben guardare, anche la trasmissione sinaptica classica può essere considerata un esempio di n.: i neurotrasmettitori sintetizzati e liberati dal neurone presinaptico sviluppano a livello della membrana postsinaptica azioni assimilabili a quelle svolte dagli ormoni liberati dalle cellule neurosecretorie.

Anche i principi sintetizzati dall'ipotalamo per il controllo dell'ipofisi anteriore vengono prodotti mediante il meccanismo di n.: i nuclei parvicellulari dell'area ipofisiotropa ipotalamica rispondono ai segnali nervosi in arrivo ad essi con la sintesi dei fattori ipotalamici che fluiscono nei loro assoni fino a liberarsi nella circolazione portale ipofisaria, per andare a stimolare — o a inibire — la sintesi e la liberazione delle tropine ipofisarie.

Bibliografia

Ganong W. F., Martini L. eds., *Frontiers in Neuroendocrinology*, voll. 1-6, 1969-1980, Raven Press, New York.
Guillemin R., *Recent Prog. Horm. Res.*, 1977, **33**, 1.
Martin J. B., Reichlin S. *et al.* eds., *Neurosecretion and Brain Peptides*, 1981, Raven, New York.
Martini L., Besser G. M. eds., *Clinical Neuroendocrinology*, 1977, Academic Press, New York.
Martini L., Motta M., Fraschini F. eds., *The Hypothalamus*, 1970, Academic Press, New York.
Müller E. E., Nisticò G., Scapagnini U., *Neurotransmitters and Anterior Pituitary Function*, 1977, Academic Press, New York.
Piva F., Motta M., Martini L., in De Groot L. J. ed., *Endocrinology*, 1979, Grune & Stratton, New York, p. 21.

FLAVIO PIVA

NEUROSI: V. NEVROSI.

NEUROSIFILIDE

F. *neurosyphilis.* - I. *neurosyphilis.* - T. *Neurosyphilis; Neurolues.* - S. *neurosifilis.*

SOMMARIO

Generalità

La sifilide in tutte le sue fasi, e in specie in quella terziaria, può colpire tutto l'asse cerebrospinale dando luogo a lesioni diverse, diffuse o localizzate, sia nel parenchima nervoso, sia nel sistema vascolare che nelle meningi. *Neurosifilide* è un termine generale che comprende la molteplicità delle manifestazioni anatomopatologiche e cliniche con cui la malattia si presenta nel sistema nervoso.

Bayle (1822) riportò per primo il quadro della paralisi progressiva che venne così chiamata da Delaye (1824). Budd (1842) descriveva «l'emiplegia sifilitica», Romberg (1846) il quadro della tabe, Argyll Robertson (1869) il segno clinico che va sotto il suo nome. Fournier nel 1878 precisava gli aspetti anatomopatologici e clinici della paralisi progressiva e nel 1866 descriveva la sifilide congenita.

Dopo la scoperta del treponema come agente etiologico della sifilide (Schaudinn e Hoffmann, 1905) si apriva una nuova era nello studio di questa malattia e anche delle sue manifestazioni nervose: Noguchi e Moore (1913) dimostravano il treponema nell'encefalo di soggetti affetti da paralisi progressiva, Marinesco e Minea (1913) lo riscontravano nella meningite luetica. La storia della terapia ricorda i nomi di Ehrlich, che nel 1911 introduceva l'uso del Salvarsan®, di Wagner-Jauregg, che nel 1917 scopriva la malarioterapia e di Mahoney e coll., che nel 1943 usavano per la prima volta la penicillina nel trattamento della sifilide.

Etiopatogenesi

Le spirochete possono raggiungere il sistema nervoso attraverso i vasi, i linfatici perivascolari e le guaine dei nervi periferici. Sembra dimostrato che nella maggioranza dei casi l'infezione si diffonda per via ematica e che il liquor possa contribuire all'ulteriore disseminazione.

Si ritiene che il treponema entri nelle meningi nei due anni successivi all'infezione: secondo Moore (1944) in tutti i casi di sifilide, in percentuali variabili fra il 30 e il 60%, secondo Greenfield (1976), nel 13,9%, secondo Dattner (1944). Nella fase iniziale la n. è in genere asintomatica e l'apprezzamento dell'invasione delle meningi è attuabile esclusivamente mediante il rilievo delle modificazioni del contenuto cellulare e proteico del liquor; peraltro la rachicentesi è, secondo alcuni, sconsigliabile per il rischio di una diffusione meningea dell'infezione. Si presume che gli agenti patogeni rimangano a lungo circoscritti in limitate aree meningoencefaliche dove si sviluppano infiltrati linfocitari e plasmacellulari e proliferazioni di tessuto fibroso. Il meccanismo connesso alla riattivazione della malattia è soltanto ipotizzabile e si pensa che possa essere correlato in tutto o in parte alla reattività immunitaria dell'ospite (Schmidt e Gonyea, 1975). L'ipotesi dell'esistenza di ceppi di spirochete neurotrope (Levaditi e A. Marie, 1919) non ha avuto conferma. Variabilità individuali della risposta immunitaria sarebbero anche all'origine della molteplicità dei qua-

Digitized by Google

dri anatomopatologici e elinici della n. terziaria e, in particolare, della differenziazione fondamentale in forme parenchimatose e in forme meningovascolari. Nelle forme parenchimatose la reazione immunitaria è scarsa, di tipo prevalentemente umorale, e il riscontro di treponemi vivi nei tessuti è frequente; all'inverso, nelle forme meningovascolari, intense reazioni infiltrative e fibrotiche, simili alle manifestazioni terziarie negli altri organi, testimonierebbero una più energica reazione dell'ospite. A favore della presenza di un'anergia di base negli affetti da n. parenchimatosa, Dattner (1944) dimostrava una negatività della reazione alla tubercolina nell'80% dei casi di paralisi progressiva; al contrario, nei soggetti normali l'80% forniva risposte positive. Un altro argomento a favore della responsabilità dell'ospite nel determinismo delle diverse forme è costituito dall'osservazione che in corso di malarioterapia la stimolazione delle difese immunitarie attuata dagli accessi febbrili ha più volte determinato, insieme al miglioramento clinico di una paralisi progressiva, la comparsa di formazioni gommose tipiche delle forme meningovascolàri.

Criteri classificativi

Oltre che per le considerazioni patogenetiche e anatomopatologiche sopra esposte, la *n. parenchimatosa* e la *n. meningovascolare* si differenziano sul piano clinico per la durata del periodo di incubazione, da poche settimane a 4-5 anni nelle forme meningovascolari, da 10 a 20 anni nelle forme parenchimatose, e nella risposta alle terapie specifiche (sempre ottimale nelle forme meningovascolari, spesso parziale nelle forme parenchimatose).

Nell'ambito di questa generale distinzione ulteriori classificazioni sono possibili, sia in base alla sede prevalente delle lesioni (forme cerebrali e forme spinali), sia in base alle strutture prevalentemente colpite (sifilide della base, della convessità, intracerebrale, mesencefalica, etc.), sia in base alle modalità del decorso (forme latenti o asintomatiche, forme acute, forme croniche).

Nell'esposizione che segue, sulla traccia della classificazione data da Greenfield (1976), descriviamo i principali aspetti anatomopatologici e clinici delle più comuni forme di n.

Aspetti anatomopatologici e clinici delle diverse forme

Nell'ambito delle *forme meningovascolari* o *mesodermiche* si descrivono meningiti luetiche, n. gommosa, n. vascolare.

Meningiti luetiche

L'interessamento delle meningi, prevalentemente delle leptomeningi, è frequente in tutti gli stadi della sifilide. A seconda delle manifestazioni cliniche si distinguono meningiti latenti, acute e croniche.

Le *meningiti latenti* sono riscontrabili negli stadi primo-secondario (meningiti latenti precoci) o nella fase di remissione da forme cliniche sottoposte a terapia (meningiti latenti tardive). Queste forme sono identificabili esclusivamente attraverso i reperti liquorali che consistono in modesta pleiocitosi linfocitaria, lieve iperproteinorrachia, costante positività alle reazioni antigeniche. I rari casi descritti in letteratura come giunti a un esame autoptico presentavano infiltrati linfoplasmacellulari di estensione variabile nelle meningi, nelle pareti dei vasi e negli spazi di Virchow-Robin. La sintomatologia clinica può mancare del tutto o non avere caratteri di specificità (cefalea, dolori alla nuca, al dorso, agli arti, insonnia, astenia, modesta iperreflessia generalizzata).

Le *meningiti acute* si riscontrano oggi raramente e quasi sempre durante lo stadio secondario, contemporaneamente o poco dopo le manifestazioni cutanee. In questi casi il quadro anatomopatologico non differisce da quello di altre meningiti acute purulente e consiste in intensi fenomeni essudativi con pleiocitosi (polimorfonucleare nelle fasi precoci e successivamente linfocitaria), iperproteinorrachia ed ipoglicorrachia (Fisher e Poser, 1977; Melvin e Mildvan, 1979). I sintomi (cefalea, insonnia, nausea, vomito, ipertermia) e i segni obiettivi (rigidità meningea, strabismo, etc.) sono quelli tipici di ogni meningite acuta. Le reazioni antigeniche nel siero e nel liquor sono marcatamente positive.

Le *meningiti croniche*, tipiche della fase terziaria, sono più frequenti e possono costituire l'evoluzione delle forme precedenti. Gli aspetti anatomopatologici consistono in ispessimento delle leptomeningi, che aderiscono alla superficie dell'encefalo o del midollo conglobando i vasi e i nervi che le attraversano, e in infiltrati linfoplasmacellulari. Questi infiltrati, localizzati in prevalenza intorno ai piccoli vasi meningei, ne invadono le guaine esterne e ne seguono il decorso lungo gli spazi di Virchow-Robin, fino a raggiungere il parenchima nervoso; ne deriva un'encefalite secondaria (meningoencefalite luetica) che si differenzia dalla paralisi progressiva in quanto in essa l'interessamento parenchimale è primitivo. La costante associazione della meningite con fenomeni infiltrativi vasali rende inoltre frequente il riscontro di forme miste (*sifilide meningovascolare*) (fig. 1). A seconda delle caratteristiche e della localizzazione prevalente del processo infiammatorio nell'ambito delle meningiti croniche luetiche si realizzano quadri anatomopatologici e clinici sufficientemente distinti fra i quali ricordiamo i seguenti.

La *meningite basale diffusa*, che coinvolge i nervi cranici, specialmente l'ottico, l'oculomotore comune, l'abducente e l'acustico e si complica spesso con idrocefalo (Greenfield e Stern, 1932), sia per ostruzione degli spazi subaracnoidei della fossa cranica posteriore, sia per obliterazione fibrosa dei forami di Luschka e di Magendie, sia, più raramente, per un'intensa ependimite granulare occludente il IV ventricolo (Merrit *et al.*, 1946). L'ependimite granulare, reperto frequente in queste forme, anche se non del tutto specifico, è dovuta a una proliferazione di noduli gliali immediatamente al di sopra dell'ependima, che conferisce al rivestimento dei ventricoli un aspetto rugoso «a lingua di gatto».

L'*aracnoidite spinale diffusa* e la *pachimeningite cervicale ipertrofica* costituiscono due varietà di localizzazione della meningite cronica luetica nel midollo spinale. Tali forme, in associazione alle costanti arteriti specifiche dei vasi spinali e ai fenomeni ischemici parenchimali a esse conseguenti, determinano una molteplicità di manifestazioni cliniche che vengono dalla maggior parte degli AA. (Merrit *et al.*, 1946; Wilson, 1954; Storm-Mathisen, 1978) raggruppate sotto la denominazione complessiva di *sifilide spinale*; vengono così ricondotti a un'unica base anatomopatologica quadri clinici diversi descritti in passato con varie denominazioni: meningomielite luetica, paraplegia spastica di Erb, sclerosi sistematizzata, amiotrofia luetica. In queste forme, sintomi di compressione locale (dolori e alterazioni sensitive a distribuzione radicolare, fascicolazioni e atrofie muscolari, alterazioni dei riflessi tendineo-muscolari) si associano a danni vascolari midollari più o meno circoscritti; si possono avere i quadri elinici di una lesione spinale trasversa acuta più o meno completa o di una paraplegia spastica a lenta ingravescenza.

Digitized by Google

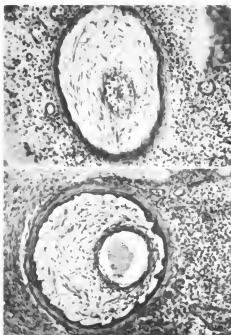



Fig. 1. Lue meningovascolare. Arterie meningee con processo di endoarterite obliterante. (Colorazione ematossilina-eosina). (*Osservazione Bartoloni*).

Neurosifilide gommosa

Oggi di rarissimo riscontro. Le gomme sono costituite da proliferazione di istiociti, linfociti, cellule giganti e abbondante quantità di tessuto collagene; si presentano in forma di nodosità rotondeggianti, di consistenza elastica, isolate o disseminate nelle meningi, sulla superficie cerebrale, nella sostanza bianca degli emisferi o sulla base dell'encefalo; le loro dimensioni sono variabili; esse possono ingrandirsi, talvolta cospicuamente, dando luogo a fenomeni espansivi in tutto simili a quelli tumorali.

Neurosifilide vascolare

Le alterazioni dei vasi arteriosi, che ricorrono in misura più o meno estesa in tutte le forme di n., in alcuni casi predominano e causano i maggiori sintomi clinici. L'aspetto anatomopatologico delle arterie di grosso e medio calibro nella sifilide fu descritto da Heubner nel 1874 con il termine di «endoarterite obliterante» e consiste in iperplasia dell'intima, più o meno concentrica, e in infiltrazione linfoplasmacellulare della media e dell'avventizia. In conseguenza delle modificazioni delle pareti vasali possono verificarsi dilatazioni aneurismatiche o occlusioni del lume vasale che comportano, sul piano clinico, la possibilità di manifestazioni emorragiche o più frequentemente ischemiche. La sintomatologia dipende dalla regione in cui avviene l'ischemia; episodi di *claudicatio intermittens* cerebrale di solito precedono l'episodio ictale.

Neurosifilide parenchimatosa o ectodermica

Nelle forme di *n. parenchimatosa* o *ectodermica* le alterazioni prevalenti sono a carico degli elementi cellulari nervosi e danno luogo a quadri di encefalite cronica primaria (paralisi progressiva); l'inclusione della tabe nelle forme parenchimatose è discussa e appare solo parzialmente giustificata dal reperto preponderante di lesioni nelle radici dorsali e nelle colonne posteriori del midollo (Greenfield, 1976). Per la *paralisi progressiva* e la *tabe* si rimanda alle rispettive voci.

Tradizionalmente si descrivono a parte due forme di n. parenchimatosa che possono presentarsi isolate o rientrare nel quadro delle precedenti: l'atrofia ottica primitiva luetica e la demenza paralitica di Lissauer.

Nell'*atrofia ottica primitiva luetica* si osservano infiltrazione linfocitaria delle guaine meningee del nervo ottico, degenerazione delle fibre nervose e gliosi secondaria interstiziale della porzione intracranica del nervo (Leri, 1903; Epstein, 1940). Il quadro clinico si presenta isolato o in associazione a sintomi di paralisi progressiva o di tabe e consiste in progressiva diminuzione del *visus* e del campo visivo che insorge spesso in forma asimmetrica ed esita nella cecità completa. Allo studio del *fundus oculi* la papilla appare intensamente pallida e a margini netti.

Distinte da queste forme sono le atrofie ottiche secondarie che possono comparire in corso di idrocefalo o in seguito ad aracnoidite otticochiasmatica specifica.

La *demenza paralitica di Lissauer* consiste in una rara variante della paralisi progressiva, caratterizzata clinicamente da attacchi epilettici o apoplettici e da sintomi focali come emiplegia o afasia e contraddistinta da reperti anatomopatologici prevalenti nei lobi temporali, nelle regioni parietali inferiori e nell'*insula*, con presenza nelle circonvoluzioni colpite di uno «stato spongioso» del 2° e 3° strato corticale e di «cellule rigonfie», con nuclei e granuli di Nissl spostati alla periferia, nel 5° e 6° strato.

Sifilide congenita

La trasmissione del treponema durante la gravidanza avviene attraverso la placenta; il rischio di contagio inizia pertanto dopo il IV mese di gestazione, quando lo sviluppo della placenta è completo. Questa evenienza è quasi costante se la madre è affetta da sifilide allo stadio attivo primo-secondario e diminuisce, in termini di probabilità, quanto più la madre si trovi in stadi avanzati della malattia, fino a diventare molto rara dopo i 10 anni di storia clinica (Willcox, 1964). Nella madre la gravidanza ha di solito un effetto attenuatore dell'acuzie della malattia. Nel feto possono verificarsi danni che ne provocano la morte intrauterina. Se il parto viene portato a termine, la sifilide si può manifestare, o al momento della nascita, o nelle prime settimane o mesi di vita o, infine, tardivamente, dopo molti anni, nel qual caso possono insorgere difficoltà di distinzione con le forme acquisite.

Le manifestazioni anatomopatologiche e cliniche della n. congenita non differiscono da quelle delle forme acquisite. Sono particolarmente frequenti ritardi dello sviluppo mentale, sindromi idrocefaliche della prima infanzia, sindromi comiziali e insufficienze vascolari cerebrali.

La tabe è di raro riscontro; la paralisi progressiva, quando è dovuta a sifilide congenita, si manifesta tardivamente alla fine del 1° e durante il 2° decennio di vita, è di solito grave e differisce da quella acquisita per la maggiore diffusione delle alterazioni nell'encefalo e la possibile compromissione della corteccia cerebellare.

Le forme di sifilide congenita si associano frequentemente alle classiche «stimmate» provocate dalla sifilide in altri organi e apparati: denti incisivi piccoli, distanziati, dentellati, più stretti nel margine tagliente che alla base della gengiva («denti di Hutchinson»), cheratite intersti-

Digitized by Google

ziale, sordità, deformazioni del naso «a sella» o della tibia «a sciabola», strie cutanee periorifiziali, etc.

Criteri diagnostici

Dopo l'impiego della penicillina la n. è diventata molto meno frequente: dall'8% si è scesi all'1,4% nella popolazione di malati ricoverati in reparti neuropsichiatrici (Loeb, 1977).

Una recrudescenza delle forme primo-secondarie della sifilide, verificatasi a partire dal 1960 (Willcox, 1972), fa tuttavia temere la possibilità di un incremento dei casi di n., in parte già in atto secondo alcuni (Luxon, 1979). L'uso spesso indiscriminato degli antibiotici rende inoltre più frequente il riscontro di forme attenuate ma non soppresse (King e Nicol, 1975). Numerosi AA. rilevano che i quadri classici della n. sono oggi di raro riscontro mentre appaiono in aumento forme cliniche fruste che si manifestano con sintomi aspecifici o isolati. Hooshmand e coll. (1972), in una casistica di 241 casi, riferiscono che il 43,2% dei pazienti riconosciuti affetti da n. sulla base dei risultati delle analisi sierologiche e liquorali, presentava sintomi non correlabili a uno specifico quadro clinico (sintomi comiziali a insorgenza tardiva nel 24,4%; alterazioni delle sensibilità non meglio precisate nel 33,7%; depressione nel 5%; mania nel 3,3%; modificazioni della personalità nel 2%).

Sulla base delle osservazioni di questi AA. si possono descrivere i segni clinici più frequentemente riscontrabili suddividendoli in tre categorie.

1) *Segni neurologici.* Sono sostanzialmente quelli descritti nella tabe, nella paralisi progressiva e nella sifilide meningovascolare, che, se compaiono isolati, possono risultare di difficile riconoscimento. Vengono frequentemente riportate anomalie dei riflessi tendineo-muscolari, alterazioni delle sensibilità propriocettive, disartria, sintomi di vasculopatia cerebrale ischemica.

2) *Segni oftalmici.* Costituiscono i reperti più frequenti (ca. nella metà dei casi di Hooshmand e coll., 1972) e sono i più indicativi nel suggerire o nel confermare il sospetto di n. Si descrivono atrofie iridee, corioretiniti, retiniti pigmentose, anomalie pupillari (Argyll Robertson, pupilla tonica, etc.), ptosi palpebrali, oftalmoplegie, atrofie ottiche primitive o secondarie.

3) *Segni psichiatrici.* Sono molteplici e possono consistere sia in semplici reazioni nevrotiche d'allarme reattive al solo timore della malattia (la cosiddetta sifilofobia), sia in sintomi distimici a tipo depressivo o maniacale come nella paralisi progressiva, sia in sintomi demenziali come nelle forme avanzate della paralisi progressiva o in forme di n. vascolare diffusa che ricordano la demenza arteriosclerotica.

Nella maggioranza dei casi la diagnosi dipende dai risultati degli esami sierologici e liquorali.

L'*esame del liquor* è la principale metodica di laboratorio per la diagnosi e il controllo dell'efficacia della terapia nella sifilide del sistema nervoso; in particolare, nelle forme asintomatiche rappresenta il solo mezzo diagnostico. I livelli del contenuto proteico insieme a quelli del contenuto cellulare sono i primi a normalizzarsi dopo un trattamento efficace. Indici ancora più sensibili dell'attività della malattia sarebbero costituiti dalle immunoglobuline IgG e IgM del siero (Oxelius e coll., 1969).

Connessi alle variazioni del contenuto proteico liquorale sono i *test colloidali* che si basano sulla proprietà che certe globuline hanno di precipitare lo stato colloidale di sospensione di metalli e resine (mastice, oro, benzonio). Tali metodiche, consistenti nell'identificazione di curve di precipitazione caratteristiche in seguito ad aggiunta della sostanza colloidale a diluizioni progressive di liquor, sono oggi meno usate che in passato.

I test rivolti all'identificazione di anticorpi nella sifilide sono distinguibili in due gruppi a seconda che siano diretti a svelare anticorpi non specifici («reagine»), o anticorpi specifici diretti contro gli antigeni propri dei treponemi patogeni. I primi, denominati anche *test non treponemici*, sono meno sensibili e specifici; risulterebbero negativi nel 38% dei casi di n. (Deacon e coll., 1966), ma economici e di rapida esecuzione, e quindi molto usati per indagini routinarie. Consistono in metodiche di fissazione del complemento (come la reazione di Wasserman) o di flocculazione (come la VDRL). I *test treponemici* consistono in: 1) metodiche di immobilizzazione dei treponemi vivi (come nel test di Nelson-Mayer, 1949); 2) reazioni di emoagglutinazione passiva (come nel TPHA test); 3) reazioni di immunofluorescenza. Fra queste ultime, il test denominato FTA-ABS, (*Fluorescent Treponemal Antibody Absorption*) sembra quello di scelta perché unisce alla relativa facilità di esecuzione la caratteristica della massima specificità di reazione, risultando positivo in più del 95% dei casi (Deacon e coll., 1966).

I test antigenici e le curve colloidali possono rimanere positivi anche per lunghi periodi dopo la normalizzazione del contenuto proteico e cellulare del liquor. Da rilevare che i test non treponemici possono persistere positivi molto a lungo nonostante l'efficacia del trattamento e anche dopo totale regressione della malattia.

V. anche: LIQUOR (VIII, 2217).

Terapia

Molte delle sostanze e delle pratiche terapeutiche usate un tempo nel trattamento della n., come il mercurio, l'arsenico pentavalente, il bismuto e la malarioterapia, hanno ormai un interesse quasi esclusivamente storico. La penicillina è il trattamento di elezione per la scarsa tossicità, maneggevolezza, rapidità di impiego ed efficacia treponemicida; quest'ultima è tuttora valida non essendosi riscontrati segni di resistenza da parte del treponema anche a distanza di ormai quasi 40 anni dal primo impiego dell'antibiotico nella cura della sifilide (Schmidt e Gonyea, 1975). L'efficacia della penicillina nella n. appare tuttavia diversa da quella indiscussa che si osserva nelle forme primo-secondarie della malattia. Questo fatto sembra dipendere innanzitutto dal meccanismo d'azione dell'antibiotico che, agendo sul treponema in fase di divisione, risulta tanto più efficace quanto più la malattia si trovi in fase attiva; in secondo luogo, il superamento della barriera ematomeningea da parte della penicillina dipende largamente dallo stato di infiammazione delle meningi e se questo è modesto, come in alcune forme di n., possono verificarsi concentrazioni liquorali di antibiotico insufficienti.

Numerose pubblicazioni, negli ultimi anni, hanno dimostrato l'opportunità di impiegare nel trattamento della n. dosaggi di penicillina molto più consistenti di quelli tradizionalmente usati, al fine di assicurare efficaci concentrazioni liquorali di antibiotico (Short e coll., 1966; Hooshmand e coll., 1972; Tramont, 1976; Mohr e coll., 1976). Per questo, pur non essendovi in letteratura una concordanza sulle dosi e gli schemi terapeutici da adottare, viene dai più sottolineata l'esigenza di impiegare dosaggi elevati di penicillina preferibilmente per infusione endovenosa (da 10 a 20 milioni di U.I. di procainopenicillina G giornalieri per un periodo medio di ca. 10 giorni).

Un problema non trascurabile è costituito dalla possibilità di reazioni allergiche alla penicillina (dall'1 al 10% dei pazienti trattati, secondo Van Arsdel, 1965; Smith e coll., 1966). Queste possono manifestarsi immediatamente, nei primi 20-30 min dopo la somministrazione del farmaco, con fenomeni anafilattici; o nei primi 3 giorni, con fenomeni di angioedema o orticaria; o più tardivamente, con esantemi o più rare forme di allergia cronica.

Digitized by Google

Le reazioni più gravi sono quelle immediate: alcune statistiche riportano un decesso ogni 10.000 pazienti trattati (Minkin e Lynch, 1968). Per questi motivi viene da alcuni raccomandata la pratica dell'uso dei test cutanei o del RAST (*Radio Allergic Sorbent Test*) prima di iniziare un trattamento penicillinico; tale pratica, tuttavia, non garantisce in assoluto la sicurezza di impiego (Van Dellen, 1970). V. anche: PENICILLINE; SIFILIDE.

Bibliografia

Dattner B., *The Management of Neurosyphilis*, 1944, Grune & Stratton, New York.
Deacon W. E., Lucas J. B., Price E. V., *J.A.M.A.*, 1966, **198**, 624.
Delaney P., *Neurology (Minneap.)*, 1976, **26**, 591.
Epstein S. H., *Am. J. Pathol.*, 1940, **16**, 157.
Fisher M., Poser C. M., *Arch. Neurol.*, 1977, **34**, 785.
Greenfield J. G., Stern R. O., *Brain*, 1932, **55**, 367.
Greenfield's Neuropathology, 1976, 3 ed., Arnold, London.
Hooshmand H., Escobar M. R., Kopf S. W., *J.A.M.A.*, 1972, **219**, 726.
King A., Nicol C., *Venereal Diseases*, 1975, 3 ed., Baillière & Tindall, London.
Koffman O., *Can. Med. Assoc. J.*, 1956, **74**, 807.
Leri A., *Cécité et tabes*. Thesis, Paris, Y. Rueff, 1903-1904.
Loeb C., *Neurosifilide*, in Fazio C., Loeb C., *Neurologia*, II, 1977, Universo, Roma, p. 685.
Luxon L., Lees A. J., Greenwood R. J., *Lancet*, 1979, **1**, 8107.
Melvin E. T., Mildvan D., *Mt. Sinai J. Med. NY*, 1979, **46**, 201.
Merrit H. H., Adams R. D., Solomon H. C., *Neurosyphilis*, 1946, Oxford Univ. Press, New York.
Minkin W., Lynch P. J., *Milit. Med.*, 1968, **133**, 557.
Mohr J. A., Griffiths W. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1976, **236**, 2208.
Moore J. E., *The Modern Treatment of Syphilis*, 1944, Thomas, Springfield.
Olansky S., *Med. Clin. North Am.*, 1972, **56**, 1145.
Oxelius V. A., Rorsman H., Laurell A. B., *Br. J. Vener. Dis.*, 1969, **45**, 121.
Schmidt R. P., Gonyea E. F., *Neurosyphilis*, in Baker A. B., Baker L. H. eds., *Clinical Neurology*, II, 1975, Harper & Row, New York, p. 1.
Short D. H., Knox D. H., Glickman J., *Arch. Dermatol.*, 1966, **93**, 87.
Smith J. W., Johnson J. E., Cluff L. E., *N. Engl. J. Med.*, 1966, **274**, 998.
Storm-Mathisen A., *Syphilis*, in Vinken P. G., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 33, 1978, Elsevier, Amsterdam, p. 337, *bibl.*
Tramont E. C., *J.A.M.A.*, 1976, **236**, 2206.
Van Arsdel P. P., *J.A.M.A.*, 1965, **191**, 238.
Van Dellen R. G., Gleich G. J., *Med. Clin. North Am.*, 1970, **54**, 997.
Willcox R. R., *Textbook of Venereal Diseases and Treponematoses*, 1964, 2 ed., Heinemann, London.
Willcox R. R., *Med. Clin. North Am.*, 1972, **56**, 1057.
Wilson S. A. K., *Neurology*, 1954, 2 ed., Butterworth, London, *bibl.*

MAURO BROGI

NEUROVASCOLARI SINDROMI

F. *syndromes neurovasculaires*. - I. *neurovascular syndromes*. - T. *neurovaskuläre Syndromen*. - S. *síndromes neurovasculares*.

SOMMARIO

Definizione

Sotto la denominazione di *sindromi neurovascolari* sono comprese alcune condizioni morbose che causano, nelle parti distali degli arti, disturbi soggettivi e/o alterazioni della perfusione ematica. In questa sede saranno trattati gli aspetti storici, le caratteristiche fisiopatologiche, le manifestazioni cliniche, la terapia e la prognosi delle principali affezioni di questo gruppo.

Sindrome dell'egresso toracico (thoracic outlet syndrome)

Nel 1956 Peet *et al.* osservarono che alcune sindromi (costoclavicolare, della costa cervicale, dello scaleno anteriore, del piccolo pettorale, della I costa toracica) presentavano in realtà uno stesso quadro sintomatologico, derivante, per la precisione, dalla compressione o dallo stiramento del plesso brachiale e dei vasi succlavi. Essi proposero che tutte queste affezioni venissero raggruppate sotto la denominazione di «sindrome dell'egresso toracico». La sindrome dell'egresso toracico (o sindrome da compressione dell'egresso toracico, come preferirono denominarla Rob e Standeven nel 1958) comprende, quindi, tutte le manifestazioni finora conosciute (incluse quelle da iperabduzione) che siano causate dalla compressione delle strutture neurovascolari destinate all'arto superiore. Tale espressione costituisce attualmente il termine preferito per indicare le forme morbose di questo gruppo.

I sintomi della sindrome dell'egresso toracico sono determinati dalla compressione del plesso brachiale e/o dei vasi succlavio-ascellari nella regione compresa tra l'egresso toracico e l'inserzione del muscolo piccolo pettorale sull'apofisi coracoide. La sintomatologia è per lo più di carattere neurologico (85-95% dei casi), ma può anche essere di origine esclusivamente vascolare o di tipo misto. Gli abituali sintomi neurologici, che si manifestano nel territorio di innervazione del plesso brachiale e in particolar modo del nervo ulnare (CVIII-TI), consistono in dolore, parestesie, sensazione di intorpidimento e difficoltà motorie. I disturbi vascolari sono di solito dovuti alla compressione dell'arteria, ma con minor frequenza possono invece dipendere dall'ostruzione venosa. La sintomatologia richiama l'attenzione del medico sulla zona colpita, ma non permette di identificare con esattezza il luogo della compressione, né di distinguere la sindrome dell'egresso toracico da altre affezioni che interessano la stessa regione, come, ad es., le ernie del disco cervicali, i tumori del midollo spinale, le neoplasie, la sindrome spalla-mano, l'embolia arteriosa e la sindrome di Raynaud.

Cenni storici

Uno dei primi casi descritti di sindrome dell'egresso toracico è forse quello di Willshire, che nel 1860 osservò un'arteria succlavia pulsante presumibilmente incrociata da una costa cervicale. Coote, nel 1861, eseguì uno dei primi interventi chirurgici per sindrome dell'egresso toracico, effettuando, per decomprimere i vasi e i nervi ascellari, la resezione di una costa cervicale (Clagett, 1962). Murphy, nel 1905, e Keen, nel 1907, sottolinearono l'importanza delle coste cervicali e del muscolo scaleno anteriore nella patogenesi della sindrome, e constatarono che, in alcuni casi, le manifestazioni cliniche potevano essere alleviate dall'escissione di tali coste o dalla sezione del muscolo scaleno. Il ruolo etiologico della I costa toracica fu messo in evidenza da Stopford e Telford nel 1919 e confermato da Brickner nel 1927. Nel 1920 Law osservò che una compressione del fascio neurovascolare poteva dipendere dalla presenza di «legamenti accessori», e suggerì l'opportunità di sottoporli a escissione chirurgica.

La manovra di Adson, mediante la quale si evidenzia una compressione dell'arteria succlavia o del plesso brachiale da parte dei muscoli scaleni, fu descritta nel 1927. La compressione del fascio neurovascolare nello stretto costoclavicolare fu osservata da Falconer e Weddell nel 1943; quella da iperabduzione del braccio fu descritta da Wright nel 1945.

Benché fossero già state proposte la sezione dei muscoli scaleni e dei legamenti accessori, nonché la rimozione delle coste cervicali e quella di parti della clavicola e della I costa toracica, il trattamento della sindrome dell'egresso toracico rimase incerto fino al 1962, quando alcuni AA. (Falconer e Li; Clagett) espressero la loro preferenza per l'intervento di resezione della I costa. Falconer e Li adottarono, a questo scopo, una via d'accesso anteriore, mentre Clagett utilizzò una via d'accesso posteriore. Nel 1966 Roos propose, per l'intervento di resezione della I costa, una via d'accesso transascellare. La resezione della I costa, eseguita per via transascellare, è oggi divenuta il trattamento chirurgico elettivo della maggior parte dei pazienti affetti da questa sindrome.

Fisiopatologia

I sintomi da compressione del plesso brachiale consistono in dolore, parestesie, intorpidimento e debolezza muscolare, specialmente evidenti nel territorio di distribuzione del nervo ulnare (CVIII-TI). I disturbi da compressione dell'arteria succlavio-ascellare sono costituiti da debolezza e facile esauribilità muscolare, con scarsa tolleranza allo sforzo da parte dell'arto interessato. Il polso radiale può essere inoltre debole o assente, mentre la mano assume, in posizione elevata, un colorito bianco e possono talora osservarsi manifestazioni di gangrena. I sintomi da compressione del segmento venoso succlavio-ascellare, infine, consistono in edema dell'intero arto, modificazioni a chiazze del colorito cutaneo, sensazione di pesantezza e di stanchezza, dolore.

La compressione del fascio neurovascolare che ha luogo in uno o più punti dell'egresso toracico dipende generalmente da atteggiamenti posturali viziati, da un aumento di peso o da anomalie ossee o muscolari. Tuttavia, anche i traumi, le neoplasie e altri fattori anatomofunzionali possono causare la compressione delle strutture vascolari e nervose.

1) Le coste cervicali (fig. 1) sono presenti in ca. l'1% della popolazione generale e nel 75-80% dei casi sono bilaterali; tuttavia soltanto nel 10% dei soggetti colpiti determinano la comparsa di sintomi clinici. Le coste cervicali sono di solito costituite non solo dalla parte ossea visibile radiologicamente, ma anche da una porzione cartilaginea e, spesso, vi è una banda fibrosa tesa tra l'estremità della costa cervicale stessa e la I costa toracica. Le coste cervicali possono comprimere o irritare varie porzioni dell'adiacente plesso brachiale e possono altresì comprimere o distorcere l'arteria succlavia.

2) La presenza di un'apofisi trasversa di CVII particolarmente lunga può causare disturbi simili a quelli prodotti dalle coste cervicali.

3) La I costa toracica può essere talvolta anomala e non entrare direttamente in contatto con lo sterno. Spesso, tuttavia, il suo margine inferiore è connesso allo sterno o alla II costa per mezzo di strutture legamentose, che possono determinare la compressione della parte inferiore del plesso brachiale.

4) La compressione delle formazioni vascolari e nervose può essere anche causata da variazioni anatomiche dei muscoli scaleni e, in particolare, dalla presenza di un muscolo scaleno minimo (Kirgis e Reed, 1948).

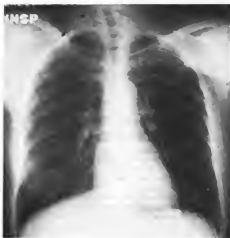



Fig. 1. Esame radiografico in un caso di sindrome dell'egresso toracico; una costa cervicale è indicata dalle 2 frecce. La freccia inferiore indica il punto dove la costa cervicale s'attacca alla prima costa toracica.

5) Le modificazioni della postura che comportano uno spostamento in basso del cavo ascellare, sotto il livello della I costa, esercitano una trazione sui vasi e sui nervi (Todd, 1912; 1922).

6) La sindrome dell'egresso toracico è di frequente riscontro nei soggetti che usano trasportare, per lavoro, carichi pesanti tenendo le braccia protese in basso e in avanti e nei soggetti le cui occupazioni richiedono un'iperabduzione degli arti superiori.

7) La compressione delle strutture neurovascolari può essere causata dalla contrazione spastica, dall'infiammazione o dalla fibrosi delle formazioni muscolari limitrofe (Priest e Nagel, 1976; Roos, 1976).

8) Gli eventi traumatici rivestono una crescente importanza tra i fattori etiologici della sindrome.

Attualmente, infatti, ca. 1/3 dei casi è, almeno apparentemente, da imputare a traumi della clavicola, della spalla, della I costa o della colonna cervicale (Mulder *et al.*, 1973; Roos e Owens, 1966). Sebbene molti pazienti riferiscano un evento traumatico verificatosi prima della comparsa dei sintomi (Sander *et al.*, 1968), è tuttavia probabile che soltanto i traumi che determinano fratture, ematomi o simili complicazioni siano effettivamente responsabili della sindrome.

9) I sintomi da compressione neurovascolare possono essere causati da neoplasie che si sviluppino in prossimità dell'egresso toracico (Echo *et al.*, 1973).

10) Una compressione delle strutture vascolari e nervose può essere prodotta da varie alterazioni degenerative come, ad es., la scoliosi cervicotoracica (Tomsick *et al.*, 1974), l'infiammazione della prima articolazione costovertebrale (Weinberg *et al.*, 1952), la sinostosi della I e della II costa.

Manifestazioni cliniche

La sindrome dell'egresso toracico si manifesta più spesso in soggetti di sesso femminile e di età media, ma possono

Digitized by Google

essere colpiti entrambi i sessi e tutte le età. I segni e i sintomi dell'affezione variano considerevolmente a seconda dei vasi e dei nervi interessati e del livello a cui si verifica la compressione. I disturbi neurologici sono presenti nell'85-95% dei casi e consistono in dolore, parestesie e sensazione di intorpidimento, generalmente avvertiti in corrispondenza delle mani e delle dita. I sintomi si manifestano di solito nel territorio di distribuzione del nervo ulnare, ma possono riguardare qualunque regione dell'arto superiore e della cintura scapolare. Le aree di comparsa delle alterazioni sensitive e motorie dipendono specificamente dai nervi interessati. Nell'esame clinico devono essere tenute presenti altre condizioni morbose, come l'ernia del disco cervicale, i tumori del midollo spinale, la sindrome del tunnel carpale, la spondilite e la spondilolistesi, che possono produrre sintomi da compressione nervosa simili a quelli che si osservano nella sindrome dell'egresso toracico.

La compressione dell'arteria succlavio-ascellare determina sintomi di insufficienza arteriosa intermittente, consistenti in parestesie e/o sensazione di freddo. Possono anche manifestarsi claudicazione, debolezza muscolare e dolore localizzato all'avambraccio o alla mano. I disturbi possono essere aggravati dall'esercizio fisico e dall'esposizione al freddo. Se l'occlusione intermittente dell'arteria è complicata da fenomeni tromboembolici, possono comparire alterazioni ischemiche delle dita e delle mani. La diagnosi differenziale deve prendere in considerazione le altre cause di insufficienza arteriosa periferica, come l'arteriosclerosi, l'embolia arteriosa, la malattia di Raynaud, le collagenopatie e la distrofia vasomotoria riflessa.

I sintomi venosi, che si osservano raramente, consistono in dolore e pesantezza delle estremità, edema distale, congestione venosa e cianosi. Intorno alla spalla e nella parte superiore del torace può rendersi visibile un turgido circolo venoso collaterale. Nella diagnosi differenziale devono essere prese in considerazione altre possibili cause di stasi venosa, come le tromboflebiti traumatiche o idiopatiche, l'insufficienza cardiaca congestizia, le neoplasie mediastiniche, sopraclaveari o ascellari, gli aneurismi, la cellulite, la linfangite.

Diagnosi

Il paziente tipico è una donna di età media con una recente storia di aumento ponderale e con un cingolo scapolare abbassato. L'anamnesi può rivelare che il paziente svolge un'attività lavorativa particolare o ha da poco subito un trauma; essa permette inoltre di stabilire se i disturbi lamentati dal paziente fanno parte di una malattia di carattere generale, come, ad es., una collagenopatia, una neuropatia, un disordine metabolico, un'embolia arteriosa multipla, etc. L'esame obiettivo permette di formulare la diagnosi solo in ca. il 50% dei casi. È comunque opportuno eseguire un accurato esame neurologico, con speciale attenzione per le regioni innervate dal plesso brachiale. Devono essere altresì valutate le qualità del polso arterioso dalla regione ascellare a quella radiale, confrontando la perfusione ematica con quella dell'arto controlaterale e ricercando la presenza di eventuali alterazioni trofiche della cute delle mani o delle dita.

Al paziente vengono poi fatte eseguire alcune particolari manovre diagnostiche.

a) *Prova di Adson o degli scaleni* (Adson e Coffey, 1927; Adson, 1947). Mentre il medico palpa il polso radiale, il paziente compie un'inspirazione profonda, estende il collo e volge il mento verso il lato esaminato: la prova è positiva se determina la scomparsa o una riduzione del polso radiale o la comparsa di un rumore vascolare nella regione sopraclaveare, ovvero se il paziente avverte parestesie o sensazione di freddo in corrispondenza della mano. La manovra di Adson determina un sollevamento della I costa e un restringimento del triangolo interscalenico, cosicché gli eventuali sintomi prodotti sono dovuti alla compressione dell'arteria succlavia e del plesso brachiale tra la I costa e i muscoli scaleni. Se i caratteri del polso si modificano prima che venga volto il capo, si deve sospettare la presenza di una costa cervicale.

b) *Manovra costoclavicolare* (Falconer e Weddell, 1943). Mentre si controllano i polsi radiali, al paziente vengono fatte spostare le spalle in basso e indietro, in modo da assumere un atteggiamento di «attenti» esagerato. Durante questa prova si può produrre una compressione delle strutture vascolari e nervose fra la clavicola e la I costa.

c) *Manovra di iperabduzione* (Wright, 1945). Il braccio viene posto passivamente in una posizione di iperabduzione, controllando nel frattempo il polso radiale. La riduzione o la scomparsa delle pulsazioni o la comparsa di un rumore vascolare ascellare indicano la presenza di una compressione arteriosa da parte del tendine del muscolo piccolo pettorale oppure tra il suddetto tendine e la I costa. Deve essere comunque precisato che la manovra costoclavicolare e la prova di iperabduzione risultano positive in molti pazienti che non presentano alcuna sintomatologia.

Gli esami radiologici del collo e del torace rivestono una notevole importanza nella diagnosi di sindrome dell'egresso toracico. Infatti essi permettono di accertare la presenza o l'assenza di fratture, esostosi, calli ossei, artriti, restringimenti dei forami intervertebrali, anomalie delle coste cervicali o toraciche, tumori. Per dimostrare la presenza di un'ernia del disco o di altre cause di compressione del midollo cervicale può rendersi necessaria la mielografia. La compressione del tronco arterioso succlavio-ascellare da parte di coste cervicali, di coste toraciche anomale, dei muscoli scaleni o della clavicola può essere messa in evidenza per mezzo dell'arteriografia eseguita con il paziente in diverse posizioni. Lo stesso esame permette di rilevare la presenza di alterazioni vascolari di natura arteriosclerotica, di trombi, di vasospasmo e di altre anomalie. Un reperto arteriografico negativo, tuttavia, non permette di escludere la possibilità di una compressione delle strutture nervose. La diagnosi di sindrome dell'egresso toracico può essere confortata da un esame flebografico che dimostri, durante le manovre di iperabduzione o di compressione costoclavicolare, un'ostruzione della vena succlavio-ascellare.

Nella valutazione clinica di una sindrome dell'egresso toracico alcuni ritengono utile ricorrere allo studio della velocità di conduzione nervosa (Caldwell *et al.*, 1971; Urschel e Razzuk, 1972; Urschel *et al.*, 1971). Tale metodica di indagine, tuttavia, è stata abbandonata da molti AA. (compreso chi scrive) che la considerano poco vantaggiosa perché scarsamente riproducibile, in quanto soggetta a troppi fattori di variazione (Kremer e Ahlquist, 1975; Roos, 1976; Sadler *et al.*, 1975).

Trattamento

Il 60-80% dei pazienti può essere curato con efficacia senza ricorrere all'intervento chirurgico. La terapia non operatoria della sindrome dell'egresso toracico si basa su un trattamento fisioterapico volto a correggere i difetti posturali e sulla riduzione di un eventuale eccesso ponderale; andranno inoltre naturalmente evitate le posizioni capaci di provocare la comparsa dei sintomi. La terapia

Digitized by Google

fisica ha lo scopo essenziale di rinforzare i muscoli della regione cervicale e della cintura scapolare. Le terapie non chirurgiche danno risultati soddisfacenti soprattutto nei casi di recente insorgenza della sintomatologia. I disturbi cominciano in genere ad attenuarsi dopo 1 o 2 settimane di trattamento e in ca. 2 mesi è spesso possibile ottenere un sostanziale miglioramento delle condizioni cliniche. Per i pazienti che non migliorano e per quelli che presentano alterazioni vascolari o disturbi neurologici ingravescenti deve essere presa in considerazione la possibilità di ricorrere all'intervento.

Il trattamento chirurgico della sindrome dell'egresso toracico può consistere nell'escissione di una costa cervicale (Coote, in Clagett, 1962; Murphy, 1905), nella resezione del muscolo scaleno anteriore (Adson, 1947), nella resezione di una parte più (Clagett, 1962; Falconer *et al.*, 1962; White *et al.*, 1945) o meno (Stopford e Telford, 1919) estesa della I costa, nella resezione della clavicola e nella sezione del tendine del muscolo piccolo pettorale. La rimozione della maggior parte della I costa (fig. 2) permette un'efficace decompressione delle strutture neurovascolari, eccetto che nella condizione di iperabduzione del braccio. La sezione del tendine del muscolo piccolo pettorale evita anche la compressione determinata dall'iperabduzione e, in associazione all'intervento di resezione della I costa, elimina in pratica tutti i punti di compressione presenti in corrispondenza dello sbocco toracico. La via d'accesso transascellare (fig. 3) permette la migliore esposizione della I costa e del tendine del muscolo piccolo pettorale, ed è pertanto adottata in tutti i pazienti, a eccezione di quelli in cui è necessario effettuare un intervento di ricostruzione vascolare, nel qual caso, per meglio esporre i vasi, è preferibile seguire la via d'accesso posteriore (fig. 4). La resezione transascellare della I costa con sezione del tendine del muscolo piccolo pettorale viene eseguita con facilità, virtualmente senza esiti invalidanti (Roos, 1966). La cicatrice residua è piccola e generalmente coperta dal braccio. Le complicazioni sono rare e consistono in una sensazione di intorpidimento avvertita in corrispondenza della parte superomediale del braccio e dovuta all'accidentale interruzione del piccolo nervo intercostobrachiale di Hyrtl. In alcuni pazienti possono aversi ematomi, pleuriti o pneumotorace. Il pneumotorace, se riconosciuto al momento dell'intervento e prontamente trattato, non rappresenta una complicazione importante. Dopo l'intervento, la degenza in ospedale oscilla dai 2 agli 8 giorni, con una media di 3,2.

In aggiunta all'intervento di decompressione delle strutture neurovascolari, può rendersi talvolta necessaria un'operazione di ricostruzione vasale. Gli aneurismi arteriosi devono essere asportati e la soluzione di continuo colmata da un trapianto. La trombosi dell'arteria succlavia richiede un intervento di tromboendoarteriectomia o la realizzazione di un *bypass* eseguito con protesi di materiale sintetico o con segmento venoso autologo. Per l'ostruzione della vena succlavio-ascellare è in genere sufficiente un trattamento medico basato sull'impiego di anticoagulanti, sul mantenimento dell'arto in posizione sollevata e su misure protettive. In caso di persistenza dei sintomi di ostruzione venosa, tuttavia, può trovare indicazione un intervento di trombectomia (Mahorner *et al.*, 1957).

Prognosi

L'85% dei pazienti trattati con resezione della I costa toracica ed eventualmente delle coste cervicali traggono dall'intervento un beneficio completo e permanente. I risultati sono ancora migliori se si esegue anche la sezione del tendine del muscolo piccolo pettorale. Le recidive sono rare: dopo la resezione della I costa toracica si osservano solo nell'1% dei casi (Urschel *et al.*, 1976). Per lo più sono dovute a una resezione incompleta della I costa o al ricongiungersi dello scaleno anteriore al periostio della I costa stessa.

Fig. 2. Pezzo operatorio in un caso di sindrome dell'egresso toracico: la prima costa è stata asportata dall'articolazione condrocostale anteriore fino a quasi l'articolazione posteriore.

Sindromi dolorose postraumatiche

La guarigione delle lesioni traumatiche segue in genere un andamento prevedibile, con ripristino della funzione compromessa e scomparsa del dolore. Talvolta, tuttavia, il paziente può andare incontro a una sintomatologia dolorosa insolita, che persiste anche dopo la guarigione delle lesioni dell'osso e delle parti molli. L'intensità di tale sintomatologia dolorosa, inoltre, è spesso sproporzionata rispetto all'entità e al tipo della lesione causale. Oltre al dolore, possono essere presenti disturbi del sistema nervoso vegetativo, sotto forma di un'iperattività

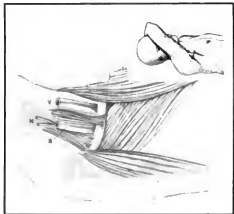



Fig. 3. Accesso transascellare alla prima costa con buona esposizione della stessa, dei muscoli scaleni, del plesso brachiale (N), dell'arteria (A) e della vena (V) succlavia.

Digitized by Google

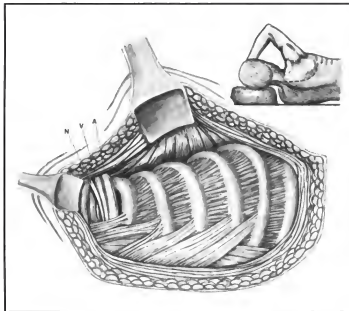



Fig. 4. Accesso posteriore alla I costa toracica. Il chirurgo è dietro il paziente il quale è in posizione laterale sinistra. L'estensione della incisione in senso craniale, lungo la scapola, assicura una buona esposizione della I costa, dei muscoli scaleni, del plesso brachiale (N), dell'arteria (A) e della vena (V) succlavia.

o, più raramente, di un'ipofunzione del simpatico. La persistenza del dolore e l'iperattività simpatica ritardano la ripresa funzionale e possono causare alterazioni trofiche della porzione distale degli arti. Se tale processo viene lasciato continuare, il paziente può divenire invalido per il dolore e per amputazioni spontanee parziali delle dita.

Le sindromi dolorose postraumatiche si verificano in entrambi i sessi e in tutte le età. Gli arti superiori e quelli inferiori sono interessati con uguale frequenza. Per indicare le varianti cliniche della sindrome dolorosa postraumatica sono impiegati numerosi termini: causalgia, piccola causalgia, grande causalgia, distrofia simpatica posttraumatica, distrofia simpatica riflessa, atrofia di Sudeck, distrofia postraumatica, sindrome spalla-mano, distrofia simpatica neurovascolare, disturbi vasomotori postraumatici, distrofia riflessa, nevralgia traumatica, simpatalgia, angiospasmo traumatico. In linea generale, le sindromi di questo gruppo possono essere suddivise in due principali categorie: *causalgia,* nella quale è quasi sempre presente la lesione di un nervo periferico, e altre *sindromi dolorose postraumatiche,* nelle quali, al contrario, non si mette in evidenza alcuna specifica lesione neurologica.

Causalgia

Sebbene fosse già stata osservata in precedenza, la causalgia non fu definita con esattezza che nel 1864, quando Mitchell, Moorehouse e Keen descrissero una sindrome essenzialmente consistente in dolore urente delle estremità, che si manifestava nei soldati che avevano riportato ferite da arma da fuoco con interessamento di nervi periferici. Il termine causalgia venne coniato da Mitchell nel 1872. La causalgia è quasi invariabilmente associata alla lesione di un nervo periferico. Sebbene i pazienti avvertano un dolore urente in corrispondenza dei tratti distali degli arti, la sintomatologia dolorosa non è circoscritta al territorio di distribuzione del nervo leso. Il dolore può comparire al momento del trauma, ma spesso si manifesta soltanto in fase di guarigione e può non raggiungere la sua massima intensità che dopo alcuni giorni o alcune settimane dall'evento lesivo. Per lo più descritto come urente, il dolore è spesso molto intenso e può essere accentuato da diversi stimoli, come il contatto con gli indumenti, le correnti d'aria, l'esposizione al freddo e perfino il movimento del letto o della sedia su cui si trova il paziente. Questi finisce spesso per assumere un atteggiamento di protezione dell'arto interessato nei confronti dei più diversi stimoli ambientali.

Il dolore è quasi sempre accompagnato da disturbi vasomotori, consistenti generalmente in vasocostrizione, per la quale le estremità sono fredde e cianotiche. Si osservano spesso iperidrosi e talvolta edema. Se i disturbi dolorosi e vasomotori sono lasciati progredire, si produce un deficit funzionale e le alterazioni trofiche divengono a volte irreversibili.

Per formulare la diagnosi di causalgia sono in genere sufficienti i dati anamnestici e i reperti obiettivi. Il paziente infatti riferisce spesso un trauma recente, con interessamento di nervi periferici, in occasione del quale (o subito dopo) sono comparse disestesie e alterazioni funzionali del sistema nervoso simpatico. La diagnosi viene confermata dalla persistenza del dolore e dal riscontro di una disfunzione del simpatico e di alterazioni trofiche. Utili ai fini diagnostici sono anche l'osservazione che il dolore e i disturbi vegetativi sono attenuati dal blocco anestetico del simpatico e la dimostrazione, offerta dalla fotopletismografia digitale (fig. 5), di un intenso vasospasmo.

Digitized by Google

Il blocco del simpatico non riveste soltanto un'importanza diagnostica, ma costituisce altresì un eccellente terapia, poiché determina la completa scomparsa del dolore e permette un impiego normale dell'arto precedentemente usato con circospezione. Anche i disturbi vasomotori risultano spesso alleviati. Alcuni pazienti traggono un beneficio duraturo dopo un solo blocco del simpatico, in altri sono necessari trattamenti ripetuti. Se il blocco del simpatico, lombare o cervicale, reca solo brevi periodi di sollievo, si deve eseguire la simpaticectomia che permette la completa eliminazione dei sintomi in oltre l'80% dei casi. La fisioterapia attiva costituisce un importante elemento del trattamento postoperatorio e deve essere iniziata quanto più presto possibile dopo l'intervento.

Distrofia postraumatica riflessa

Alcuni pazienti presentano un dolore similcausalgico dopo una lesione banale che non comporta dimostrabili danni dei nervi. In questi casi possono essere presenti, oltre al dolore, edema, alterazioni vasomotorie, distrofia dei tessuti molli e atrofia dell'osso, in corrispondenza della regione interessata dal trauma o in una zona più distale. Questi disturbi possono conseguire a un trauma di minima entità, come una distorsione o un'infezione, e qualche volta fanno seguito a tromboflebiti, ustioni o a un'anestesia epidurale. Tali manifestazioni vengono indicate con il termine di *distrofia simpatica riflessa postraumatica* o di *atrofia di Sudeck*, dal nome dell'A. che diede, nel 1900, una descrizione delle alterazioni dell'osso.

La diagnosi di distrofia postraumatica riflessa può essere posta in base all'anamnesi e all'esame obiettivo. I reperti obiettivi sono simili a quelli della causalgia. La terapia consiste nel trattamento locale della lesione e nell'adozione di misure di sostegno, come l'applicazione di calore, l'impiego di analgesici e di altri farmaci eventualmente indicati. Il blocco del simpatico può essere utile per controllare la sintomatologia dolorosa e va effettuato precocemente nel corso dell'affezione, praticando contemporaneamente una fisioterapia attiva. Il blocco del simpatico e la terapia fisica rappresentano i cardini del trattamento e consentono la completa guarigione della maggior parte dei pazienti. Quando queste terapie risultino inefficaci, trova indicazione l'intervento di denervazione simpatica dell'estremità interessata. La simpaticectomia associata alla fisioterapia migliora drasticamente le condizioni cliniche della maggior parte dei pazienti.

Fig. 5. Registrazione fotopletismografica dell'ampiezza dei polsi: ampiezza normale al secondo dito del piede sinistro (*A*), ridotta al secondo dito del piede destro (causalgia) (*B*). In *C* si vede la risposta al blocco anestetico del simpatico lombare, in *D* la risposta alla simpaticectomia lombare destra. Quest'ultimo intervento chirurgico fu seguito dalla completa scomparsa del dolore urente che invece aveva recidivato dopo ciascuno dei 3 blocchi anestetici successivi del simpatico lombare.

Fig. 6. Paziente affetto da acrocianosi: le estremità sono simmetricamente cianotiche.

Acrocianosi

I pazienti affetti da acrocianosi presentano estremità fredde e cianotiche, con manifestazioni particolarmente intense alle mani e ai piedi e con interessamento meno grave delle parti prossimali degli arti (fig. 6). La cianosi è simmetrica e persistente e viene aggravata dal clima freddo, pur non scomparendo completamente neanche in ambiente caldo. L'acrocianosi si manifesta soprattutto nel 2° e nel 3° decennio della vita e diviene progressivamente meno grave con l'avanzare dell'età. Le donne sono colpite molto più spesso degli uomini.

L'etiologia dell'acrocianosi è sconosciuta. La cianosi è causata dalla vasocostrizione arteriosa e dalla dilatazione del plesso venoso sottocutaneo a cui consegue una riduzione del flusso ematico. Tutti i polsi arteriosi periferici sono presenti e, a differenza di quanto accade nella sin-

Digitized by Google

drome di Raynaud, non si osservano alterazioni trofiche delle dita. Il trattamento dell'affezione consiste nel rassicurare il paziente, consigliandogli di proteggere le dita e di mantenerle calde. Non si rende di solito necessaria una terapia vasodilatatoria né il ricorso alla simpaticectomia. La prognosi è eccellente.

V. anche: ACROCIANOSI (I, 356).

Eritromelalgia

Sebbene la malattia fosse stata osservata già in precedenza, il termine *eritromelalgia* fu coniato da Mitchell che, nel 1878, descrisse in modo accurato i sintomi dell'affezione. L'eritromelalgia consiste in sensazioni di bruciore localizzate nelle estremità e accompagnate da un aumento locale della temperatura e da modificazioni del colorito cutaneo delle regioni interessate, che si presentano arrossate o cianotiche. I disturbi durano in genere da alcuni minuti a diverse ore, ma a volte si protraggono per uno o due giorni. Gli episodi sono scatenati dalle condizioni che determinano un aumento della temperatura, come il camminare, lo stare in piedi, il compiere sforzi fisici, l'indossare guanti o scarpe. I pazienti cercano spesso sollievo abbassando la temperatura cutanea mediante applicazioni di impacchi freddi o immersione delle estremità in acqua ghiacciata.

L'eritromelalgia può essere primitiva o, altrettanto spesso, rappresentare l'espressione secondaria di altri disturbi a cui si presenta associata. Nei bambini la malattia è di solito primitiva, mentre gli adulti possono presentare entrambe le forme. L'eritromelalgia può associarsi con sindromi mieloproliferative, lupus eritematoso sistemico, diabete, artrite reumatoide, ipertensione arteriosa, gotta, sifilide e malattie neurologiche. La forma primitiva tende a dare manifestazioni simmetriche che di solito riguardano gli arti inferiori, mentre la forma secondaria è asimmetrica e interessa per lo più gli arti superiori.

I reperti dell'esame obiettivo sono chiari. Gli arti colpiti appaiono caldi ed eritematosi, ma non dolenti. I polsi arteriosi periferici sono generalmente normali, come pure gli esami ematologici ed ematochimici. Nella forma secondaria, le analisi di laboratorio e gli esami radiografici possono permettere di riconoscere la malattia fondamentale. In molti pazienti può essere stabilito un valore critico della temperatura al di sopra del quale compare la sintomatologia (generalmente tra 32 e 36 °C). I caratteri del dolore possono far sospettare una causalgia o una distrofia postraumatica riflessa, condizioni nelle quali, tuttavia, gli arti sono freddi, cianotici e sudati, mentre nei pazienti affetti da eritromelalgia le estremità si presentano calde e asciutte. Lo studio termografico delle regioni interessate evidenzia di solito una zona ipertermica.

Sono stati proposti diversi trattamenti dell'eritromelalgia, con risultati insoddisfacenti. La terapia è di solito di tipo sintomatico e basata su misure di raffreddamento cioè sulla riduzione della temperatura corporea. I pazienti apprendono presto a trarre beneficio dalla refrigerazione della regione interessata. Sono stati anche impiegati, con vari risultati, diversi farmaci, come il maleato di metisergide (Pepper e Herman), il cloruro di fenossibenzamina (Martorell e Martorell, 1953) e il propranololo (Bada, 1977). In alcuni casi la simpaticectomia ha prodotto effetti favorevoli o anche ottimi (Shumacker, 1965). In ogni caso, i pazienti vanno controllati frequentemente, per riconoscere eventuali processi morbosi associati suscettibili di trattamento. L'eritromelalgia può regredire se la malattia fondamentale viene tenuta sotto controllo. Se la sintomatologia non è grave e se il paziente collabora, è in genere sufficiente, ai fini terapeutici, un controllo delle condizioni ambientali, realizzato mediante condizionamento dell'aria e allontanamento degli stimoli termogenici.

V. anche: ERITROMELALGIA (VI, 95).

Fenomeno e morbo di Raynaud

Questo comune disturbo vasospastico si osserva soprattutto in donne giovani e consiste in episodi acuti di vasocostrizione, che determinano impallidimento, cianosi e arrossamento delle dita, accompagnati da dolore (V. RAYNAUD, MORBO DI).

Bibliografia

Adson A. W., Coffey J. R., *Ann. Surg.*, 1927, **85**, 839.
Adson A. W., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1947, **85**, 687.
Allen E. V., Barker N. W., Hines E. A., *Peripheral Vascular Diseases*, 1962, 3 ed., Saunders, Philadelphia.
A Mirror of the Practice of Medicine and Surgery in the Hospital of London: Clinical Records: Supernumerary First Rib, *Lancet*, 1860, **2**, 633.
Bada J. L., *Lancet*, 1977, **2**, 412.
Brickner W. M., *Ann. Surg.*, 1927, **85**, 858.
Caldwell J. W., Crane C. R., Krusen E. M., *South. Med. J.*, 1971, **64**, 210.
Clagett O. T., *J. Thorac. Cardiovasc. Dis.*, 1962, **44**, 153.
Echo D. A., Sickles E. A., Wiernik P. H., *Ann. Intern. Med.*, 1973, **78**, 608.
Falconer M. A., Li F. W. P., *Lancet*, 1962, **1**, 59.
Falconer M. A., Weddell G., *Lancet*, 1943, **2**, 539.
Keen W., *Am. J. Med. Sci.*, 1907, **133**, 173.
Kirgis H. D., Reed A. F., *Ann. Surg.*, 1948, **127**, 1182.
Kremer R. M., Ahlquist R. E., *Am. J. Surg.*, 1975, **130**, 612.
Law A. A., *Ann. Surg.*, 1920, **72**, 497.
Mahorner H., Castleberry J. W., Coleman W. O., *Ann. Surg.*, 1957, **146**, 510.
Martorell F., Martorell A., *Angiologia*, 1953, **5**, 120.
Mitchell S. W., *Injuries of Nerves and Their Consequences*, 1872, Lippincott, Philadelphia.
Mitchell S. W., *Am. J. Med. Sci.*, 1878, **76**, 1878.
Mitchell S. W., Morehouse G. R., Keen W. W., *Gunshot Wounds and Other Injuries of Nerves*, 1864, Lippincott, Philadelphia.
Mulder D. S., Greenwood F. A. H., Brooks C. E., *J. Trauma*, 1973, **13**, 706.
Murphy H. J. B., *Ann. Surg.*, 1905, **41**, 399.
Peet R. M., Henriksen J. D. *et al.*, *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 1956, **31**, 281.
Pepper H., *J.A.M.A.*, 1968, **203/12**, 162.
Priest J. D., Nagel D. A., *Am. J. Sports Med.*, 1976, **4**, 28.
Rob C. G., Standeven A., *Br. Med. J.*, 1958, **2**, 709.
Roos D. B., *Am. J. Surg.*, 1976, **132**, 771.
Roos D. B., *Ann. Surg.*, 1966, **163**, 354.
Roos D. B., Owens J. C., *Arch. Surg.*, 1966, **93**, 71.
Sadler T. R., Rainer W. G., Twombley G., *Am. J. Surg.*, 1975, **130**, 704.
Sander R. J., Monsour J. W., Baer S. B., *Arch. Surg.*, 1968, **97**, 1014.
Shumacker H. B. jr., *Curr. Probl. Surg.*, 1965, July.
Silver D., *Circulatory Problems of the Upper Extremity*, in Sabiston D. C., *Davis-Christopher - Textbook of Surgery*, 1972, Saunders, Philadelphia.
Stopford J. S. B., Telford E. D., *Br. J. Surg.*, 1919, **7**, 168.
Sudeck P., *Arch. Klin. Chir.*, 1900, **62**, 147, cit. in Allen E. V., Baker N. W., Hines E. A. jr., *Peripheral Vascular Diseases*, 1962, 3 ed., Saunders, Philadelphia, p. 459.
Telford E. D., *Proc. R. Soc. Med.*, 1944, **37**, 621.
Todd T. W., *Ann. Surg.*, 1922, **75**, 105.
Todd T. W., *Anat. Anz.*, 1912, **41**, 385.
Tomsick T. A., Ahlstrand R. A., Kiesel T. M., *J. Can. Assoc. Radiol.*, 1974, **25**, 211.
Urschel H. C. jr., Razzuk M. A., *N. Engl. J. Med.*, 1972, **286**, 1140.
Urschel H. C., Razzuk M. A. *et al.*, *Ann. Thorac. Surg.*, 1976, **21**, 19.
Urschel H. C. jr., Razzuk M. A. *et al.*, *Ann. Thorac. Surg.*, 1971, **12**, 608.
Weinberg H., Nathan H. *et al.*, *Clin. Orthop.*, 1952, **86**, 159.
White J. C., Poppal M. H., Adams R., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1945, **81**, 643.
Wright I. S., *Am. Heart J.*, 1945, **29**, 1.

DONALD SILVER

Digitized by Google

NEUROVEGETATIVO SISTEMA

F. *système nerveux végétatif.* - I. *vegetative nervous system.* - T. *vegetatives Nervensystem.* - S. *sistema nervioso autónomo.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Anatomia	NEUROVEGETATIVO SISTEMA; v. anche: CERVELLO (III, 1640); CERVELLETTO (III, 1632); DIENCEFALO (V, 74); ENCEFALO (V, 1724); IPOTALAMO (VIII, 450); MIDOLLO SPINALE (IX, 1311); TRONCO ENCEFALICO
Chirurgia	NEUROVEGETATIVO SISTEMA, GLOMO CAROTIDEO, *chirurgia* (VII, 458)
Dolore viscerale	DOLORE (V, 544); NEUROVEGETATIVO SISTEMA
Farmacologia	NEUROVEGETATIVO SISTEMA, *farmaci del sistema neurovegetativo*; v. anche: ACETILCOLINA (I, 193); ADRENALINA (I, 704); ADRENERGICI FARMACI (I, 716); ANFETAMINA (I, 2227); ANTICOLINESTERASICI FARMACI (II, 228); ATROPINA E DERIVATI (II, 1572); CATECOLAMINE (III, 1165); COCAINA E SUCCEDANEI SINTETICI (IV, 280); COLINERGICI FARMACI (IV, 460); CURARO E SOSTANZE CURAROSIMILI (IV, 1936); ESERINA (VI, 193); FENOSSIBENZAMINA E ANALOGHI (VI, 1443); GANGLIOPLEGICI FARMACI (VI, 2115); MEDIATORI CHIMICI (IX, 668); α-METILDOPA (IX, 1059); METILFENIDATO (IX, 1062); α-METIL-*p*-TIROSINA (IX, 1064); MONOAMINOSSIDASI, INIBITORI DELLE (IX, 1862); NICOTINA; PARASIMPATICOLITICI FARMACI; PARASIMPATICOMIMETICI FARMACI; SIMPATICOLITICI FARMACI; SIMPATICOMIMETICI FARMACI
Fisiologia	NEUROVEGETATIVO SISTEMA; v. anche: ASSONICO RIFLESSO (II, 1458); CERVELLO (III, 1640); CIRCOLATORIO APPARATO (III, 2293); DEFECAZIONE (IV, 2022); DIENCEFALO (V, 74); DIGERENTE APPARATO (V, 184); EIACULAZIONE (V, 846); EREZIONE (VI, 26); IPOTALAMO (VIII, 460); LIMBICO SISTEMA (VIII, 1708); MEDIATORI CHIMICI (IX, 668); MINZIONE (IX, 1593); PUPILLA E PUPILLARI RIFLESSI; RESPIRATORIO APPARATO; SUDORAZIONE; TERMOREGOLAZIONE
Ortosimpatico	NEUROVEGETATIVO SISTEMA
Parasimpatico	NEUROVEGETATIVO SISTEMA
Patologia	NEUROVEGETATIVO SISTEMA; v. anche: ACROPARESTESIA (I, 383); ADIE, SINDROME DI (I, 654); BERNARD-HORNER, SINDROME DI (II, 2214); CAUSALGIA (III, 1266); CHINETOSI (III, 2082); EMOZIONE (V, 1560); ENDOCRANICI TUMORI (V, 1936); ERITROMELALGIA (VI, 95); FABRY, MALATTIA DI (VI, 533); INCONTINENZA FECALE (VII, 1713); INCONTINENZA URINARIA (VII, 1720); IPERIDROSI (VIII, 55); IPERTENSIONE ARTERIOSA (VIII, 163); IPOTENSIONE ARTERIOSA (VIII, 484); IPOTERMIA (VIII, 511); MIDOLLO SPINALE (IX, 1367); NEUROVASCOLARI SINDROMI; POURFOUR DU PETIT, SINDROME DI; PSICOSOMATICA MEDICINA; RAYNAUD, MORBO DI; SHY-DRAGER, SINDROME DI; VESCICA URINARIA
Semeiotica	NEUROVEGETATIVO SISTEMA
Simpatico	NEUROVEGETATIVO SISTEMA
Tumori	NEUROVEGETATIVO SISTEMA; FEOCROMOCITOMA (VI, 1458); GLOMO CAROTIDEO, *tumori del glomo carotideo* VII, 456); NEUROBLASTOMA

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA

SOMMARIO

Generalità e cenni storici

I compiti del sistema nervoso si possono inscrivere, da un punto di vista biologico unitario, in due sfere funzionali, delle quali l'una permette le relazioni con l'ambiente circostante e l'altra adempie alle funzioni che servono per il

Digitized by Google

mantenimento dell'organismo; corrispondentemente il sistema nervoso può essere suddiviso in due porzioni. La *porzione ecotropa* raccoglie le variazioni delle condizioni ambientali e influisce sull'ambiente stesso per mezzo della muscolatura volontaria; la sorgente e lo scopo della sua attività si trovano pertanto nell'ambiente circostante, mentre il centro di gravità del fenomeno si trova nel S.N.C. La *porzione idiotropa* riceve invece gli stimoli provenienti dallo stesso organismo e li trasforma in impulsi ad essi corrispondenti; origine dell'eccitamento e scopo della reazione si trovano così nell'organismo stesso, ma il centro di gravità del fenomeno si trova alla periferia, propriamente negli organi capaci di reagire alla stimolazione nervosa. Poiché esso crea, attraverso la direzione dei processi che provvedono al mantenimento della vita, le premesse della vita vegetativa, nel senso comune della parola, viene denominato sistema neurovegetativo [s.n.v.].

Il s.n.v. (idiotropo) e il sistema nervoso somatico (ecotropo) sono così strettamente collegati tra loro, sia per quanto riguarda l'organizzazione strutturale, sia per quanto riguarda il campo di azione funzionale, che non è possibile una separazione di essi.

Gli eccitamenti originatisi negli organi di senso si irradiano anche sul s.n.v. e influiscono non solo genericamente sull'attività degli organi da esso innervati, ma partecipano soprattutto alla realizzazione del tono sensitivo che si origina da ogni sensazione; le sensazioni dolorifiche sono, ad es., contraddistinte da una vasta compartecipazione del s.n.v.

Si può quindi affermare che ogni eccitamento che affluisce agli organi nervosi centrali coinvolge sia il sistema ecotropo che quello idiotropo; i due sistemi sono così intrecciati tra loro che nessuno dei due può adempiere completamente alla sua funzione senza l'intervento dell'altro.

Rapporti particolarmente stretti esistono tra processi vegetativi e *processi psichici*.

I processi vitali dipendenti dal s.n.v. decorrono, seppure in maniera ridotta, anche in completa esclusione della coscienza, come, ad es., nel caso di perdita dei sensi, nella narcosi e nel sonno profondo, in modo che l'attività del s.n.v. è caratterizzata da una certa autonomia funzionale. D'altronde questa autonomia è soltanto relativa, poiché il s.n.v. non è del tutto indipendente, né anatomicamente né funzionalmente, ma, sotto tutti e due gli aspetti, è strettamente unito al S.N.C. in quanto non soltanto ha in esso la sua origine, ma viene anche da esso controllato, con impulsi eccitatori o inibitori.

Il s.n.v. è appoggiato, nella regolazione e coordinazione dei processi vitali da esso controllati, dal sistema delle ghiandole a secrezione interna, con il quale esso è in così stretta correlazione da rappresentare un'unica entità funzionale. Poiché da un lato, gli impulsi del s.n.v. influiscono sulla produzione e sull'immissione in circolo degli increti e dall'altro gli ormoni influiscono sull'attitudine funzionale del s.n.v., si può affermare che l'indirizzo dei processi vegetativi rappresenti il risultato di una correlazione neurormonale, nella quale il sangue adempie al compito di mediazione tra il sistema endocrino e il s.n.v.

Fu Winslow (1732) a impiegare per primo il termine *simpatico*, mentre i termini *vegetativo, autonomo, involontario* furono rispettivamente proposti da Reil (1807), da Langley (1898) e da Gaskell. Prima di Winslow la catena nervosa ganglionare che decorre ai lati della colonna vertebrale era indicata come *nervo intercostale*, nome datole da Willis fin dal 1664. E appunto dal concetto che attraverso il nervo costale i diversi organi potessero vicendevolmente influenzarsi nacque il termine proposto da Winslow di *grande simpatico* (desunto da un uso del gr. *sympathikòs*, 'che sente l'influenza di...', già esistente in significato fisiologico nel gr. dei medici greci). Con il progredire delle conoscenze fisiologiche, specie per merito di Pourfour Du Petit, e di quelle anatomiche (dovute soprattutto a Müller e a Bichat) il concetto di *simpatia* fu sostituito all'inizio del secolo scorso da quello di *indipendenza*, nel senso che i gangli della catena simpatica furono considerati come del tutto indipendenti dall'organo nervoso centrale: Bichat (1800) distinse infatti il sistema della vita *organica* (vegetativa) da quello della vita *animale* (di relazione).

Per tutto il secolo scorso ed anche nei primi decenni dell'attuale rimase in valore la concezione dell'indipendenza di questa parte del sistema nervoso, e le indagini sia degli anatomici che dei fisiologi furono essenzialmente rivolte ad approfondire le conoscenze sull'intima struttura e sulle singole funzioni delle diverse formazioni comprese nell'ambito del s.n.v. Così da Remak, che descrisse nel 1838 le fibre amieliniche, si arriva ai fondamentali studi di Gaskell (1885) sui rami comunicanti della catena simpatica. Gaskell, che propose il termine di *sistema nervoso involontario*, per primo intuì l'esistenza, nel s.n.v., di due sezioni ad azione antagonista (eccitatoria ed inibitoria) sui singoli organi, ipotesi successivamente dimostrata da Langley. Questo A., oltre ad applicare il metodo della nicotina per lo studio della trasmissione sinaptica nei gangli, con le sue esperienze sugli effetti diversi dell'adrenalina e della pilocarpina, stabilì la suddivisione di quello che egli designò con il termine di *sistema nervoso autonomo* in due grandi settori: *simpatico* (toracolombare) e *parasimpatico* (cranio-sacrale).

La terza fase nell'evoluzione delle conoscenze sul a.n.v. (fase tuttora in pieno sviluppo) è caratterizzata dall'abbandono delle concezioni dell'indipendenza funzionale rispetto al sistema nervoso di relazione (tanto che è sempre meno usato il termine *autonomo* [tale termine ancora oggi è usato da alcuni AA. per indicare l'*insieme delle vie efferenti, simpatiche e parasimpatiche*, del s.n.v.]) e dall'accentrarsi delle ricerche e degli studi su due settori del a.n.v.: quello centrale e quello dell'estrema periferia.

Suddivisione del sistema neurovegetativo

Tutte le ricerche sulla sistematica del s.n.v. si basano sul comportamento della porzione efferente di esso; tanto che per lungo tempo ha dominato l'ipotesi che il s.n.v. si componesse solo di una porzione efferente. Non vi è invece dubbio che il s.n.v. comprende anche una porzione afferente, per mezzo della quale gli organi da esso innervati sono collegati con il S.N.C.

L'osservazione che l'attività degli organi interni è regolata da una duplice e antagonistica innervazione, stimolante e deprimente, ha portato alla suddivisione del s.n.v. in due porzioni: il simpatico (ortosimpatico) e il parasimpatico.

Il simpatico e il parasimpatico influiscono dunque antagonisticamente sugli organi interni (vasi, ghiandole sudoripare, muscoli piliferi, pupille, etc.), come risulta dagli esempi esposti nella tab. I.

Una completa separazione funzionale tra simpatico e parasimpatico non è però possibile, come tra l'altro mostra l'osservazione che l'escrezione del sudore può avvenire per eccitazione sia delle fibre parasimpatiche, non decorrenti nel tronco del simpatico, che di tipiche fibre simpatiche.

L'emissione di abbondante sudore molto fluido (da calore) si accompagna quasi sempre a una vasodilatazione cutanea e sembra che si debba ricondurre, analogamente all'emissione di abbondante saliva assai fluida, a una stimolazione del parasimpatico; mentre l'emissione di sudore scarso e denso (sudore freddo) che si accompagna a vasocostrizione cutanea, come pure la secrezione di saliva scarsa e densa sono da ricondurre a un eccitamento del simpatico.

L'*antagonismo funzionale* tra simpatico e parasimpatico si mostra anche nell'effetto specifico di certe sostanze ad azione tossica sulle due porzioni del s.n.v. Alcune di

Digitized by Google

TAB. I. AZIONE DEL SIMPATICO E DEL PARASIMPATICO SUGLI ORGANI INTERNI

Organi	Stimolazione del simpatico	Stimolazione del parasimpatico
cuore	aumento della frequenza	diminuzione della frequenza
vasi	costrizione	dilatazione
bronchi	dilatazione	costrizione
esofago	rilassamento	contrazione
stomaco	inibizione della peristalsi e dell'attività ghiandolare	eccitamento della peristalsi e dell'attività ghiandolare
intestino	inibizione della peristalsi	eccitazione della peristalsi e rinforzo dei movimenti pendolari
vescica	ritenzione delle urine (inibizione del muscolo detrusore e contrazione del muscolo sfintere interno)	emissione delle urine (contrazione del muscolo detrusore e rilassamento del muscolo sfintere interno)
genitali	vasocostrizione	vasodilatazione (erezione)
pupille	dilatazione	restringimento
rima palpebrale	dilatazione	restringimento
muscolo di Müller	esoftalmo	enoftalmo
ghiandole salivari	salivazione scarsa e densa	salivazione abbondante e fluida
ghiandole sudoripare	sudorazione scarsa é densa (sudore freddo)	sudorazione abbondante e fluida

queste sostanze *mimano* un eccitamento del simpatico o del parasimpatico e pertanto prendono il nome di simpaticomimetiche e parasimpaticomimetiche: l'adrenalina e le sostanze ad essa farmacologicamente affini si comportano in modo analogo a un eccitamento del simpatico, mentre l'acetilcolina e le sostanze ad essa affini si comportano analogamente a un eccitamento del parasimpatico. Oltre alle sostanze eccitanti (mimetiche) vi sono sostanze paralizzanti (litiche) che agiscono in tal senso sul s.n.v. Nella tab. II sono esposti gli effetti specifici sul simpatico e sul parasimpatico di alcuni farmaci.

La differenziazione tra simpatico e parasimpatico, basata sul differente comportamento fisiologico e farmacologico, quali sistemi antagonisti, non è però sufficiente, poiché, analogamente al principio dell'innervazione reciproca degli antagonisti nel campo della muscolatura scheletrica, anche le attività del simpatico e del parasimpatico sono sempre collegate tra di loro.

TAB. II. EFFETTI DI ALCUNI FARMACI SUL SISTEMA NEUROVEGETATIVO

Effetto	Simpatico	Parasimpatico
eccitante	adrenalina noradrenalina	colina, acetilcolina, fisostigmina, pilocarpina, muscarina
inibente	alfabloccanti betabloccanti	atropina, nicotina

Questo stato di cose trova l'equivalente morfologico nel fatto che il simpatico e il parasimpatico terminano, di regola, negli stessi organi e vi esercitano un duplice effetto, eccitante o paralizzante; l'unica eccezione a questa regola è rappresentata dalla muscolatura dell'iride, nella quale essi terminano in organi differenti: il simpatico nel muscolo dilatatore della pupilla e il parasimpatico nel muscolo sfintere di essa.

L'effetto sull'organo non dipende soltanto dallo stato di eccitazione del simpatico e del parasimpatico ma anche dallo stato funzionale dell'organo stesso, vale a dire che le condizioni attuali possono modificare l'effetto degli impulsi trasmessi dal s.n.v.; come mostra il fatto che un secondo eccitamento del simpatico, invece della vasocostrizione che ci si dovrebbe attendere, può determinare una vasodilatazione. L'attitudine funzionale provocata dal primo stimolo può quindi condurre a un'inversione dell'effetto, nel senso di una reazione paradossa.

La trasmissione degli stimoli agli organi non avviene direttamente, ma attraverso la mediazione di sostanze trasmettitrici che si formano, da sostanze inattive, sul luogo d'azione e vengono in seguito distrutte da determinati enzimi. È stato dimostrato che l'effetto eccitante o paralizzante del simpatico si basa sulla liberazione di catecolamine, mentre l'effetto del parasimpatico si basa sulla liberazione di acetilcolina. L'effetto delle sostanze attive sul s.n.v. non dipende, con ogni evidenza, da una influenza sulle terminazioni nervose vegetative, ma da un effetto diretto sugli organi stessi oppure da una depressione dell'attività delle sostanze mediatrici, per mezzo di una attivazione degli enzimi che le distruggono.

Il tentativo di suddividere il s.n.v. non secondo il comportamento farmacologico in simpatico e parasimpatico, ma secondo le sostanze mediatrici in un sistema adrenergico, in un sistema colinergico e in un sistema peptidergico-purinergico viene oramai accettato dalla maggioranza degli studiosi che si interessano del s.n.v. Tuttavia la suddivisione classica del s.n.v. in un simpatico (ortosimpatico) e in un parasimpatico, anche se opportunamente modificata alla luce delle nuove acquisizioni istochimiche e farmacologiche, può essere tuttora mantenuta.

Generalmente si ammette che il mediatore chimico (la sostanza, cioè, deputata alla comunicazione tra cellule nervose vegetative o tra cellule nervose e strutture effettrici — cellule muscolari lisce o ghiandolari) del sistema simpatico sia, tra neurone pregangliare e neurone postgangliare, l'acetilcolina, mentre il mediatore simpatico prodotto dal neurone postgangliare che raggiunge gli effettori è sicuramente una monoamina (con maggior frequenza la noradrenalina). A tale regola fa eccezione il contingente simpatico che provvede alla innervazione delle arteriole che irrorano i muscoli scheletrici: in tale contingente il mediatore chimico è l'acetilcolina.

Nel sistema parasimpatico il mediatore chimico preponderante tra neurone pregangliare e neurone postgangliare nonché tra neurone postgangliare ed effettori è l'acetilcolina. Tuttavia sempre maggiori evidenze sperimentali forniscono prove circa l'esistenza, nel s.n.v., di altri neurotrasmettitori. Sono state infatti evidenziate fibre nervose cosiddette purinergiche, il cui mediatore chimico sarebbe l'adenosintrifosfato (ATP) o un nucleotide purinico, nonché fibre nervose peptidergiche, il cui mediatore chimico è un polipeptide. Sebbene una attribuzione dei sistemi purinergico e peptidergico all'orto- o al parasimpatico non sia stata ancora compiuta, si ritiene che specialmente il sistema purinergico, per la propria funzione di antagonista del simpatico, appartenga verosimilmente al parasimpatico.

Negli ultimi anni lo sviluppo di adeguate tecniche bio-

Digitized by Google

chimiche e di sensibili reazioni istochimiche ha contribuito notevolmente ad aumentare le nostre conoscenze sulla neurotrasmissione a livello del s.n.v. Una dettagliata analisi sulla neurotrasmissione nel s.n.v. e sull'innervazione dei principali organi è riportata alle coll. 905 e 908.

Il simpatico appare come un sistema che favorisce lo sviluppo di energia attuale (*sistema ergotropo*, W.R. Hess), vale a dire un sistema che assicura la capacità funzionale attuale degli organi, mentre il parasimpatico appare come un sistema che provvede alla conservazione e alla ricostituzione della capacità funzionale potenziale (*sistema trofotropo*, W.R. Hess), in quanto alleggerisce e difende l'organismo, da un lato frenando l'attività prodotta dalla stimolazione del simpatico, dall'altro provvedendo al risparmio e alla ricostituzione delle riserve di energia consumate nelle scariche energetiche.

Il simpatico è deputato all'incremento dell'attività organica attuale, attraverso i suoi effetti di acceleramento del battito cardiaco, di attivazione della respirazione, di aumento del metabolismo basale per acceleramento dei processi disassimilativi, di potenziamento delle funzioni motorie, di allargamento delle pupille, etc.; esso mette a disposizione dell'organismo, nel momento del bisogno, i mezzi necessari per l'aumento del lavoro verso il mondo esterno. Il parasimpatico, invece, agisce in modo completamente opposto: economizza il lavoro rallentando i battiti cardiaci, abbassando la pressione arteriosa, rallentando la respirazione, abbassando il metabolismo basale, accelerando le funzioni intestinali, compresa l'evacuazione delle feci e delle urine, restringendo le pupille, inducendo una certa adinamia della muscolatura scheletrica e dilatando i vasi (assimilazione) al fine di immagazzinare riserve di energia per l'ulteriore lavoro.

Il parasimpatico crea e conserva il capitale, che viene mobilizzato dal simpatico a spese del sistema nervoso somatico.

Il simpatico esercita un effetto di massa e mette in azione contemporaneamente diverse funzioni, mentre il parasimpatico esercita un effetto più individualizzato, diretto solo su di una determinata funzione.

Il s.n.v. adempie al suo compito secondo due direttive, una delle quali viene seguita dal simpatico, l'altra dal parasimpatico. Le due direttive si contrappongono, ma mutando di intensità nel senso di un turno dipendente dal ritmo giornaliero; vi è, così, una prevalenza del simpatico di giorno e del parasimpatico di notte. Dall'armonia di questo ritmo sono determinati il comportamento fisiologico e il senso di benessere; abbastanza spesso la disarmonia di esso è la causa di alterazioni patologiche dell'attività dell'organismo, della cenestesi e dell'attitudine reattiva.

Dato che gli organi cavi, quali il cuore, lo stomaco, l'intestino, la vescica e l'utero, mostrano una certa indipendenza funzionale e ricevono dai loro nervi vegetativi soltanto impulsi regolatori, i plessi nervosi, forniti di gangli che si trovano nelle pareti di questi organi, sono stati considerati sotto la denominazione di *sistema nervoso intramurale* come una terza porzione del s.n.v.

Anche se a questo riconoscimento di una posizione indipendente nella costituzione del s.n.v. possono sollevarsi alcune obiezioni, non si deve trascurare il fatto che gli animali nei quali, in seguito a sezione del simpatico e del parasimpatico, gli organi interni dipendono solo dalla funzione del sistema nervoso intramurale, possono rimanere in vita, in condizioni favorevoli sperimentali: il che è un forte argomento a favore di una capacità funzionale relativamente autonoma del sistema intramurale.

Morfologia del sistema neurovegetativo

Il substrato strutturale del s.n.v. comprende il complesso di tutti quei neuroni afferenti ed efferenti, comprese le strutture di rivestimento e di conduzione, i quali regolano i processi vitali dell'organismo, indipendenti dalla volontà (autonomi).

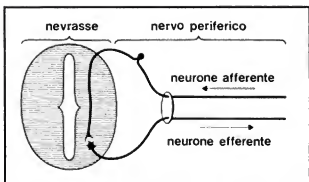



Fig. 1. Schema dell'arco di conduzione vegetativo. (*Da Clara*).

La costituzione del s.n.v. è, al pari di quella del sistema nervoso somatico, determinata dalla funzione elementare di raccogliere gli eccitamenti e trasformarli in impulsi a essi corrispondenti; la soluzione costruttiva corrispondente a questo piano funzionale si realizza con la formazione di archi di conduzione dalla periferia al centro e dal centro alla periferia (fig. 1).

Mentre nel sistema nervoso somatico (ecotropo) il più semplice arco di conduzione consiste soltanto di due neuroni, dei quali l'uno forma il ramo afferente (sensitivo), l'altro il ramo efferente (motorio), nel s.n.v. (idiotropo) il più semplice arco di conduzione consiste sempre di tre neuroni, giacché, a differenza del sistema somatico, le fibre del ramo efferente che si originano dalle cellule radicolari situate nel S.N.C. non si prolungano fino al territorio della loro innervazione, come le fibre motorie che giungono fino alla muscolatura scheletrica, ma terminano in una stazione intermedia ganglionare; le fibre che raggiungono gli organi periferici sono quelle che si originano dalle cellule gangliari di queste stazioni intermedie (v. anche fig. 47).

Tali stazioni intermedie sono caratterizzate dalla loro sensibilità all'effetto tossico della nicotina. Con opportune dosi di questa sostanza, la conduzione dell'eccitamento, dopo un breve stadio di esaltazione, viene in questo punto interrotta in modo che nel campo efferente dell'arco riflesso vegetativo si può funzionalmente differenziare il primo dal secondo neurone; il corpo cellulare del primo è situato nel S.N.C., mentre la cellula di origine del secondo è situata in un ganglio vegetativo periferico.

Tra neuroni pregangliari (il cui corpo cellulare è posto nel S.N.C.) e postgangliari (il cui corpo cellulare è situato in una struttura localizzata esternamente rispetto al S.N.C.) si attuano contatti sinaptici di varia natura.

Le fibre pregangliari sono mieliniche ed entrano di regola in connessione con diversi neuroni postgangliari, in modo che un impulso che decorre in un neurone pregangliare può essere trasmesso a molti neuroni postgangliari e con ciò dar luogo a un corrispondente numero di singoli impulsi.

Le fibre postgangliari, il cui numero è, per quanto sopra esposto, maggiore di quello delle fibre pregangliari, sono di regola amieliniche o a scarso rivestimento di mielina; non è ancora ben chiarito dove esse perdano il loro rivestimento di mielina. Le fibre postgangliari si appoggiano con particolare preferenza ad altre vie, serven-

dosi dei tronchi nervosi periferici e dei vasi per giungere agli organi cui sono destinate. Di rado formano fasci indipendenti (*nervi grigi*) che sono rivestiti da un perinevrio connettivale; alcuni nervi contengono anche alcune fibre mieliniche e non di rado possono contenere anche cellule gangliari.

Le fibre vegetative mostrano ovunque lo stesso tipo di terminazione; esse si sfioccano alla periferia in sottili fasci di neurofibrille, le quali, racchiuse in cellule di Schwann o in cellule di conduzione di altra natura (fibrociti, periciti, etc.), formano nel loro complesso il cosiddetto plesso terminale vegetativo.

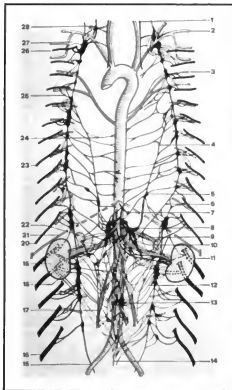



Fig. 2. Porzione toracica e addominale dell'ortosimpatico con i gangli vertebrali e prevertebrali e parte del nervo vago. Feto umano (schematica). 1) Nervo vago; 2) arteria succlavia da cui si origina l'arteria intercostale suprema; 3) arteria intercostale; 4) nervo grande splancnico; 5) ganglio intermedio (di Lobstein); 6) nervo piccolo splancnico; 7) tronco del vago di destra (dorsale) sezionato; 8) ganglio celiaco; 9) plesso soprarenale; 10) ganglio mesenterico superiore; 11) arteria renale, con il plesso renale e i rami renali del vago; 12) rami splancnici; 13) ganglio mesenterico inferiore; 14) plesso della biforcazione dell'aorta (nervo presacrale); 15) tronco del simpatico; 16) V nervo lombare; 17) arteria e plesso spermatico interno; 18) ganglio renale; 19) rene; 20) XII nervo toracico; 21) diaframma; 22) ghiandola surrenale; 23) VIII nervo toracico; 24) ramo aortico; 25) ramo comunicante; 26) I nervo toracico; 27) ganglio stellato; 28) ganglio cervicale medio. (*Da Stiemens, ridisegnata*).

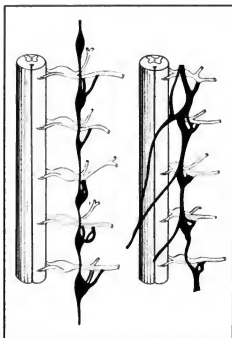



Fig. 3. Vario comportamento dei rami comunicanti nella parte toracica del tronco del simpatico. (*Da Müller*).

Il plesso terminale vegetativo, che rappresenta la via finale comune sia per la porzione simpatica che per quella parasimpatica, si continua in strutture reticolari, a maglie sottili, eccezionalmente fini, le quali terminano sulle cellule recettrici.

La suddivisione del s.n.v. basata sulla differenziazione fisiologica e farmacodinamica ha condotto ai concetti, principalmente funzionali, di simpatico e di parasimpatico. Si incontrano però delle difficoltà quando si voglia suddividere il s.n.v. in sistemi morfologici corrispondenti a tale concetto, inquantoché, alla periferia, le fibre simpatiche e parasimpatiche decorrono così intimamente unite che è difficile isolarle anatomicamente; a ciò va aggiunto il fatto che, mentre il simpatico, con il suo tronco e la sua catena, presenta una certa individualità anatomica, il parasimpatico, invece, non può essere rappresentato come una parte a sé del sistema nervoso, dato che le sue fibre sono contenute in altri nervi.

Tenendo però conto della topografia dei neuroni efferenti e delle fibre che da essi si distaccano, la suddivisione in porzione simpatica, parasimpatica ed intramurale appare giustificata, anche dal punto di vista morfologico; il sistema simpatico è contraddistinto dal fatto che le cellule dalle quali si originano le fibre pregangliari si trovano nella porzione toracolombare del midollo spinale e che almeno tutte le fibre efferenti decorrono nel tronco del simpatico; il sistema parasimpatico è invece contraddistinto dal fatto che le fibre pregangliari si originano dal

tronco encefalico e dalla porzione caudale del midollo spinale e non decorrono nel tronco del simpatico.

Simpatico (ortosimpatico)

1. *Generalità.* — Il simpatico (ortosimpatico) comprende: 1) il tronco del simpatico; 2) i rami comunicanti; 3) i rami che si originano dal tronco del simpatico, compresi i gangli ad essi collegati, fino alle ramificazioni terminali (fig. 2).

Il *tronco del simpatico* consiste in due cordoni, decorrenti ai due lati della colonna vertebrale, formati da una catena di gangli (*gangli vertebrali*) che sono collegati tra di loro dai *fascicoli interganglionari*, privi di cellule, a mo' di una scala di corda. I tronchi del simpatico convergono in corrispondenza dell'apice del coccige e si riuniscono formando il ganglio coccigeo, dispari.

In conformità del piano generale di costruzione, quale risulta dalla suddivisione metamerica del corpo dei vertebrati, anche la disposizione fondamentale del tronco del simpatico è contraddistinta da un ordinamento segmentale. Questa disposizione segmentale appare però variamente cancellata, dato che vi sono considerevoli differenze tra i tronchi simpatici dei due lati del corpo e, ancor di più, tra un individuo e l'altro; si può pertanto affermare che il piano fondamentale di costruzione appare unitario, mentre molto variabile ne è la realizzazione individuale.

I *rami comunicanti* appaiono, nei preparati anatomici, come rami di collegamento che uniscono, in senso laterale, il tronco del simpatico ai nervi spinali; essi presentano, nella loro costituzione, notevoli differenze individuali (figg. 3 e 4); constano di più rami i quali si dirigono non solo ai gangli del simpatico che

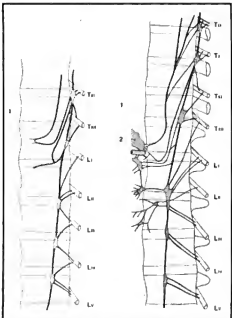



Fig. 4. Esempio di differente comportamento dei rami comunicanti nella parte lombare del tronco del simpatico. 1) Nervo grande splancnico; 2) ganglio celiaco. (*Da Bradley*).

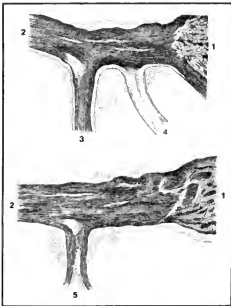



Fig. 5. *In alto*: ramo comunicante bianco e ramo comunicante grigio del V nervo intercostale dell'uomo. Il ramo comunicante bianco contiene, nel mezzo e nella periferia, anche fibre grigie. *In basso*: ramo comunicante misto del II nervo lombare dell'uomo. 1) Ganglio spinale, 2) nervo spinale; 3) ramo comunicante bianco; 4) ramo comunicante grigio; 5) ramo comunicante misto che si porta al II ganglio lombare. (*Da Müller*).

sono situati alla stessa altezza, ma anche a quelli immediatamente superiore ed inferiore; particolarmente irregolare è il decorso dei rami comunicanti nel tratto lombare della colonna vertebrale (fig. 4).

In alcuni mammiferi si possono distinguere, per ogni nervo spinale, due rami comunicanti che si differenziano tra di loro per il colore e vengono designati ramo comunicante bianco e ramo comunicante grigio: nel primo prevalgono fibre mieliniche pregangliari, come pure afferenti; nel secondo sono contenute prevalentemente, ma non esclusivamente, fibre postgangliari, amieliniche o a scarso rivestimento mielinico. Si consideri, comunque, che il termine di fibre nervose amieliniche è sempre impiegato impropriamente, in quanto non esistono fibre completamente amieliniche: le cosiddette fibre amieliniche sono soltanto scarsamente mielinizzate. Nell'uomo i rami comunicanti bianchi e quelli grigi sono talora separati (fig. 5, *in alto*), ma nella maggior parte dei casi non sono distinguibili macroscopicamente per il loro colore perché spesso sono mischiati in un unico cordone nervoso (fig. 5, *in basso*).

I rami comunicanti bianchi o le porzioni a essi corrispondenti conducono al tronco del simpatico soprattutto le fibre mieliniche pregangliari, che si originano da una colonna cellulare situata nel corno laterale, *nucleo intermedio-laterale*, ed escono dal midollo per la radice ventrale per poi diramarsi dal tronco dei nervi spinali verso il tronco del simpatico.

Il nucleo intermedio laterale si estende, nell'uomo, secondo le vedute più accettate, dall'ultimo segmento cervicale (CVIII) fino al II segmento lombare (LII), ma non

di rado anche dal I segmento toracico (TI) fino al III segmento lombare (LIII); pertanto i rami comunicanti bianchi hanno la loro origine soltanto in questo tratto toracolombare del midollo spinale.

I neuroni del nucleo intermedio-laterale rappresentano un gruppo di cellule nervose di piccola taglia, a scarso contenuto di riboproteine, che originano embriologicamente da un agglomerato di elementi cellulari disposti proprio dorsalmente al canale ependimale. Durante il corso della differenziazione del midollo spinale i neuroni migrano per la maggiore parte lateralmente andando a occupare il nucleo intermedio-laterale ben evidenziabile nel midollo spinale dell'adulto. Un limitato numero di cellule nervose, peraltro, non va incontro a tale migrazione e permane in prossimità del canale ependimale, costituendo il nucleo vegetativo secondario dell'ortosimpatico, il nucleo intermedio-mediale, diffuso anch'esso per tutta l'estensione del più sviluppato nucleo intermedio-laterale.

Le fibre pregangliari non si dirigono soltanto ai corrispondenti gangli del tronco del simpatico ma anche a quelli situati al di sopra e al di sotto di essi, prendendo parte così alla formazione dei *fascicoli interganglionari*; generalmente nel tronco del simpatico le fibre provenienti da CVIII-TVI decorrono verso l'alto, le fibre da TVI-TX verso l'alto e verso il basso, e le fibre da TXI-LII verso il basso. In tal modo ogni ganglio del tronco del simpatico riceve fibre da diversi segmenti midollari, il che ha importanza per la conoscenza della innervazione segmentale (fig. 6 e tab. III).

Da un punto di vista puramente descrittivo, senza cioè tener conto del contenuto in fibre efferenti ed afferenti, pregangliari e postgangliari, si possono dividere le *ramificazioni* che si dipartono dal tronco del simpatico nei seguenti gruppi.

a) *Rami comunicanti grigi*: essi sono formati da fibre postgangliari, povere di mielina, che originano da cellule poste nei gangli del tronco del simpatico e sono destinate agli organi superficiali, compresi il capo e gli arti. I rami comunicanti grigi possono trovarsi naturalmente anche in quei segmenti che non presentano rami comunicanti bianchi.

b) *Rami vascolari*: si dipartono dai gangli del tronco del simpatico, sotto forma di esili fascetti ma perdono presto il loro carattere isolato, scindendosi in un fitto plesso, che si unisce, elettivamente, alle arterie e le segue fino agli organi cui sono destinati, formando così un plesso periarterioso.

c) *Nervi splancnici*: essi costituiscono nervi propri indipendenti e contengono, a differenza dei rami comunicanti grigi e dei rami vascolari (i quali contengono solo fibre postgangliari), prevalentemente fibre pregangliari, le

Fig. 6. La via efferente ortosimpatica (*in rosso* sono indicate le fibre pregangliari ortosimpatiche; *in blu* sono indicate le fibre postgangliari ortosimpatiche). La sinapsi tra primo e secondo neurone può avvenire anche nei gangli aberranti, e non solo nel ganglio della catena laterovertebrale dell'ortosimpatico. (*Da Cavallotti e Amenta*).

Fig. 7. Rappresentazione schematica dei nervi splancnici. G Cs) Ganglio cervicale superiore; G Cm) ganglio cervicale medio; GS) ganglio stellato; G TII-G TXII) gangli toracici; G LI-G LV) gangli lombari; G SI-G SIV) gangli sacrali; G Co) ganglio coccigeo. 1) Nervi splancnici cervicali; 2) nervi splancnici toracici superiori; 3) nervi splancnici toracici inferiori: nervo grande splancnico, nervo piccolo splancnico, nervo splancnico minimo; 4) nervi splancnici lombari; 5) nervi splancnici sacrali. *In blu*: ortosimpatico; *in nero*: parasimpatico.

TAB. III. FIBRE SIMPATICHE EFFERENTI NELLE RADICI VENTRALI DEI NERVI SPINALI DELL'UOMO (da Förster)

Segmenti del midollo spinale	Muscolo dilatatore della pupilla	Muscolatura liscia dell'orbita	Faccia (nervo trigemino)	CII	CIII	CIV	Arto superiore							Dermatomeri									Arto inferiore									
							CV	CVI	CVII	CVIII	TI	TII	TIII	TIV	TV	TVI	TVII	TVIII	TIX	TX	TXI	TXII	LI	LII	LIII	LIV	LV	SI	SII	SIII	SIV	SV
CVIII	+	+	×	×O	×O	×O																										
TI	++	++	×O	×O	×O	×O																										
TII	+	+	×O	×O	×O	×O																										
TIII			O	O	O	O	×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	× —																			
TIV							×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	×O	×O	×O																
TV							×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	O	O	O	O	O	O													
TVI							×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	O	O	O	O	O	O													
TVII							O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O													
TVIII															O	O	O	O	O	O	O											
TIX																O	O	O	O	O	O	O	O									
TX															×	×	×O	×O	×O	×O	×O	×O	×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	—	—			
TXI																			O	O	O	O	×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	×O —			
TXII																				×O	×O	×O	×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	×O	×O	×O
LI																					O	O	×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	×O	×O	×O
LII																						×O	×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	×O —	×O	×O	×O
	Interruzione nel ganglio cervicale superiore del simpatico						Ganglio stellato						Gangli della catena laterovertebrale del simpatico																			

×: contrazione dei muscoli erettori dei peli; O: secrezione sudorale; —: vasocostrizione.

quali attraversano senza interrompersi il tronco del simpatico, per terminare in corrispondenza di grossi complessi gangliari previscerali (ganglio cardiaco di Wrisberg, ganglio celiaco, ganglio pelvico, etc.).

I nervi splancnici possono essere riuniti, in senso lato, in tre grandi gruppi, a seconda del tronco del simpatico dal quale essi provengono (fig. 7):

1) il *gruppo superiore*, che comprende i nervi splancnici cervicali e i nervi splancnici superiori del torace; essi sono rappresentati dai nervi cardiaci e dai rami diretti agli altri organi toracici (polmoni, esofago, aorta e vena azygos);

2) il *gruppo medio*, che comprende i nervi toracici inferiori, che sono rappresentati dai nervi splancnici propriamente detti (nervi grande e piccolo splancnico); essi sono i più indipendenti di questi tronchi nervosi e provvedono all'innervazione di tutti gli organi addominali;

3) il *gruppo inferiore*, che comprende i nervi splancnici lombari e i nervi splancnici sacrali; essi innervano gli organi del piccolo bacino e corrispondono ai rami pelvici dell'anatomia descrittiva.

Le ramificazioni che si dipartono dal tronco del simpatico vengono suddivise in due gruppi, a seconda del territorio da esse innervato. Un gruppo innerva gli *organi superficiali*, compreso il capo e le estremità: vasi, ghiandole sudoripare, muscoli erettori dei peli, come pure altri organi superficiali, quali ossa, muscoli e recettori cutanei.

Tutte le fibre destinate agli organi superficiali hanno, senza eccezione, le loro sinapsi nei gangli laterovertebrali, in modo che il tronco del simpatico rappresenta il luogo di interruzione per tutta l'innervazione simpatica degli organi superficiali; le fibre postgangliari si servono quindi, per raggiungere gli organi cui sono destinate, sia della via dei rami comunicanti grigi e dei nervi spinali, sia dei plessi che seguono i vasi (plessi periarteriosi).

Il secondo gruppo provvede all'innervazione degli organi delle cavità (organi viscerali e loro vasi). Le fibre di questo gruppo si interrompono in parte nei gangli laterovertebrali e in parte nei glangli prevertebrali o previscerali.

In tutte le ramificazioni del tronco del simpatico, nei rami viscerali e nei plessi periarteriosi, come pure nei nervi splancnici, decorrono non soltanto fibre efferenti, ma anche fibre afferenti (viscerosensitive), le cui cellule di origine sono situate per la maggior parte nelle cellule dei gangli spinali; isolatamente, anche nei gangli del tronco del simpatico, si trovano cellule che corrispondono a tipiche cellule pseudounipolari dei gangli spinali. Al pari delle fibre efferenti, queste fibre possono risalire o discendere per un tratto lungo il tronco del simpatico, prima di penetrare nel corrispondente segmento del midollo, per le radici dorsali, in parte anche per le radici ventrali; esse formano parte integrante della cosiddetta via dolorifica (paramidollare).

2. *Morfologia dei gangli della catena laterovertebrale e loro rami*. — Topograficamente il tronco del simpatico si può dividere, a seconda del segmento della colonna corrispondente, nelle seguenti 4 porzioni: porzione cervicale, porzione toracica, porzione lombare e porzione sacrale.

Generalmente ogni catena del simpatico contiene, nell'uomo, ca. 24 gangli. Mentre, come verrà descritto, a livello cervicale e sacrale si osservano le più frequenti variazioni individuali nella morfologia e nel numero dei gangli della catena laterovertebrale, al contrario, nelle regioni toracica e lombare i gangli presentano una precisa disposizione metamerica e vengono indicati con il numero del nervo spinale con il quale presentano i collegamenti più estesi.

Strutturalmente i gangli della catena laterovertebrale sono costituiti da una capsula connettivale, dalla quale si originano setti che, portandosi verso l'interno del ganglio, lo dividono, separando così i neuroni gangliari in vari gruppetti relativamente separati tra loro. La capsula connettivale è talmente spessa, specie negli individui adulti, che perché una sostanza applicata sulla superficie del ganglio possa raggiungere un neurone sono necessari, nel ratto, almeno 30 min (Hökfelt, 1968). A causa dello spessore della capsula connettivale le registrazioni intracellulari, condotte allo scopo di valutare l'influenza che vari farmaci o sostanze determinano sulle cellule gangliari, debbono essere effettuate utilizzando animali molto giovani nei quali la capsula connettivale non è ancora completamente formata.

Oltre alla capsula connettivale e ai setti di essa si osserva la presenza di fibroblasti, vasi sanguigni e infine neuroni e cellule gliali. Le cellule gliali (astrociti) circondano abbondantemente sia il pericario che i prolungamenti della cellula gangliare.

Morfologicamente le cellule dei gangli della catena laterovertebrale si presentano come neuroni multipolari, dalle dimensioni variabili, caratterizzati dalla presenza di numerosi dendriti ampiamente ramificati. È stato calcolato che nel ganglio cervicale superiore di porcellino d'India esistano, mediamente, 13 dendriti per neurone. I dendriti delle cellule gangliari si anastomizzano frequentemente tra loro dando luogo alla formazione di intricati glomeruli sinaptici. L'osservazione che i glomeruli sinaptici siano tanto più frequenti quanto maggiormente saliamo nella scala zoologica fa ritenere che tali strutture siano deputate all'integrazione di informazioni nervose di una certa complessità. Già dagli studi di Cajal condotti nel 1911, e via via confermati da ricercatori che hanno affrontato il problema più recentemente e impiegando metodiche di indagine sempre più accurate, è stato dimostrato che i glomeruli sinaptici dei gangli della catena laterovertebrale sono presenti soprattutto nella specie umana.

Circa il numero di cellule nervose che compongono i gangli della catena laterovertebrale, le informazioni disponibili in letteratura non sono numerose e sono limitate, in particolare, al ganglio cervicale superiore, che per le proprie dimensioni e per la facilità di essere rinvenuto e prelevato è stato il ganglio maggiormente studiato. Accurate ricerche condotte da Ebbeson (1968) hanno dimostrato che mentre nel macaco, mediamente, osserviamo dai 220.000 ai 265.000 neuroni, il numero di questi sale da 324.000 a 471.000 nel babbuino, a 753.000 ± 59.800 nello scimpanzè, a 911.000 ± 48.100 nell'uomo. È dunque l'uomo a possedere il maggior numero di cellule nervose gangliari.

Relativamente alle dimensioni dei neuroni dei gangli laterovertebrali le informazioni più precise sono sempre relative al ganglio cervicale superiore. In tale ganglio è stata descritta l'esistenza di neuroni di grossa taglia (diametro tra i 33 e i 50 μm), che provvedono all'innervazione della muscolatura intrinseca dell'occhio; neuroni di media taglia (diametro tra i 25 e i 32 μm) da cui originano fibre postgangliari destinate a trasportare impulsi vasomotori e pilomotori, e neuroni di piccola taglia (tra i 14 e i 24 μm di diametro) il cui significato non è ancora stato stabilito con precisione.

Al microscopio elettronico le cellule dei gangli del simpatico presentano un nucleo a scarso contenuto di cromatina, sono ricche di microtubuli e neurofilamenti organizzati molto regolarmente, ricche di mitocondri. Presentano, inoltre, un apparato del Golgi e ribosomi liberi, raggruppati o singoli.

Un lungo assone cilindrico, non agevolmente distingui-

Digitized by Google

bile dai dendriti, rappresenta la porzione efferente dei neuroni gangliari e si dirigerà verso altre cellule gangliari o verso strutture effettrici.

Ai gangli della catena laterovertebrale mediante i rami comunicanti bianchi giungono fibre nervose originatesi dai centri vegetativi del midollo spinale. Le afferenze di origine midollare terminano in rapporto con le cellule nervose del ganglio mediante sinapsi asso-dendritiche e, in piccola parte, asso-somatiche. Riteniamo utile segnalare che la maggior parte delle terminazioni in questione sono del tipo cosiddetto *en passant*, cioè la fibra afferente non termina in rapporto con un 2° neurone efferente semplicemente, ma lungo il decorso della fibra si osservano rigonfiamenti (varicosità terminali) grazie ai quali la fibra stessa contrae rapporto sinaptico con differenti neuroni. Dunque non una terminazione ben definita e circoscritta come nel sistema nervoso somatico, ma una terminazione dalle caratteristiche meno definite, un sistema grazie al quale prima della propria terminazione la fibra nervosa ha stabilito contatti con numerosi elementi cellulari.

Il mediatore chimico della neurotrasmissione tra neurone pregangliare (di origine midollare) e neurone postgangliare è, nella grande maggioranza dei casi, l'acetilcolina. L'acetilcolina liberata dalle terminazioni nervose del neurone pregangliare interagisce con un recettore nicotinico posto nella membrana cellulare della cellula nervosa postgangliare. Ogni neurone postgangliare possiede ca. il 66% della propria superficie occupato da terminazioni colinergiche. È stato calcolato che ogni terminazione nervosa convergente sui neuroni gangliari contiene 6000 vescicole sinaptiche in media.

Da un punto di vista biochimico i neuroni gangliari del simpatico sono caratterizzati da un elevato contenuto di catecolamine (principalmente noradrenalina, ma anche minori quantità di dopamina e adrenalina) e degli enzimi coinvolti nella sintesi di tali composti. È stato dimostrato che il ganglio stellato (v. col. 881) presenta il più elevato contenuto di dopamina degli altri gangli, mentre il maggior contenuto di adrenalina è stato riscontrato nei gangli prevertebrali (o previscerali). Non tutti i neuroni gangliari hanno come mediatore chimico una catecolamina: i neuroni gangliari non catecolaminergici vengono denominati, generalmente, *non adrenergici*, mentre quelli catecolaminergici sono soprannominati più semplicemente *adrenergici*.

I neuroni adrenergici posseggono una spiccata attitudine a captare catecolamine o precursori di esse. Nei neuroni adrenergici le catecolamine, nonché gli enzimi implicati nella sintesi o nella degradazione di esse, viaggiano per flusso assoplasmatico dal corpo cellulare del neurone (in corrispondenza del quale sono sintetizzate) verso la periferia. Le evidenze sperimentali che un'assotomia pregangliare non induce alcuna alterazione dei livelli di catecolamine gangliari suggerisce che tali amine biogene vengano prodotte proprio dai neuroni dei gangli del simpatico.

I neuroni non adrenergici hanno, come mediatore chimico, l'acetilcolina o alcuni polipeptidi (v. col. 905). I neuroni colinergici gangliari sono di natura simpatica e innervano soprattutto gli arti e presiedono alla regolazione del flusso sanguigno nei muscoli scheletrici e al controllo della secrezione del sudore.

Viene oramai accettato da tutti gli AA. che una parte dei neuroni della catena laterovertebrale del simpatico contenga più di un neurotrasmettitore (ad es., una catecolamina e acetilcolina; una catecolamina e un polipeptide). È oggetto di indagine se i 2 neurotrasmettitori

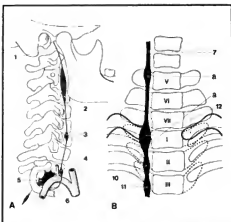



Fig. 8. Rapporti topografici della porzione cervicale del tronco del simpatico con lo scheletro dell'uomo. *A*) Vista laterale. *B*) Vista anteriore. 1) Nervo carotideo interno; 2) ganglio cervicale superiore; 3) ganglio cervicale medio; 4) ganglio intermediario; 5) ganglio stellato; 6) ansa succlavia di Vieussens; 7) catena laterocervicale del simpatico; 8) ganglio cervicale medio; 9) ganglio stellato; 10) II ganglio toracico; 11) III ganglio toracico; 12) testa della I costola. (*Da Delmas e Laux e da Schmidt*).

esercitino funzioni indipendenti o se, molto più verosimilmente, uno dei due sia in grado di modulare la liberazione dell'altro agendo su recettori presinaptici (gli «autorecettori» dei farmacologi) condizionando così l'attività di tutta la terminazione sinaptica.

a) *Porzione cervicale*. – La porzione cervicale è situata dietro i vasi del collo, anteriormente al muscolo lungo del collo e al muscolo lungo del capo; è racchiusa nella fascia prevertebrale, dalla quale viene mantenuta in posizione fissa rispetto alla colonna vertebrale (fig. 8); essa comprende di regola 3 gangli, derivati dalla fusione degli 8 gangli originari: il ganglio cervicale superiore (risulta dalla fusione dei 4 primi gangli cervicali), il ganglio cervicale medio (dal V e VI) e il ganglio cervicale inferiore (dagli ultimi 3; fig. 9).

Il *ganglio cervicale superiore*, che è il maggiore dei 3, è situato anteriormente alle apofisi trasverse della II e III vertebra cervicale; ha forma di fuso, appiattito in senso dorsoventrale. Il *ganglio cervicale medio* è notevolmente più piccolo e può anche mancare; esso ha forma di un nodulo ovale ed è situato all'altezza della VI vertebra cervicale, al di sopra del primo arco dell'arteria tiroidea inferiore, la quale è avvolta da una sottile ansa, che si diparte dal tronco del simpatico (*ansa tiroidea*). Il *ganglio cervicale inferiore* è solo eccezionalmente indipendente, di regola è invece fuso con il I ganglio toracico, per costituire il grosso e piatto *ganglio stellato*, detto così per la sua forma di stella irregolare; esso è situato tra l'apofisi trasversa della VII vertebra cervicale e il collo della I costola, posteriormente all'arteria succlavia e all'arteria vertebrale e confina con il tronco tirocervicale (fig. 10).

Il ganglio cervicale inferiore (o ganglio stellato) è collegato con il ganglio cervicale medio da un secondo fascicolo interganglíare che circonda l'arteria succlavia (*ansa succlavia* di Vieussens; fig. 8).

Digitized by Google

Fig. 9. Porzione cervicale del tronco del simpatico e nervo vago, nervo glossofaringeo, nervo accessorio e nervo ipoglosso. 1) Ganglio semilunare (ganglio di Gasser); 2) nervo glossofaringeo; 3) divisione del nervo accessorio nei suoi 2 rami; 4) ramo anastomotico tra il nervo vago e l'ipoglosso; 5) ramo laterale del nervo accessorio spinale; 6) ganglio cervicale superiore; 7) ganglio nodoso del nervo vago; 8) III nervo cervicale; 9) nervo vago; 10) IV nervo cervicale; 11) ganglio cervicale medio; 12) nervo frenico; 13) plesso brachiale; 14) ganglio stellato; 15) IV ganglio toracico; 16) plesso polmonare; 17) paragangli aortici superiori; 18) nervo ricorrente; 19) rami cardiaci medi; 20) nervo laringeo inferiore; 21) ramo cardiaco superiore; 22) plesso faringeo; 23) ramo esterno del nervo laringeo superiore; 24) nervo laringeo superiore; 25) nervo ipoglosso; 26) plesso faringeo; 27) nervo linguale; 28) ramo faringeo del nervo vago. (*Da Clara, secondo Hirschfeld e Leveillé*).

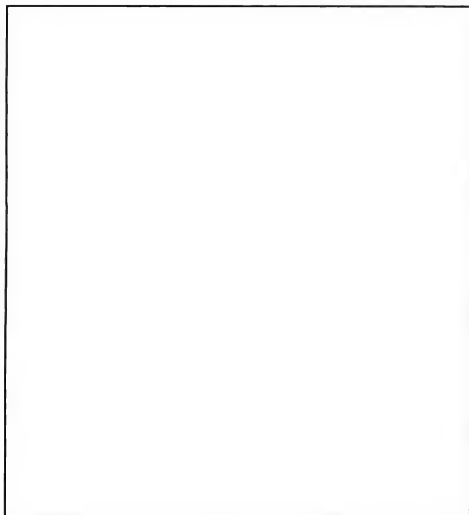
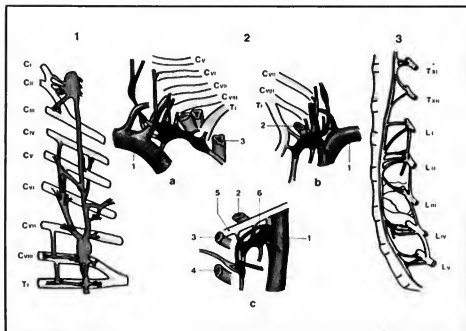



Fig. 10. Gangli simpatici intermediari nell'uomo adulto. 1) Regione cervicale. (*Secondo Skoog*). 2) Schemi illustranti diverse forme del tratto cervicotoracico della catena simpatica con le sue formazioni gangliari, viste dalla via posteriore; *a*) ganglio intermediario avanti alla arteria vertebrale e grossa massa unita del ganglio cervicale inferiore e del 1 ganglio toracico, diretta in profondità; *b*) fusione dei 2 gangli centrali, ganglio intermedio nell'angolo fra arteria succlavia e arteria vertebrale; *c*) massa fusa posta orizzontalmente: costole piccole, spazi intercostali sottili; il II ganglio toracico arriva poco più in basso della norma. 1) Arteria succlavia; 2) I costola; 3) II costola; 4) III costola; 5) I nervo toracico; 6) arteria intercostale superiore. (*Secondo Bairati, Borselli e Rossi*). 3) Regione lombare. (*Secondo Wrete*).

Questi 3 gangli ricevono le fibre pregangliari dall'ultimo segmento cervicale e dai primi 6 segmenti toraeici, attraverso i rami comunicanti dell'VIII nervo eervieale e dei primi 2 nervi toraciei.

Oltre a ciò possono aversi anche delle connessioni con il midollo cervicale, con carattere di rami comunicanti bianchi; probabilmente, quindi, anche dai segmenti cervicali del midollo si originano fibre simpatiche pregangliari.

I rami comunicanti grigi, che vanno dai tre gangli cervicali ai nervi cervicali, contengono di regola piccoli (talora piccolissimi) ammassi di cellule il cui numero e grandezza presentano ampie variazioni individuali (fig. 10); i rami stessi presentano una certa variabilità, in modo che lo schema fondamentale (secondo il quale il ganglio cervicale superiore invia un ramo ai nervi cervicali I-IV, il ganglio cervicale medio al V e VI, e il ganglio cervicale inferiore al VII ed VIII) di rado si realizza.

I *rami comunicanti grigi superiori* decorrono in parte al di sopra e in parte attraverso il muscolo lungo del collo; a seconda di tale comportamento vengono designati rami comunicanti grigi superficiali o profondi; addossati a essi decorrono anche rami dei nervi cervicali, diretti ai muscoli prevertebrali e al periostio delle vertebre, in modo che dai preparati macroscopici si riceve l'impressione che questi rami somatici provengano dal tronco del simpatico.

I *rami comunicanti grigi inferiori* si trovano in rapporto con il muscoln lungo del collo nell'angolo scaleno vertebrale e si dividono di regola in due rami, dei quali l'uno si collega con il corrispondente nervo cervicale, l'altro con i nervi cervicali posti superinrmente (fig. 11); questi rami comunicanti vengono anche designati con il nome di rami comunicanti bipartiti.

Il primo ramo comunicante bipartito (non costante) penetra nel forame trasversario tra la IV e la V vertebra cervicale e si divide in un ramo diretto al V nervo cervicale e in un ramo diretto al IV nervo cervicale. I due prossimi rami comunicanti bipartiti sono di regola presenti e si collegano l'uno con CVI e CV, l'altro con CVII e CVI; di questi rami comunicanti bipartiti, l'inferiore si dirige verso l'alto presso l'arteria vertebrale e prende, per i suoi rapporti con essa, il nome di *nervo vertebrale*. Di regola è presente anche il prossimo ramo comunicante bipartito, che si diparte sempre dal ganglio cervicale inferiore e si collega con CVIII e CVII; il ramo craniale attraversa il forame trasversario della VII vertebra. Vi è infine il ramo comunicante bipartito che si origina dal I ganglio toracico ed è diretto a TI e a CVIII; il ramo ascendente diretto a CVIII decorre tra la I costola e il processo trasverso della I vertebra toracica.

I rami che provengono dal *ganglio cervicale superiore* sono:

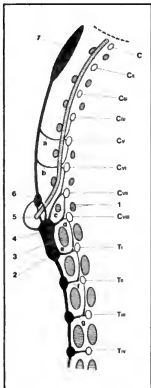
1) rami comunicanti, diretti ai primi 3 o 4 nervi cervicali;

2) rami di collegamento con il nervo frenico, con il nervo ipoglosso, con il nervo glossofaringeo e con il nervo vago; i rami di collegamento con il nervo glossofaringeo si distaccano con un tronco comune dall'apice del ganglio; tale tronco prende il nome di *nervo giugulare*, perché risale sulla parete della vena giugulare interna e si biforca in un ramo per il ganglio giugulare del vago e in un ramo per il ganglio inferiore del glossofaringeo;

3) rami vascolari i quali si scindono in plessi nelle pareti vasali, accompagnando i vasi fino alle loro ramificazioni terminali:

α) *nervo carotideo interno*, che si continua nel plesso omonimo ed emette i seguenti rami:

nervi caroticotimpanici, che giungono attraverso i canalicoli omonimi nell'orecchio medio e formano, insieme al nervo timpanico (ramo del glossofaringeo), il plesso timpanico per l'innervazione della mucosa della cassa del timpano;

Fig. 11. Rappresentazione schematica del decorso dei rami comunicanti grigi bipartiti nell'uomo. Tronco del simpatico di sinistra visto lateralmente. Processo trasverso e costole sezionati (superfici di taglio, tratteggiate). CI-CVIII) Nervi cervicali. TI-TIV) Nervi toracici. a-g) Rami comunicanti grigi bipartiti. a) e b) Rami comunicanti profondi. e) Nervo vertebrale. 1) Parte ventrale e dorsale del processo costotrasversario della VII vertebra cervicale; 2) I ganglio toracico; 3) collo della I costola; 4) ganglio cervicale inferiore; 5) arteria vertebrale; 6) ganglio cervicale medio; 7) ganglio cervicale superiore. (*Secondo Wrete*).

nervo petroso profondo, il quale fuoriesce dal cranio attraverso il foro lacero anteriore e giunge al canale pterigoideo, formando, insieme al nervo grande petroso superficiale (ramo del facciale), il nervo del canale pterigoideo (nervo Vidiano);

rami ipofisari;

rami per il ganglio semilunare, per il nervo abducente e per il nervo trocleare;

rami orbitali, che giungono nell'orbita attraverso la fessura orbitaria superiore e innervano il muscolo orbitale, i muscoli tarsali e le ghiandole lacrimali;

radice simpatica del ganglio ciliare;

β) *nervi carotidei esterni*, che spesso originano con un breve tronco comune e penetrano nel plesso carotideo comune che si continua cranialmente nel plesso carotideo esterno e caudalmente nel plesso dell'arteria succlavia;

4) nervo cardiaco superiore, il quale origina con 2-3 radici, viene di regola rinforzato dal nervo laringeo superiore (ramo del vago) e riceve più tardi anche fibre del ricorrente; discende lungo l'arteria carotide comune e si irradia quindi, dorsalmente e medialmente ad essa, insieme al ramo cardiaco del nervo vago: a destra prevalentemente nel plesso cardiaco profondo, lungo il tronco brachiocefalico; a sinistra nel plesso cardiaco superficiale lungo l'arteria succlavia e l'arteria carotide comune;

5) rami viscerali diretti a faringe, laringe, tiroide e paratiroidi.

Digitized by Google

Il *ganglio cervicale superiore* provvede con le sue fibre postgangliari alla maggior parte dell'innervazione simpatica del capo e del collo (fig. 12):

1) fibre motorie per il muscolo dilatatore dell'iride, il muscolo orbitale e i muscoli tarsali (le fibre pregangliari originano nel centro ciliospinale, situato nella colonna laterale del midollo da CVIII a TII [o da TI a TIII] e decorrono attraverso il simpatico cervicale per interrompersi nel ganglio cervicale superiore);
2) fibre secretorie per le ghiandole del cavo orale, delle cavità nasali, della faringe e della laringe, per le ghiandole lacrimali, la tiroide e le paratiroidi;
3) fibre vasocostrittrici e sudoripare per la faccia e per il collo;
4) fibre pilomotorie per la cute del capo, della faccia e del collo.

Il *ganglio cervicale medio* dà soltanto rami brevi, a eccezione del nervo cardiaco medio:

1) rami di collegamento col nervo ricorrente e col nervo frenico;
2) rami vascolari all'arteria carotide comune e all'arteria tiroidea inferiore;
3) nervo cardiaco medio;
4) rami viscerali alla tiroide e alle paratiroidi.

Il *ganglio stellato* fornisce, al pari del ganglio cervicale medio, fibre di collegamento con il nervo vago (rispettivamente col nervo ricorrente) e con il nervo frenico; dà inoltre rami vascolari per l'arteria succlavia e per i suoi rami (arteria tiroidea inferiore, arteria vertebrale e arteria mammaria interna) e rami viscerali alla tiroide, alle paratiroidi e ai polmoni; il ramo più importante del ganglio stellato è il nervo cardiaco inferiore, giacché solo questo conduce fibre cardioacceleratrici.

Il ganglio stellato occupa, tra i gangli del tronco del simpatico, una posizione particolare, in quanto che tutte le fibre simpatiche, afferenti ed efferenti, della parte superiore del corpo debbono attraversare il ganglio stellato (fig. 12). Infatti le fibre simpatiche efferenti si originano nei segmenti midollari CVIII-LII (o TI-LIII) e le fibre simpatiche afferenti si irradiano nei segmenti CVIII-TXII. Il ganglio stellato è il centro principale dell'innervazione simpatica della metà superiore del corpo (fibre vasocostrittrici, pilomotorie e sudorifere) e del cuore.

L'eccitamento del ganglio stellato produce nell'individuo sano esoftalmo, allargamento delle pupille e della rima palpebrale, vasocostrizione della metà omolaterale della faccia e dell'encefalo, aumento della secrezione sudorifera e lacrimale; nel tempo stesso, con l'eccitamento di esso si producono, nella parte superiore del corpo, particolari sensazioni dolorifiche, difficili a localizzarsi; di esse quelle avvertite nel torace possono rassomigliare a crisi di *angina pectoris*.

L'esclusione del ganglio stellato trova nell'individuo sano la sua più evidente manifestazione nella sindrome di Horner: enoftalmo, miosi, ptosi della palpebra superiore e spesso anche iniezione vasale della congiuntiva; si hanno inoltre dilatazione dei vasi della metà omolaterale del volto e del cervello, come pure del braccio dello stesso lato e inibizione della secrezione delle lacrime e del sudore.

b) *Porzione toracica.* – La porzione toracica del tronco del simpatico contiene da 10 a 12 gangli, situati al di sopra delle teste costali, i quali traspaiono, con i loro fascicoli intergangliari, attraverso la pleura parietale che li ricopre (fig. 13).

I gangli sono collegati lateralmente con i nervi intercostali, per mezzo dei rami comunicanti, i quali non di rado si dividono in due o tre fasci ed entrano in connessione non solo con il nervo intercostale situato alla stessa altezza, ma anche con quelli posti più in alto e più in basso; essi contengono sia fibre pregangliari provenienti dal midollo, sia fibre postgangliari che penetrano nei

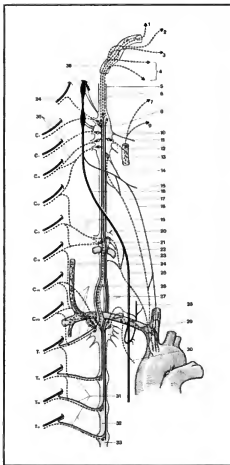



Fig. 12. Rappresentazione schematica del cordone laterale cervicale del simpatico destro nell'uomo. La porzione pregangliare è rappresentata da una linea continua; la porzione postgangliare è rappresentata da una linea tratteggiata. 1) Fibre vasomotorie per l'interno della scatola cranica; 2) fibre per il muscolo dilatatore della pupilla; 3) fibre per la muscolatura liscia dell'orbita; 4) fibre vasomotorie e pilomotorie del viso; 5) nervo carotideo interno; 6) nervo giugulare; 7) fibre vasomotorie del viso; 8) rami comunicanti con il ganglio nodoso; 9) fibre secretorie per le ghiandole salivari; 10) ganglio cervicale superiore; 11) nervo faringeo; 12) nervi carotidei esterni; 13) plesso carotideo esterno; 14) ramo comunicante con il nervo laringeo superiore (ramo laringeo); 15) nervo laringeo superiore; 16) nervo vago; 17) nervo cardiaco superiore; 18) ramo cardiaco superiore del nervo vago; 19) rami comunicanti grigi bipartiti; 20) rami vascolari; 21) ganglio cervicale medio; 22) ansa tiroidea; 23) arteria tiroidea inferiore; 24) nervo vertebrale; 25) nervo cardiaco medio; 26) rami comunicanti grigi bipartiti; 27) ansa succlavia; 28) nervo ricorrente; 29) ganglio stellato; 30) nervo cardiaco inferiore; 31) rami comunicanti; 32) rami intergangliari; 33) IV ganglio toracico; 34) nervo ipoglosso; 35) rami comunicanti grigi; 36) plesso carotideo interno. (*Da Clara, secondo Brock e Wrete*).

Digitized by Google

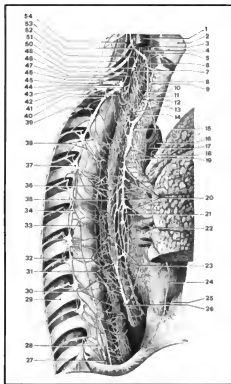



Fig. 13. I plessi vegetativi della porzione toracica nell'uomo adulto, visti dal lato destro e ventralmente. Il polmone destro è spostato ventralmente e a sinistra, il nervo vago e l'esofago sono in parte spinti un po' ventralmente. La tiroide, la pleura parietale e la fascia endotoracica sono completamente asportate, i vasi in parte. L'esofago è gonfiato. 1) Arteria carotide comune sezionata; 2) laringe; 3) ramo esterno del nervo laringeo superiore; 4) nervo cardiaco superiore; 5) ramo laringofaringeo; 6) nervo vago (portato in avanti); 7) nervo cardiaco medio; 8) rami esofagei; 9) ramo tracheale; 10) ramo comunicante con il nervo vago; 11) ramo comunicante con il nervo ricorrente; 12) ramo cardiaco superiore del vago; 13) nervo ricorrente; 14) ramo comunicante con il nervo ricorrente; 15) ramo cardiaco inferiore; 16) tronco brachiocefalico; 17) ganglio cardiaco; 18) vena cava superiore; 19) rami bronchiali ventrali del nervo vago; 20) rami bronchiali dorsali del nervo vago; 21) ramo ventrale del nervo vago destro; 22) vene polmonari destre; 23) rami dorsali del nervo vago destro; 24) oervo frenico; 25) vena cava inferiore; 26) nervo vago destro; 27) nervo splancnico minimo; 28) XI ganglio toracico; 29) X costola; 30) rami mediastinici; 31) rami comunicanti con il nervo vago; 32) rami dorsali del nervo vago di sinistra; 33) nervo grande splancnico; 34) VI ganglio toracico; 35) esofago (spostato in avanti); 36) rami comunicanti con il nervo vago; 37) IV ganglio toracico; 38) rami mediastinici; 39) II nervo intercostale; 40) I ganglio toracico; 41) ansa succlavia: ramo ventrale; 42) I nervo toracico; 43) nervo cardiaco inferiore; 44) ganglio cervicale inferiore; 45) ramo ventrale dell'VIII nervo cervicale; 46) ramo comunicante con il VII nervo cervicale; 47) nervo vertebrale; 48) tronco del simpatico; 49) ramo comunicante con il VI nervo cervicale; 50) ganglio cervicale medio; 51) ramo ventrale del V nervo cervicale; 52) ramo comunicante superiore con il V nervo cervicale; 53) ramo cardiaco superiore del nervo vago; 54) nervo frenico sezionato. (*Secondo Braucker*).

nervi intercostali e innervano i vasi, le ghiandole e i muscoli lisci della cute.

I rami periferici destinati all'innervazione degli organi interni e dei loro vasi si distaccano dal lato mediale dei gangli:

1) rami vascolari, i quali si originano con numerose fibre dai gangli superiori, con scarse fibre da quelli inferiori, emettono lungo il loro decorso rami collaterali ai vasi intercostali, alla vena *azygos* e alla vena *emiazygos* e terminano nei plessi a larghe maglie che avvolgono l'aorta toracica e i vasi polmonari; 2) rami viscerali per l'esofago, il dotto toracico ed i bronchi; 3) nervi splancnici. I nervi splancnici decorrono per un tratto piuttosto lungo come rami isolati, senza formare plessi rimarcabili; essi sono costituiti per la maggior parte da fibre mieliniche e conducono, oltre a fibre efferenti, che corrispondono per la maggior parte a fibre pregangliari e si interrompono nei gangli prevertebrali e spesso anche nei gangli del sistema intramurale, anche fibre afferenti che trasmettono le sensazioni dolorifiche provenieoti dagli organi addominali.

Le fibre efferenti esercitano un effetto depressorio sulla muscolatura intestinale e un effetto vasocostrittore sui vasi addominali.

Il *nervo grande splancnico* si origina con numerose radici dal VI (o VII) al IX ganglio toracico; esso si dirige lateralmente, sulla superficie laterale della colonna vertebrale, al di sopra dei vasi intercostali, dà rami al plesso aortico e alla pleura mediastinica, attraversa il diaframma insieme alla vena *azygos* e raggiunge il plesso celiaco. Nel tratto che attraversa il diaframma esso contiene in genere un piccolo ganglio, il ganglio splancnico di Arnold.

Il *nervo piccolo splancnico* si origina per lo più con 2 radici dal X e XI ganglio toracico; esso decorre tra il tronco del simpatico e il nervo grande splancnico e attraversa il diaframma per raggiungere in parte il plesso celiaco e in parte irradiarsi direttamente nel plesso renale.

Il *nervo splancnico minimo (o imo)* è spesso soltanto un ramo del nervo piccolo splancnico; quando è presente come nervo indipendente, si origina dall'ultimo ganglio toracico e perviene al plesso renale.

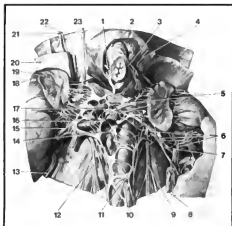
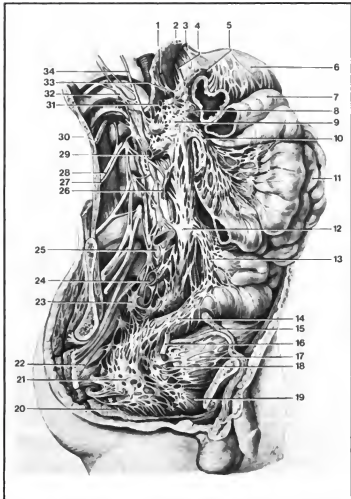



Fig. 14. Il plesso celiaco nell'uomo adulto. 1) Nervo vago di destra; 2) nervo vago di sinistra; 3) arteria gastrica sinistra; 4) arteria frenica addominale; 5) ganglio celiaco sinistro; 6) gangli renali; 7) arteria renale; 8) uretere; 9) tronco del simpatico; 10) arteria mesenterica inferiore; 11) ganglio mesenterico inferiore; 12) tronco del simpatico; 13) uretere; 14) ganglio mesenterico superiore; 15) arteria renale; 16) arteria mesenterica superiore; 17) arteria celiaca; 18) rene; 19) ghiandola surrenale; 20) diaframma; 21) tronco del simpatico; 22) nervo splancnico minimo; 23) nervo grande splancnico. (*Secondo Hirt*).

Digitized by Google

Fig. 15. I plessi vegetativi della porzione addominale e del bacino nell'uomo adulto. 1) Nervo frenico; 2) diaframma sezionato; 3) nervo vago sinistro; 4) nervo vago destro; 5) arteria gastrica sinistra e plesso gastrico; 6) plesso gastrico; 7) colon trasverso; 8) plesso lienale; 9) plesso celiaco; 10) plesso mesenterico superiore; 11) anse intestinali; 12) plesso intermesenterico; 13) plesso mesenterico inferiore; 14) plesso rettale; 15) dotto deferente; 16) uretere; 17) vescica urinaria; 18) vescichette seminali; 19) prostata; 20) ganglio coccigeo; 21) plesso pelvico; 22) plesso sacrale; 23) V ganglio lombare; 24) arteria iliaca comune; 25) vena cava inferiore; 26) plesso spermatico; 27) nervo ilioinguinale; 28) nervo ilioipogastrico; 29) plesso renale; 30) arteria, vena e nervo sottocostali; 31) arteria epatica e plesso epatico; 32) XII ganglio toracico; 33) ganglio frenico; 34) nervo grande splancnico. (*Da Clara, secondo Hirschfeld e Leveillé*).

c) *Porzione lombare.* – La porzione lombare o addominale del tronco del simpatico si collega con la porzione toracica attraverso una fessura situata tra il *pilastro laterale* e quello *mediale* del diaframma e consta di una catena di 4 (di rado 5) gangli lombari, che si avvicinano verso la linea mediana, sul lato ventrale della colonna vertebrale, e sono situati, a destra, dietro la vena cava inferiore e, a sinistra, dietro l'aorta addominale (figg. 14 e 15); i fascicoli intergangliari possono essere, per un tratto più o meno lungo, suddivisi in due o tre cordoni, mentre il numero dei gangli e il loro grado di sviluppo appaiono ridotti, tanto che, in casi estremi, si può anche non trovare alcun ganglio. I tronchi del simpatico dei due lati sono inoltre collegati tra di loro da fascicoli trasversi.

I rami comunicanti, a causa della loro maggiore distanza dai corrispondenti nervi lombari, raggiungono una lunghezza di 3-4 cm; essi penetrano al di sotto delle origini tendinee del muscolo psoas e conducono ai nervi spinali fibre postgangliari per i vasi, le ghiandole e i muscoli lisci della parte inferiore del corpo.

Le diramazioni periferiche conducono rami vascolari per il plesso aortico addominale e rami viscerali per gli organi addominali.

Come nella porzione toracica anche attraverso i gangli lombari passano fibre pregangliari, senza interrompersi (nervi splancnici lombari).

d) *Porzione sacrale.* – La porzione sacrale del tronco del simpatico comprende 3-4 gangli sacrali ed un ganglio coccigeo dispari; i cordoni dei due lati sono collegati da

Digitized by Google

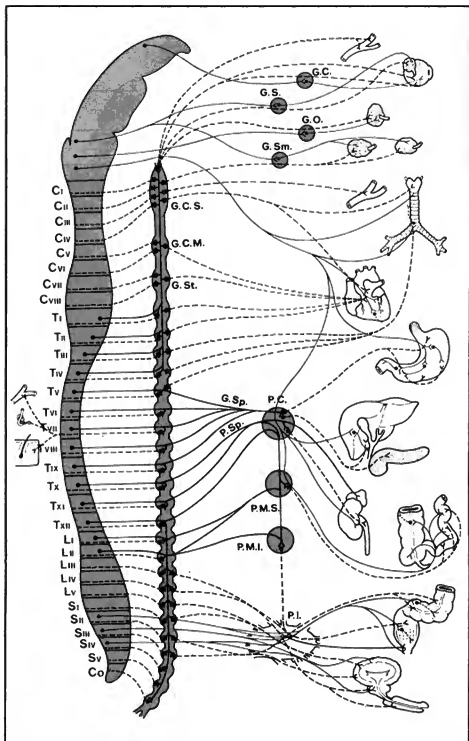



Fig. 16. Schema illustrante origine e decorso gangliare di fibre vegetative destinate ai principali visceri e vasi: sul profilo dell'asse cerebrospinale sono disegnati i nuclei viscerali del III, del VII, del IX e del X e le colonne viscerali del midollo spinale, centro di origine di fibre pregangliari (da TI a LII). Le fibre pregangliari e postgangliari per la innervazione dei grossi vasi e visceri del tronco, sono dirette in avanti e su di esse sono intercalati gli eventuali gangli prevertebrali: i diversi visceri ai quali sono destinate le fibre sono facilmente identificabili dagli schizzi riportati in serie nella figura. *In rosso* sono disegnate le fibre efferenti pregangliari e postgangliari parasimpatiche che decorrono nel ganglio ciliare (G.C.), nel ganglio sfenopalatino (G.S.), nel ganglio otico (G.O.), nel ganglio sottomascellare (G.Sm.), mentre quelle del vago arrivano direttamente nel metasimpatico, o sistema intramurale (v. col. 904). *In nero con linea continua* sono indicate le fibre ortosimpatiche efferenti pregangliari; *in nero tratteggiato* sono indicate tutte le fibre afferenti, sia ortosimpatiche che parasimpatiche, e inoltre anche le fibre ortosimpatiche efferenti postgangliari. G.C.S.) Ganglio cervicale superiore; G.C.M.) ganglio cervicale medio; G.St.) ganglio stellato; G.Sp.) nervo grande splancnico; P.Sp.) nervo piccolo splancnico; P.C.) plesso celiaco; P.M.S.) plesso mesenterico superiore; P.M.I.) plesso mesenterico inferiore; P.I.) plesso ipogastrico e pelvico. (*Da Tardito e Bairati*).

fascicoli trasversi, decorrenti anteriormente all'osso sacro, e si riuniscono infine a formare l'ansa sacrale, sulla faccia ventrale della I vertebra coccigea (fig. 16).

I rami comunicanti portano fibre pregangliari ai nervi sacrali e al nervo coccigeo.

I rami periferici sono rami vascolari, per il plesso iliaco e per il plesso aortico caudale, e nervi splancnici sacrali che si irradiano nel plesso pelvico.

Parasimpatico

1. *Generalità*. – Il parasimpatico comprende quelle porzioni del s.n.v. le cui fibre non decorrono per il tronco del simpatico e le cui terminazioni vengono paralizzate dall'atropina e dalla nicotina; come già messo in evidenza esso non è delimitabile anatomicamente come un sistema indipendente, dato che le sue fibre non costituiscono nervi isolati, ma si servono di altri nervi, a eccezione del

nervo vago (al di sotto dell'emissione del nervo ricorrente) e dei nervi pelvici (fig. 16).

Le fibre parasimpatiche efferenti innervano, al pari delle fibre simpatiche, in parte gli organi interni con i loro vasi, in parte i vasi, le ghiandole ed i muscoli lisci della cute; esse si distinguono in fibre pregangliari e postgangliari ed è caratteristico il fatto che, mentre le fibre pregangliari sono relativamente lunghe, quelle postgangliari sono corte, giacché l'interruzione avviene sempre a distanza dagli organi centrali, in parte in alcuni gangli parasimpatici, in parte nei cosiddetti gangli prevertebrali o previscerali e in parte infine, ancora più perifericamente, nei gangli intramurali.

2. *Morfologia dei nuclei e delle fibre del parasimpatico.* – Il parasimpatico viene suddiviso in un parasimpatico encefalico ed un parasimpatico sacrale, a seconda del luogo di origine delle fibre pregangliari.

a) *Parasimpatico encefalico.* – La porzione encefalica comprende 3 centri nucleari che si susseguono procedendo verso il basso: uno superiore (con il nucleo parasimpatico del nervo oculomotore), uno medio (con i nuclei parasimpatici del nervo facciale e del nervo glossofaringeo) ed uno inferiore (con il nucleo parasimpatico del nervo vago).

Le fibre pregangliari del centro superiore e le fibre pregangliari del centro medio, le quali innervano le ghiandole profonde del capo, le ghiandole lacrimali, le ghiandole salivari grandi e piccole, le ghiandole della mucosa del cavo orale, delle cavità nasali e del palato, si interrompono in gangli parasimpatici collegati con i rami del nervo trigemino (il ganglio ciliare [fig. 17] con il primo ramo, il ganglio pterigopalatino col secondo e i gangli otico, sottomandibolare e sottolinguale con il terzo).

I gangli parasimpatici tipici (fig. 17) possiedono 3 *radici*: una parasimpatica, una simpatica e una sensitiva. La radice parasimpatica conduce le fibre pregangliari, che si interrompono nel ganglio stesso. La radice simpatica contiene, invece, fibre simpatiche postgangliari, che attraversano il ganglio senza interrompersi. La radice sensitiva si compone di fibre che si originano nelle cellule dei gangli spinali (o, rispettivamente, dei gangli dei nervi degli archi branchiali) e attraversano il ganglio senza prendere rapporti con esso; probabilmente nei gangli vi sono anche cellule nervose isolate che danno origine a fibre sensitive della radice sensitiva.

Pertanto i rami che si originano dai gangli parasimpatici contengono di regola fibre parasimpatiche, simpatiche e sensitive.

Quelle fibre pregangliari, provenienti dal centro nucleare medio, le quali non si interrompono nei gangli parasimpatici collegati con il trigemino, decorrono nel tronco del nervo glossofaringeo fino al territorio cui sono destinate, dove si interrompono in piccoli gangli microscopici. Un eguale comportamento presentano anche tutte le fibre pregangliari provenienti dal centro nucleare inferiore, che decorrono con il nervo vago.

1) Il *centro nucleare superiore* comprende i nuclei a piccole cellule, posti nel mesencefalo in corrispondenza della parte ventrale della sostanza grigia centrale, il nucleo postero-anteriore, impari, e il nucleo mediano pari. Dalla porzione superiore del nucleo mediano sembrano originarsi le fibre pregangliari per il muscolo sfintere della pupilla e dalla porzione inferiore, che corrisponde al nucleo di Edinger-Westphal propriamente detto, le fibre per il muscolo ciliare.

Le fibre lasciano il S.N.C. con le radici del nervo oculomotore e passano, attraverso il tronco di tale nervo, nel suo ramo inferiore, che ben presto abbandonano per entrare nel ganglio ciliare quali radici brevi del ganglio ciliare stesso, interrompendosi in corrispondenza delle sue cellule multipolari.

Le fibre postgangliari, commiste a fibre sensitive del nervo trigemino e a fibre postgangliari del simpatico, lasciano il ganglio con i nervi ciliari brevi, i quali perforano la sclera e giungono al corpo ciliare nello strato pericorioideo.

Fig. 17. Il ganglio ciliare con le sue radici ed i suoi rami come esempio della costituzione di un ganglio parasimpatico. Fibre simpatiche *in rosso*. Fibre parasimpatiche *in blu*. Fibre afferenti (sensitive) *in giallo*. 1) Nervo oculomotore; 2) radice parasimpatica; 3) radice sensitiva; 4) nervo nasociliare; 5) plesso cavernoso; 6) ganglio cervicale superiore; 7) ramo comunicante bianco; 8) radice simpatica; 9) ganglio ciliare; 10) nervi ciliari brevi. (*Da Clara*).

Digitized by Google

Fig. 18. Schema dell'innervazione vegetativa del capo da parte del parasimpatico craniale (non è rappresentato il nervo vago). *In verde*: fibre simpatiche; linea continua: fibre pregangliari; linea tratteggiata: fibre postgangliari. *In viola*: fibre parasimpatiche; linea continua: fibre pregangliari; linea tratteggiata: fibre postgangliari. *In blu*: fibre afferenti (sensitive). 1) Nervo ciliare lungo; 2) nervi ciliari brevi; 3) ganglio ciliare; 4) nervo nasociliare; 5) nervo mascellare superiore; 6) nervo oculomotore; 7) arteria carotide interna; 8) ganglio semilunare; 9) nervo mandibolare; 10) nervo grande petroso superficiale; 11) nuclei salivatori, superiore e inferiore; 12) ganglio genicolato; 13) nervo glossofaringeo; 14) nervi timpanico e piccolo petroso superficiale; 15) nervo glossofaringeo; 16) nervo auricolotemporale; 17) nervo facciale; 18) corda del timpano; 19) ganglio extracranico del nervo glossofaringeo; 20) ganglio cervicale superiore; 21) nervo glossofaringeo; 22) nervo linguale; 23) ramo comunicante bianco; 24) arteria facciale; 25) ganglio sottomandibolare; 26) nervo alveolare inferiore; 27) ganglio otico; 28) ganglio pterigopalatino e nervi palatini; 29) nervi nasali posteriori; 30) nervo infraorbitario; 31) nervo zigomatico; 32) nervo etmoidale; 33) nervo lacrimale; 34) ramo comunicante con il nervo zigomatico. (*Da Clara*).

2) Il *centro nucleare medio* corrisponde alle colonne cellulari parasimpatiche poste nel territorio di origine dei nervi facciale e glossofaringeo, che è situato subito al di sotto del pavimento del rombencefalo ed è suddiviso in una porzione superiore e una inferiore. Dalla prima originano le fibre decorrenti nel nervo facciale, dalla seconda quelle decorrenti nel nervo glossofaringeo. Al nervo facciale sono annessi due nuclei parasimpatici, il salivare o salivatorio superiore ed il nucleo naso-lacrimale (di Yagida); al nervo glossofaringeo è annesso il nucleo salivare o salivatorio inferiore.

Le fibre pregangliari originatesi nel nucleo salivare superiore formano, insieme alla porzione sensitiva, la porzione intermedia del nervo facciale (nervo intermediario di Wrisberg), la quale si unisce, in corrispondenza del ganglio genicolato, con la porzione motoria (nervo facciale propriamente detto), a formare il tronco del nervo facciale. Queste fibre lasciano il tronco del nervo facciale e si immettono nella corda del timpano, che conduce anche le fibre gustative per i due terzi anteriori della lingua, si uniscono in seguito al nervo linguale, che è connesso per mezzo di due rami, uno anteriore e uno posteriore, con il ganglio sottomandibolare e, ove esiste, con quello sottolinguale. Le fibre postgangliari in parte penetrano direttamente nella ghiandola sottomandibolare e nella sottolinguale, in parte si uniscono al nervo linguale, decorrono per un tratto in esso e giungono infine alla ghiandola sottolinguale e alle ghiandole linguali anteriori.

Le fibre pregangliari originate dal nucleo di Yagida sono dirette al ganglio pterigopalatino (o di Meckel) posto nella fossa pterigopalatina e annesso al nervo mascellare: decorrono nel nervo grande petroso superficiale, il quale si distacca dal ginocchio del nervo facciale, lascia il canale del nervo facciale sulla superficie anterosuperiore della piramide della rocca petrosa (attraverso lo iato del canale del nervo facciale), percorre la fossa media del cranio, perfora la fibrocartilagine che riempie il foro lacero anteriore, percorre quindi il canale pterigoideo, unito al nervo petroso profondo (venendo a costituire il nervo del canale pterigoideo o nervo Vidiano) e giunge infine al ganglio pterigopalatino. Le fibre postgangliari si servono, per raggiungere gli organi cui sono destinati, dei rami che fuoriescono dal ganglio: una parte delle fibre si dirige verso l'alto, raggiungendo il nervo mascellare, decorre insieme a questo fino all'orbita e penetra quivi nel nervo zigomatico; tramite i rami comunicanti con il nervo lacrimale, le fibre raggiungono le ghiandole lacrimali. L'altra parte delle fibre decorre nei nervi nasali posteriori e nei nervi palatini, i quali fuoriescono dal ganglio pterigopalatino; essa innerva le ghiandole delle cavità nasali, del palato e della tonsilla palatina.

Le fibre pregangliari che si originano dal nucleo salivare inferiore penetrano nel tronco del nervo glossofaringeo e poi per la maggior parte nel nervo timpanico, che ha origine dal ganglio petroso del nervo glossofaringeo e provvede all'innervazione sensitiva della cavità del timpano; esse lasciano la cavità del timpano, quale nervo piccolo petroso superficiale, il quale attraversa la fessura sfenopetrosa e penetra dal di sopra e posteriormente nel ganglio otico. Il ganglio otico (o di Arnold) si trova nella fossa infratemporale, immediatamente al di sotto del foro ovale e ha la forma di un nodulo piatto ed allungato annesso al nervo mandibolare. Le fibre postgangliari decorrono nel nervo auricolotemporale e raggiungono la parotide e le ghiandole buccali e labiali, in parte direttamente e in parte con rami comuni col nervo facciale.

Una piccola parte delle fibre pregangliari rimane nel tronco del nervo glossofaringeo fino alle sue ultime diramazioni nell'istmo delle fauci e nella base della lingua; le fibre postgangliari si originano da piccoli gangli microscopici, situati nel plesso faringeo e nel plesso tonsillare (fig. 18).

Digitized by Google

3) Il *centro nucleare inferiore* del parasimpatico craniale si trova nel pavimento del IV ventricolo nella zona designata *ala cinerea*, immediatamente accanto al nucleo terminale e porta perciò il nome di *nucleo di origine dell'ala cinerea*; per i suoi rapporti con il nervo vago viene anche designato col nome di *nucleo dorsale del nervo vago* o, dai principali territori di innervazione, *nucleo cardiopneumoenterico*.

Le fibre che si originano dalle cellule di questo nucleo si dirigono, probabilmente commiste con quelle dell'altro lato, lateralmente e anteriormente e si uniscono alle fibre provenienti dal nucleo ambiguo, insieme alle quali fuoriescono dal midollo allungato, dietro l'oliva, in sottili fascetti, in numero da 10 a 18, per riunirsi poi in un fascio che fuoriesce dal cranio attraverso il foro giugulare (o foro lacero posteriore).

Le fibre parasimpatiche decorrenti nel vago non si interrompono in gangli collegati con altri nervi, ma in parte si interrompono in piccoli gruppi cellulari, posti nel tronco e nei rami del nervo vago, in parte si interrompono nei gangli prevertebrali e nei gangli intramurali; le fibre parasimpatiche del nervo vago non si servono quindi, nel loro percorso, di rami di altri nervi, ma decorrono soltanto nei rami del vago, che contengono, quindi, sia fibre pregangliari che fibre postgangliari.

Le fibre parasimpatiche del nervo vago innervano tutti i visceri del collo, del torace e dell'addome, fino all'ultimo terzo del colon trasverso (figg. 9 e 13).

Le fibre parasimpatiche per gli organi del collo (faringe, laringe, tiroide e paratiroide) decorrono nei rami faringei, nel nervo laringeo superiore e nel nervo laringeo inferiore.

I rami cardiaci del nervo vago originano a differente altezza e con diverso spessore; il primo ramo cardiaco proviene, di regola, dal nervo laringeo superiore; altri rami cardiaci originano per la maggior parte tra il nervo laringeo superiore e il nervo laringeo inferiore e sono tanto più sottili quanto più spesso è il ramo cardiaco del nervo laringeo superiore; i rami cardiaci inferiori originano dal primo tratto del nervo ricorrente e dal nervo vago stesso.

I rami cardiaci del nervo vago e i nervi cardiaci del simpatico stanno in molteplice collegamento tra di loro e formano nel loro insieme il plesso cardiaco.

I rami cardiaci del nervo vago contengono anche fibre afferenti provenienti dalla prima porzione dell'aorta; esse formano, insieme alle fibre afferenti provenienti dalla biforcazione dell'arteria carotide comune e dall'inizio dell'arteria carotide interna (seno carotideo), la via afferente del sistema regolatore della pressione e vengono designate nel loro insieme, per la loro azione fisiologica, *nervo depressore*, per quanto esse nell'uomo non formino nervi anatomicamente indipendenti.

I rami polmonari lasciano il nervo vago nel punto in cui questo incrocia il bronco principale; essi formano con i rami del simpatico un plesso polmonare che si prolunga nei polmoni lungo le diramazioni bronchiali come plesso bronchiale.

I due nervi vaghi si scindono in parte nella porzione toracica dell'esofago in un esteso plesso, *plesso esofageo*, alla cui formazione prendono parte anche rami del simpatico. Dal plesso esofageo fini rami penetrano nella parete dell'esofago.

Al di sopra del diaframma si formano di nuovo dal plesso esofageo due tronchi principali, i quali si dirigono in basso, l'uno sulla faccia anteriore, l'altro sulla posteriore dell'esofago; poiché questi tronchi contengono fibre sia del vago di destra che di quello di sinistra, non vengono più denominati *nervi vaghi* di destra e di sinistra ma *tronchi anteriore* e *posteriore* rispettivamente. Ambedue penetrano insieme all'esofago nella cavità addominale e si scindono all'altezza del cardias in un gran numero di rami, i quali sono per la maggior parte così strettamente intrecciati con i rami del simpatico, da non essere più possibile una separazione tra le fibre simpatiche e quelle parasimpatiche.

Il tronco anteriore, più sottile, innerva lo stomaco, la porzione superiore del duodeno e il fegato, mentre il tronco posteriore, considerevolmente più spesso, innerva, oltre questi organi, anche tutti gli altri visceri della cavità addominale. Esso converge verso il ganglio celiaco di destra, che raggiunge dal lato mediale, contribuendo alla formazione della cosiddetta *ansa memorabile di Wrisberg* insieme al nervo grande splancnico di destra che raggiunge il ganglio dal lato esterno.

b) *Parasimpatico spinale.* – Nel 1930 alcuni AA. hanno descritto l'esistenza, nella sostanza grigia del midollo spinale, di neuroni parasimpatici pregangliari, localizzati alla base del corno grigio posteriore. Le fibre originatesi da tali neuroni raggiungerebbero, attraverso la radice posteriore (sensitiva) del midollo spinale, piccoli neuroni postgangliari localizzati a livello del ganglio spinale. Funzionalmente tali fibre sarebbero vasodilatatrici. Questi dati non sono però stati ulteriormente confermati e al giorno d'oggi non trovano consenso.

c) *Parasimpatico sacrale.* – Le fibre pregangliari si originano da una colonna cellulare (nucleo sacrale intermedio-mediale situato nell'angolo tra le colonne dorsale e ventrale), la quale si estende dal II al V segmento sacrale e raggiunge il suo massimo sviluppo in corrispondenza del III e del IV segmento sacrale; esse lasciano il midollo per le radici ventrali dei nervi sacrali, percorrono nei fasci della *cauda equina* il canale lombosacrale e giungono con il II, III e IV nervo sacrale al plesso pudendo, dal quale poi si dipartono come nervi pelvici (fig. 19). I nervi

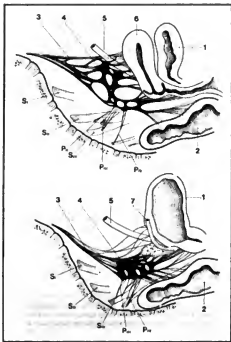



Fig. 19. Plesso pelvico e plesso rettale inferiore. SI-SIII) Nervi sacrali; PII-PIV) nervi pelvici che derivano dal II, dal III e dal IV nervo sacrale. 1) Vescica; 2) retto; 3) plesso rettale inferiore; 4) plesso pelvico; 5) uretere; 6) utero; 7) dotto deferente. (*Da Clara*).

pelvici proseguono solo per un breve tratto come nervi indipendenti e quindi si affondano nel grande plesso pelvico posto ai due lati del retto, degli organi genitali interni e della vescica.

L'interruzione di queste fibre avviene in parte nel ganglio pelvico, in parte solo nei gangli intramurali.

Il parasimpatico sacrale innerva il terzo caudale del colon trasverso e tutti gli ultimi tratti dell'intestino fino all'ano, gli organi del bacino e gli organi genitali esterni, esso conduce fibre eccitanti la muscolatura della vescica (muscolo detrusore della vescica) e dei tratti intestinali suddetti, fibre deprimenti il muscolo sfintere interno della vescica e fibre vasodilatatorie per i vasi degli organi genitali esterni, attraverso le quali esso provoca il riempimento dei corpi cavernosi (nervi erettori).

Plessi prevertebrali o previscerali

1. *Generalità.* – Con il termine di *plessi prevertebrali* o *previscerali* si definiscono i plessi di fibre nervose e gangli deputati all'innervazione efferente e afferente dei visceri della cavità toracica, di quella addominale e della pelvi. Alla costituzione di questi plessi contribuiscono sia il sistema simpatico che quello parasimpatico.

Numerose sono le differenze di nomenclatura che vengono seguite per denominare tali plessi. Alcuni AA., infatti, li definiscono prevertebrali, in quanto tali plessi si costituiscono anteriormente ai corpi delle vertebre toraciche e lombari. Altri AA. preferiscono parlare di plessi previscerali; altri, infine, forse più correttamente, parlano di plessi prevertebrali e plessi e gangli paraviscerali (Gabella, 1976), distinguendo così due categorie di plessi vegetativi che provvederanno all'innervazione degli organi della cavità toracoaddominale e della pelvi, una prima posta in rapporto con la colonna vertebrale e una seconda disposta in rapporto più diretto con gli organi che innerverà. In ogni caso, qualunque nomenclatura si preferisca impiegare, si tenga presente che i plessi destinati agli organi interni sono tra loro così intricatamente anastomizzati da renderne complessa una separazione, con la sola eccezione, forse, del plesso cardiaco e dei plessi deputati all'innervazione dell'apparato riproduttivo, le uniche formazioni plessiformi presentanti una separazione netta dai plessi prevertebrali disposti posteriormente.

L'organizzazione dei plessi prevertebrali o previscerali segue strettamente un principio uniforme:

1) tutti i plessi prevertebrali contengono, in maggiore o minor numero, gruppi cellulari gangliari;

2) tutti i plessi prevertebrali ricevono, oltre a fibre simpatiche postgangliari, anche fibre simpatiche pregangliari con i cosiddetti nervi splancnici e fibre parasimpatiche pregangliari; una parte delle fibre simpatiche e parasimpatiche pregangliari percorre però i plessi prevertebrali o previscerali senza interrompersi per raggiungere i gangli intramurali, interrompendosi in corrispondenza di questi;

3) tutti i plessi prevertebrali costituiscono anche stazioni di passaggio per le fibre afferenti provenienti dagli organi interni.

I rami che si dipartono dai plessi prevertebrali sono quindi, tenendo conto delle fibre che li compongono, da considerarsi misti, giacché contengono fibre simpatiche e parasimpatiche, visceromotorie e viscerosensitive; i plessi secondari formati da esse contengono piccoli gangli e non si possono nettamente separare dal sistema nervoso intramurale.

2. *Plessi prevertebrali o previscerali della cavità toracica.*

a) *Plesso cardiaco.* – Posto alla base del cuore presso l'arco dell'aorta, si scinde in una porzione superficiale (situata ventralmente alle grosse arterie in corrispondenza della biforcazione dell'arteria polmonare e ricoprente il margine concavo dell'aorta) e in una porzione profonda (posta dorsalmente all'aorta, tra essa e la biforcazione della trachea). La porzione superficiale, che è spostata verso sinistra e anteriormente, contiene un grosso ganglio (ganglio cardiaco di Wrisberg) situato a destra del legamento arterioso (di Botallo) e riceve il nervo cardiaco superiore proveniente dal tronco del simpatico di sinistra e il ramo cardiaco superiore del nervo vago di sinistra; la porzione profonda, spostata verso destra e superiormente, riceve, a prescindere dai due nervi suddetti, i nervi cardiaci del simpatico e i rami cardiaci del vago dei due lati (fig. 20).

Fig. 20. Schema dell'innervazione simpatica e parasimpatica del cuore; *in marrone*: fibre simpatiche; *in rosso*: fibre vagali parasimpatiche. 1) Ganglio cervicale superiore; 2) nervo cardiaco superiore; 3) ganglio cervicale medio; 4) nervo cardiaco medio; 5) ganglio stellato; 6) ganglio intermedio; 7) nervo cardiaco inferiore; 8) nervo ricorrente; 9) ramo cardiaco medio del nervo vago; 10) ramo cardiaco inferiore del nervo vago; 11) ganglio del Wrisberg; 12) ramo cardiaco inferiore del nervo vago; 13) ramo cardiaco medio del nervo vago; 14) nervo ricorrente; 15) nervo vago (spostato in fuori); 16) ramo cardiaco superiore del nervo vago; 17) nervo laringeo superiore; 18) ganglio nodoso. (*Da Delmas e Laux*).

Dal plesso cardiaco si irradiano, seguendo i vasi coronari, i seguenti plessi amielinici, i quali racchiudono grandi e piccoli

Digitized by Google

gruppi di cellule gangliari: il plesso coronario anteriore, sia superficiale che profondo, che passa sulla superficie anteriore del cuore a destra dell'arteria polmonare e segue il decorso dell'arteria coronaria destra, dando rami all'atrio e al ventricolo destri; il plesso coronarico posteriore, più sviluppato del precedente, che si origina a sinistra al di sotto del tronco dell'arteria polmonare, accompagna l'arteria coronaria sinistra e dà rami all'atrio e al ventricolo di sinistra.

I rami che si originano dalla metà destra del plesso cardiaco profondo passano in parte avanti e in parte dietro all'arteria polmonare destra: i primi sono numerosi, emettono alcuni fascetti per il plesso polmonare e prendono parte alla formazione del plesso coronario anteriore; i secondi emettono scarse fibre per l'atrio destro e proseguono quindi nel plesso coronario posteriore. I rami che si originano dalla metà sinistra del plesso cardiaco profondo sono collegati con il plesso cardiaco superficiale; essi danno rami all'atrio sinistro e al plesso polmonare e formano la parte principale del plesso coronario destro.

I nervi cardiaci mostrano notevoli variazioni individuali non solo per quanto riguarda il decorso, il numero e il grado di sviluppo, ma anche in relazione alla composizione stessa delle fibre, dato che i nervi cardiaci simpatici ricevooo, subito dopo la loro origine, fibre parasimpatiche dal nervo vago e all'inverso i rami cardiaci parasimpatici ricevono fibre simpatiche.

α) Le fibre simpatiche pregangliari del plesso cardiaco si originano nelle cellule del corno laterale dei primi quattro o cinque segmenti toracici e raggiungono, attraverso le radici ventrali e i rami comunicanti bianchi, il tronco del simpatico, dove esse si interrompono in parte nei gangli toracici superiori e nel ganglio stellato; le fibre postgangliari lasciano il tronco del simpatico, da un lato per i nervi cardiaci dei 3 gangli cervicali e dall'altro per i nervi cardiaci dei gangli toracici superiori. Una parte delle fibre pregangliari attraversa soltanto il tronco del simpatico e va ad interrompersi nei gangli del plesso cardiaco.

Le fibre acceleratrici sono condotte solamente dai nervi cardiaci inferiori, ai quali soltanto spetta la denominazione di *cardioacceleratori*.

Il ganglio stellato rappresenta senza dubbio il punto di passaggio fondamentale per gli eccitamenti provenienti dal cuore e per gli impulsi a esso diretti; l'eccitamento del ganglio provoca delle sensazioni dolorifiche che sono simili a quelle dell'*angina pectoris*, mentre, all'inverso, l'esclusione del ganglio elimina l'attacco doloroso.

β) Le fibre pregangliari parasimpatiche terminano in corrispondenza delle cellule gangliari del plesso cardiaco, come pure delle cellule gangliari contenute nei plessi intramurali, le quali sono particolarmente numerose in corrispondenza degli atri; le fibre parasimpatiche esercitano sul cuore funzione rallentante e funzioni vasomotorie.

Simpatico e parasimpatico esercitano un'azione regolatrice sull'attività automatica del cuore, adattandola alle necessità fisiologiche attuali. Ambedue le porzioni del s.n.v. influiscono non solo sulla frequenza (*effetto cronotropo*), ma anche sulla trasmissibilità degli stimoli (*effetto dromotropo*), sull'eccitabilità (*effetto batmotropo*) e sull'entità della contrazione (*effetto inotropo*). Il simpatico agisce nel senso di un aumento della frequenza, di un accorciamento del tempo di conduzione, di un aumento dell'eccitabilità e di un aumento dell'entità della contrazione, mentre il parasimpatico esplica l'effetto opposto; tuttavia simpatico e parasimpatico non sono antagonisti assoluti, ma le loro azioni si addizionano algebricamente, giacché l'effetto della loro stimolazione è in dipendenza dall'entità e dalla durata dello stimolo. Nell'organismo sano prevale l'effetto del parasimpatico: come *nervi depressori* sono antagonisti dei *nervi cardioacceleratori* simpatici ed inducono perciò un risparmio delle riserve del cuore.

Le fibre afferenti che innervano il cuore e l'aorta lasciano il plesso cardiaco in parte per i nervi cardiaci simpatici e in parte per i nervi cardiaci parasimpatici. Probabilmente tutte le fibre contenute nei nervi cardiaci simpatici si dirigono al tronco del simpatico di sinistra e raggiungono, per i rami comunicanti bianchi CVIII-TIV (o

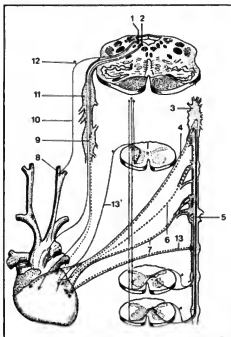



Fig. 21. Rappresentazione schematica delle fibre nervose afferenti ed efferenti del cuore. Le *fibre efferenti* originano da cellule del corno laterale dei primi 5 segmenti toracici, particolarmente dal 2° e 3° segmento. Tali fibre efferenti raggiungono, attraverso i corrispondenti rami comunicanti bianchi, il tronco del simpatico dove si interrompono, parte nei gangli toracici, parte nel ganglio stellato e nei gangli cervicali medio e superiore, per raggiungere le fibre postgangliari, che decorrono nei nervi cardiaci superiore, medio e inferiore; una parte delle fibre pregangliari termina molto verosimilmente soltanto nelle cellule gangliari del plesso cardiaco. Il significato dei nervi cardiaci toracici che vanno direttamente dai gangli toracici al plesso cardiaco non è ancora chiaro. Le *fibre afferenti* decorrono essenzialmente nel nervo cardiaco inferiore, ma in parte anche nel nervo cardiaco medio e nel nervo cardiaco superiore; attraversano il ganglio stellato e raggiungono, attraverso i rami comunicanti bianchi dei primi 4 o 5 nervi toracici, le corrispondenti radici dorsali, attraverso cui tali fibre afferenti si irradiano nel midollo. Una parte delle fibre afferenti raggiunge il midollo spinale attraverso i nervi cardiaci toracici. *In verde*: fibre simpatiche; linea continua: fibre pregangliari; linea tratteggiata: fibre postgangliari. *In viola*: fibre parasimpatiche; linea continua: fibre pregangliari; linea tratteggiata: fibre postgangliari. *In blu*: fibre afferenti (sensitive). 1) Nucleo sensitivo dell'ala cinerea; 2) nucleo motore dorsale del vago; 3) ganglio cervicale superiore; 4) nervo cardiaco superiore; 5) ganglio stellato; 6) nervo cardiaco medio; 7) nervo cardiaco inferiore; 8) glomo carotideo; 9) ramo aortico del vago (nervo depressore); 10) ramo carotideo del nervo glossofaringeo; 11) ganglio giugulare del nervo vago; 12) ganglio intracranico del nervo glossofaringeo; 13) e 13') nervi cardiaci toracici. (*Da Clara*).

Digitized by Google

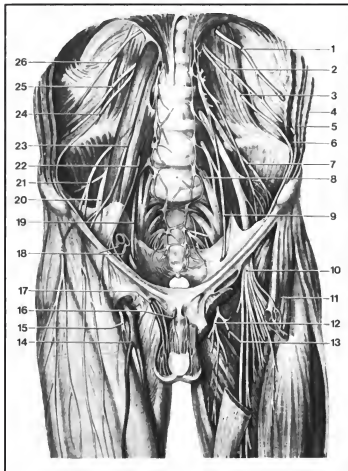



Fig. 22. Il tronco del simpatico dell'addome e del piccolo bacino. 1) Nervo sottocostale; 2) nervo ilioipogastrico; 3) nervo ilioinguinale; 4) muscolo grande obliquo; 5) muscolo piccolo obliquo; 6) muscolo trasverso dell'addome; 7) nervo femorocutaneo; 8) tronco lombosacrale; 9) nervo otturatorio; 10) nervo femorale; 11) muscolo sartorio; 12) ramo superficiale del nervo otturatorio; 13) ramo profondo del nervo otturatorio; 14) vena grande safena; 15) ramo femorale del nervo genitofemorale; 16) nervo dorsale del pene; 17) rami del nervo ilioinguinale; 18) arteria e vena iliaca esterna; 19) nervo otturatorio; 20) nervo femorale; 21) nervo femorocutaneo; 22) ramo genitale del nervo genitofemorale; 23) ramo femorale del nervo genitofemorale; 24) nervo ilioinguinale; 25) nervo ilioipogastrico; 26) nervo sottocostale. (*Da Clara*).

TI-TV), attraverso le radici dorsali corrispondenti, il midollo. Una parte delle fibre afferenti giunge direttamente dal plesso cardiaco ai primi 5-7 nervi toracici (fig. 21).

Le fibre afferenti non trasmettono sensazioni tattili, ma possono, in particolari condizioni patologiche, condurre sensazioni dolorifiche (come ha dimostrato per primo Harvey in un caso di malformazione cardiaca nel conte di Montgomery); queste vie dolorifiche possono essere interrotte con la sezione o l'anestesia dei rami comunicanti o delle radici dorsali dei primi 5 nervi intercostali.

Oltre che trasportare sensazioni che possono raggiungere la soglia della coscienza, le afferenze provenienti dal cuore e dai grossi vasi (specie le afferenze di origine vagale) sono estremamente importanti per la regolazione del ritmo cardiaco e del tono vasale da parte del centro vasomotore bulbare (centro deputato alla regolazione del funzionamento dell'apparato cardiocircolatorio) (v. fig. 43).

b) *Plesso polmonare.* – Si trova in parte anteriormente, in parte posteriormente al peduncolo polmonare; le sue diramazioni accompagnano l'albero bronchiale e formano sottili plessi microscopici, che contengono piccoli gangli. Le fibre efferenti terminano in corrispondenza dei muscoli lisci e delle ghiandole, mentre le fibre afferenti formano terminazioni sensitive al di sotto dell'epitelio.

Il simpatico agisce sulla muscolatura bronchiale, nel senso di una dilatazione, mentre il parasimpatico agisce nel senso di un restringimento dei bronchi.

3. *Plessi prevertebrali o previscerali della cavità addominale.* – I plessi prevertebrali che si trovano nella cavità addominale sono situati sulla parete posteriore dell'addome, dietro il peritoneo, in prossimità del tratto dell'aorta che va dall'arteria celiaca all'arteria mesenterica;

Digitized by Google

essi sono caratterizzati, insieme ai gangli in essi situati, da una grande variabilità (fig. 22).

a) *Plesso celiaco.* – Situato, come dice il nome, intorno all'arteria celiaca, è il più sviluppato dei centri del s.n.v. per cui è designato anche col nome di «cervello dell'addome»; esso si estende per una zona delimitata dalle origini dell'arteria celiaca, dell'arteria mesenterica superiore e dell'arteria renale (figg. 14 e 16).

La parte essenziale del plesso celiaco forma il ganglio celiaco, il quale, malgrado una notevole variabilità, lascia riconoscere una certa sistematizzazione della sua struttura, in quanto è costituito di regola da due gangli che circondano il tronco dell'arteria celiaca dal di dietro, a ferro di cavallo, talora anche da ogni parte, a forma di anello; a questi due nodi principali si accompagnano, per la maggior parte dei casi, due gangli soprarenali, o surrenali, due gangli mesenterici superiori e due gangli aorticorenali. Non di rado, però, i gangli celiaci si presentano più o meno frammentati o suddivisi in piccoli nodi gangliari, in modo che diviene impossibile l'identificazione dei singoli gangli.

Il plesso celiaco invia diramazioni in gran numero in tutte le direzioni, il che gli ha valso, da parte degli antichi anatomici, il nome di *plesso solare*; è in collegamento, cranialmente, con il plesso aorticotoracico, inferiormente con il plesso intermesenterico e riceve: rami viscerali dai gangli toracici inferiori e dai primi due gangli lombari; i nervi splancnici, grande e piccolo; rami addominali dal nervo vago, specialmente dal destro; rami dal nervo frenico di destra.

I rami che vengono emessi dal plesso celiaco seguono, per la maggior parte, i rami dell'aorta addominale e le loro diramazioni, circondando a guisa di plessi i vasi e prendendo lo stesso nome di questi.

Tra questi plessi *secondari* vengono distinti i seguenti.

α) Il plesso frenico, che si unisce ai rami addominali del nervo frenico e contiene a destra, in prossimità del polo craniale della ghiandola surrenale, il ganglio frenico.

β) Il plesso soprarenale, che è assai ben sviluppato e consta di 20-30 filamenti che decorrono paralleli e si dirigono alle ghiandole surrenali, senza aver bisogno della guida dei vasi, e formano nella midollare un ricco plesso. Alla corticale del surrene giungono fibre ortosimpatiche e parasimpatiche, che provvedono all'innervazione dei vasi intraghiandolari e delle cellule endocrine della corticale stessa. Alla midollare, invece, giungono unicamente fibre simpatiche pregangliari. Infatti bisogna tenere presente che le cellule della midollare del surrene non sono altro che gangli simpatici i cui neuroni, perduto l'assone nel corso dello sviluppo del s.n.v., sono divenuti cellule neurosecernenti e producono noradrenalina e adrenalina.

γ) Il plesso renale che, oltre alle fibre provenienti dal plesso celiaco, riceve anche fibre dal plesso aorticoaddominale e dai più vicini gangli del tronco del simpatico.

δ) Il plesso spermatico (od ovarico) che accompagna i vasi spermatici (o rispettivamente ovarici) ai testicoli (o rispettivamente alle ovaie e al fondo dell'utero).

ε) Plessi impari sono il plesso gastrico superiore, che avvolge l'arteria gastrica sinistra, il plesso epatico, il plesso lienale ed il plesso mesenterico superiore, che accompagnano le arterie omonime.

Il plesso mesenterico superiore giunge con i rami dell'arteria mesenterica superiore fino al colon trasverso; qui le sue diramazioni si incontrano con quelle del plesso mesenterico inferiore, i cui rami giungono fino alla prima porzione del retto.

Il plesso celiaco provvede, insieme ai suoi plessi secondari, all'innervazione vegetativa di tutti i visceri addominali; esso conduce: 1) fibre motorie per la muscolatura liscia dei visceri; 2) fibre vasomotorie; 3) fibre secretorie; 4) fibre afferenti per la sensibilità e per gli archi riflessi viscerali.

La pressione sul plesso celiaco produce, per mezzo delle fibre afferenti, che decorrono soprattutto nei nervi splancnici, tachicardia, vasocostrizione polmonare (affanno) ed aumento della pressione arteriosa nei vasi periferici (effetto di un colpo addominale nel pugilato).

b) *Plesso aorticoaddominale.* – È collegato superiormente con il plesso aorticotoracico; esso si estende sulla parte anteriore e su quella laterale di tutta l'aorta addominale e si continua inferiormente con i plessi dell'arteria iliaca e dei suoi rami. Il plesso aortico riceve numerosi rami dal tronco del simpatico.

c) *Plesso intermesenterico.* – Si estende dal punto di origine dell'arteria mesenterica superiore a quello dell'arteria mesenterica inferiore. Esso si trova nel tessuto adiposo situato anteriormente e lateralmente all'aorta addominale e si differenzia perciò dal plesso aorticoaddominale propriamente detto. Forma la continuazione del plesso celiaco e riceve inoltre rami viscerali dai gangli viciniori del tronco del simpatico e i nervi splancnici lombari.

I plessi secondari che da esso provengono sono i seguenti.

α) Il *plesso mesenterico inferiore* che si dirama dalla parte di mezzo del plesso principale in vicinanza del punto di emissione dell'arteria mesenterica inferiore e giunge insieme a essa a tutti i segmenti intestinali da essa irrorati. Nell'uomo, nella maggior parte dei casi, contiene numerosi gangli senza però pervenire alla formazione di un grande plesso mesenterico inferiore e unitario.

β) La porzione caudale del plesso spermatico od ovarico.

γ) Il plesso ipogastrico costituito da un plesso piatto, a striscia, in continuazione del plesso intermesenterico, decorre al davanti dell'aorta addominale e della sua biforcazione e si suddivide, al disotto del promontorio, nella lamina connettivale posteriore al retto, in due rami che si irradiano nei plessi pelvici dei due lati.

Il plesso ipogastrico forma, in ca. 1/5 dei casi, un cordone solido, per cui viene spesso denominato, nella letteratura chirurgica, nervo presacrale (il che può indurre in errore), mentre invece, nei 4/5 dei casi, è un vero e proprio plesso; esso racchiude nella sua parte superiore un ganglio pari, più o meno circoscritto, che nel bambino è unito al paraganglio aorticolombare, ugualmente pari. Le fibre che esso riceve sono: rami viscerali dai gangli lombari inferiori; proseguimenti del plesso celiaco e del plesso intermesenterico; nervi splancnici lombari provenienti da tutti i gangli lombari, ma soprattutto da quelli medi.

d) *Plessi del bacino.* – I plessi del bacino sono rappresentati dal *plesso pelvico*, il quale avvolge il retto, sotto forma di una lamina larga, quasi quadrangolare, posta sagittalmente. Situato ai due lati del retto esso giunge fino in prossimità della vescica (fig. 15); è racchiuso in ambedue i lati nella *tasca rettovescicale* (o *rettouterina*) ed è perforato, nel suo angolo anterosuperiore, in senso lateromediale dall'uretere. Nell'interno del plesso pelvico si trovano gangli particolarmente numerosi, che nel loro complesso prendono il nome di ganglio pelvico.

Il plesso pelvico riceve: fibre dai gangli sacrali del tronco del simpatico come rami viscerali; dal plesso ipogastrico, dal II e dal III ganglio sacrale del tronco del simpatico, come nervi splancnici pelvici; fibre parasimpatiche che si originano, quali nervi pelvici del plesso pudendo, da S_{III} e S_{IV}, di rado solo da S_{III} o anche da S_{II} e S_{V}.

Digitized by Google

I rami periferici che si originano dal plesso pelvico formano le tre branche di afflusso principali per la vescica, il retto e gli organi genitali. Corrispondentemente a ciò si distinguono, oltre al plesso vescicale e al plesso rettale inferiore, nell'uomo, il plesso deferenziale, il plesso prostatico e il plesso dei corpi cavernosi del pene e, nella donna, il plesso uterovaginale (plesso di Frankenhäuser, situato ai due lati del collo uterino nel parametrio) e il plesso del corpo cavernoso clitorideo.

Il plesso pelvico è il grande centro di raccolta, dal quale vengono innervati tutti gli organi del piccolo bacino; esso ha per il contenuto del piccolo bacino la stessa funzione che il plesso celiaco svolge per il contenuto della cavità addominale.

Accanto alle fibre efferenti, esso contiene anche numerose fibre afferenti, le quali raggiungono il midollo spinale in parte per i nervi pelvici del plesso pudendo (segmenti sacrali del midollo), in parte per il plesso mesenterico inferiore e i suoi rami comunicanti (segmenti lombari e toracici inferiori del midollo).

4. *Le cellule cromaffini.* – A livello del s.n.v. si osservano, oltre alle strutture gangliari precedentemente descritte, gruppi di elementi cellulari che posseggono la stessa origine embriologica del simpatico e che si colorano più o meno intensamente con soluzioni di sali di bicromato.

In alcuni casi le cellule cromaffini sono autonomamente riunite e formano strutture ben differenziabili da un punto di vista morfologico, come la midollare del surrene, che rappresenta, né più né meno, un ganglio del simpatico privo, però, di elementi cellulari forniti di assone, o i paragangli presenti lungo il decorso del nervo vago o in rapporto con l'aorta addominale. In altri casi elementi cromaffini sono mescolati ai neuroni simpatici nella compagine di un ganglio della catena laterovertebrale, di un ganglio prevertebrale o di un ganglio paraviscerale.

Nel caso di cellule cromaffini associate ad altri neuroni gangliari è stato osservato che i gangli prevertebrali sono i più ricchi di tale tipo di cellule. Morfologicamente le cellule cromaffini posseggono un diametro tra i 6 e i 12 µm, hanno forma rotondeggiante o poliedrica, un nucleo centrale ricco di cromatina, ma appaiono prive di nucleolo. Come i neuroni gangliari anche le cellule cromaffini sono circondate da cellule satelliti, simili a quelle che avvolgono i neuroni. Tuttavia è stata descritta l'esistenza di interdigitazioni (del tipo *gap junctions*) tra cellule cromaffini ed elementi di supporto.

Le cellule cromaffini hanno un contenuto più o meno elevato di catecolamine e posseggono gli enzimi biosintetici di tali sostanze. Se esposte ai vapori di formaldeide (reazione istochimica specifica per la dimostrazione delle catecolamine, cfr. col. 905), le cellule cromaffini appaiono come piccoli elementi con un citoplasma intensamente fluorescente, tanto da essere soprannominate cellule SIF (*Small Intensely Fluorescent*) dagli AA. anglosassoni.

Le cellule cromaffini sono, per la maggior parte, riccamente innervate da fibre nervose sicuramente colinergiche.

Le ipotesi formulate circa il significato funzionale delle cellule cromaffini sono numerose. Tra quelle più accreditate citiamo l'ipotesi che gli elementi cromaffini funzionino come «cellule endocrine», secernendo direttamente nel torrente circolatorio le amine contenute nel proprio citoplasma; l'ipotesi che le cellule cromaffini intragangliari funzionino come chemocettori; l'ipotesi che le cellule cromaffini intragangliari possano modulare la trasmissione sinaptica tra gli elementi neuronali del ganglio in cui esse si trovano.

Il sistema intramurale

I plessi nervosi posti sulle o nelle pareti degli organi cavi (cuore, tubo digerente, vescica e utero) prendono il nome di *plessi intramurali* e possiedono, dal punto di vista funzionale, una certa autonomia verso il simpatico e il parasimpatico (per questo sono chiamati, da alcuni AA., *metasimpatico*); essi sono sottoposti, come il sistema di conduzione degli eccitamenti del cuore, soltanto per quanto riguarda le direttive funzionali, al simpatico e al parasimpatico, in modo da aversi un adattamento ai bisogni della situazione attuale dell'intero organismo.

I plessi intramurali, i quali contengono, sparsi al loro interno, numerosi gruppi di cellule gangliari, a somiglianza dei plessi prevertebrali, vanno probabilmente considerati come una stazione terminale sia per il simpatico che per il parasimpatico; non si può però dire con sicurezza se le fibre simpatiche e parasimpatiche possano agire sugli organi cui sono destinate soltanto mediante l'interposizione dei gangli intramurali, oppure anche indipendentemente da essi.

Gli assoni dei neuroni dei gangli intramurali raggiungeranno gli effettori (cellule muscolari lisce e cellule ghiandolari), contraendo rapporto sinaptico con questi ultimi.

Il più esteso sistema intramurale è rappresentato dai due plessi che innervano il tubo digerente, il plesso mienterico di Auerbach (fig. 23), localizzato tra due strati muscolari intestinali, e il plesso sottomucoso di Meissner, localizzato appunto a livello della sottomucosa.

Sia nel plesso di Auerbach che in quello di Meissner si osserva frequentemente la presenza di elementi gangliari, dalla forma poligonale o fusata, disposti parallelamente alla parete intestinale. Generalmente i gangli intramurali sono costituiti da 2-10 cellule nervose, avvolte da una sottile capsula connettivale disposta esternamente. Si è osservato che il numero di cellule gangliari intramurali tende a diminuire con l'invecchiamento.

Malgrado siano stati condotti numerosi studi di morfologia quantitativa allo scopo di stabilire la densità degli elementi gangliari nella compagine dei plessi intestinali i risultati disponibili in letteratura non sono sempre concordi, presumibilmente anche in rapporto alle diverse tecniche impiegate dai vari AA.

Per lo meno per quanto riguarda il plesso mienterico sembrerebbe accertato che la porzione pilorica dello stomaco sia quella più ricca di elementi gangliari (20.000 per cm^2 di mucosa), seguita dal colon (con 15-19.000 neuroni per cm^2 di mucosa) e quindi dall'intestino tenue (con 7500 neuroni per cm^2 di mucosa).

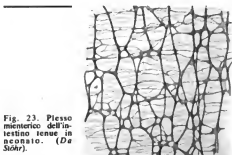



Fig. 23. Plesso mienterico dell'intestino tenue in neonato. (*Da Stöhr*).

Morfologicamente i neuroni dei plessi intramurali intestinali possono essere raggruppati in 3 tipi: un primo tipo a funzione con tutta verosimiglianza effettrice, caratterizzato da piccoli dendriti e un lungo assone; un secondo tipo, caratterizzato dalla presenza di lunghi dendriti ampiamente ramificati, a funzione presumibilmente afferente; un terzo tipo, caratterizzato dalla presenza di dendriti di media taglia, a funzione associativa.

La neurotrasmissione nel sistema neurovegetativo

Una delle più importanti scoperte nel settore delle neuroscienze è stata l'identificazione di numerose famiglie di presunti neurotrasmettitori che, a livello dei S.N.C. e s.n.v., svolgono l'importante ruolo di consentire la «comunicazione cellulare» tra cellule nervose o tra una cellula nervosa e le strutture effettrici con essa collegate. A livello del s.n.v. la comunicazione tra diversi gruppi cellulari si attua attraverso la liberazione (o il rilascio) di alcuni *quanta* di neurotrasmettitore nello spazio sinaptico.

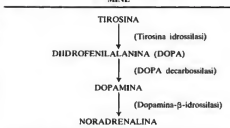
Tra i trasmettitori meglio conosciuti e più studiati a livello del s.n.v. troviamo l'*acetilcolina*. I neuroni che sono in grado di sintetizzare, immagazzinare e liberare acetilcolina sono detti *neuroni colinergici*. In tali neuroni è presente l'enzima deputato alla sintesi dell'acetilcolina, la colinacetiltransferasi, nonché quello destinato all'inattivazione della sostanza, l'acetilcolinesterasi. Si è detto precedentemente che, generalmente, il neurotrasmettitore dei neuroni pregangliari orto- e parasimpatici e della maggioranza dei neuroni parasimpatici postgangliari è l'acetilcolina. Tuttavia un certo numero di neuroni colinergici ortosimpatici è stato segnalato in alcuni organi. Tali neuroni degenerano se sottoposti a simpaticectomia chimica o a immunosimpaticectomia. Istochimicamente le tecniche attualmente disponibili per evidenziare i neuroni colinergici sono quelle proposte da Koelle fin dal 1949 e poi successivamente migliorate e rese maggiormente sensibili. Mediante tali tecniche possiamo identificare l'enzima destinato a idrolizzare l'acetilcolina, cioè l'acetilcolinesterasi. Purtroppo tale enzima non è specifico solamente per le fibre nervose: esiste, infatti, una categoria di colinesterasi presente anche in altri tessuti, come le cellule muscolari lisce, il tessuto linfatico, o simili. Tali colinesterasi extraneuronali possono disturbare non poco un'analisi strutturale circa la distribuzione dell'innervazione colinergica a livello vegetativo. Sfortunatamente, poi, le tecniche disponibili per la dimostrazione dell'enzima colinacetiltransferasi non sono in grado di dimostrarne la presenza in aree a limitato contenuto enzimatico, come nel s.n.v.

Al microscopio elettronico i terminali colinergici ci appaiono caratterizzati dalla presenza di vescicole agranulari, del diametro di 40-60 nm.

Altro gruppo di neurotrasmettitori ampiamente rappresentato nel s.n.v. sono le *monoamine* (in particolare le catecolamine). Mentre sembra dimostrato che la midollare del surrene possa secernere sia adrenalina che noradrenalina (tab. IV), le terminazioni simpatiche postgangliari sono in grado di liberare soprattutto noradrenalina. Importanti evidenze sperimentali, tuttavia, sembrano indicare che, oltre alla noradrenalina, anche il precursore di quest'ultima, la dopamina, sia un neurotrasmettitore autonomo a livello del s.n.v. e provveda all'innervazione di alcuni distretti circolatori (tra cui quello cerebrale e quello renale) e del rene. Anche la serotonina sembrerebbe svolgere la funzione di neurotrasmettitore, ma limitatamente ad alcuni circuiti neuronali del tubo digerente e forse anche a livello del distretto circolatorio cerebrale.

È con assoluta certezza che possiamo affermare che la maggior parte delle più recenti conoscenze che si sono accumulate circa la distribuzione dei terminali catecolaminergici a livello del s.n.v. si è avuta grazie all'introduzione della tecnica istochimica per la dimostrazione delle catecolamine su sezioni tessutali, tecnica basata sulle ricerche di Eros (1932) ed Eränko (1955), che avevano osservato che le catecolamine, se fatte reagire con aldeide formica, sviluppano una fluorescenza specifica e caratteristica, standardizzata da Falck e coll. nel 1962 (fig. 24). Sezioni o frammenti di organo opportunamente essiccati o liofilizzati, se esposti ai vapori di formaldeide a umidità relativa controllata,

TAB. IV. VIE BIOSINTETICHE DELLE CATECOLAMINE

TIROSINA
↓ (Tirosina idrossilasi)
DIIDROFENILALANINA (DOPA)
↓ (DOPA decarbossilasi)
DOPAMINA
↓ (Dopamina-β-idrossilasi)
NORADRENALINA

sviluppano un caratteristico fluoroforo giallo-verde in presenza di noradrenalina o dopamina e giallo in presenza di adrenalina o serotonina (per una descrizione delle tecniche di ulteriore differenziazione tra una catecolamina e un'altra rimandiamo ai trattati di istochimica specializzati).

L'applicazione su larga scala di tale tecnica ha consentito, nel giro di pochi anni, di mappare i terminali catecolaminergici in numerose aree del s.n.v. e di fornire una base morfologica per la comprensione di importanti fenomeni fisiologici.

Al microscopio elettronico i terminali catecolaminergici possono essere identificati per la presenza di vescicole dagli 80 ai 100 nm di diametro, elettrondense.

Fin dagli anni '60 numerose ricerche fisiologiche avevano dimostrato l'esistenza, a livello vegetativo, di alcuni meccanismi inibitori indipendenti dai sistemi colinergico o adrenergico. Mancavano, tuttavia, dati certi circa la reale esistenza e soprattutto la localizzazione di strutture nervose non adrenergiche né colinergiche, fin quando, al microscopio elettronico e mediante raffinate tecniche di microscopia a fluorescenza, si è potuta chiaramente dimostrare l'esistenza di una popolazione di fibre nervose non adrenergiche (perché non danneggiate dalla simpaticectomia) né colinergiche (perché prive di acetilcolinesterasi), caratterizzate dalla presenza di terminazioni nervose agranulari, del diametro di ca. 50 nm, dimostrabili al microscopio a fluorescenza perché provviste di una selettiva affinità per la chinacrina. L'identificazione di tali strutture ha fornito una indiretta conferma morfologica alle osservazioni fisiologiche che supponevano l'esistenza di fibre nervose il cui neurotrasmettitore era l'ATP o un altro *nucleotide purinico*. Tali fibre nervose sono state anche denominate purinergiche e sembra che funzionalmente abbiano significato antagonista rispetto alle fibre nervose

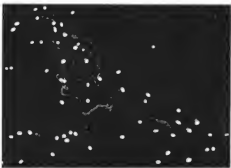



Fig. 24. Dimostrazione istochimica delle catecolamine tessutali (tecnica di Falck). Dura madre: si osservano fibre nervose adrenergiche e mastociti, che, per il contenuto di serotonina, presentano una intensa fluorescenza. (75 ×). (*Osservazione Cavallotti*).

Digitized by Google

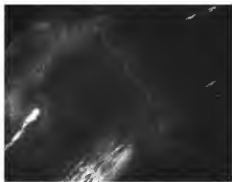



Fig. 25. Preparato di cornea di ratto incubato in chinacrina per la dimostrazione istochimica delle fibre nervose purinergiche. Si osservino alcune fibre nervose, non organizzate in plessi, che mostrano un'intensa fluorescenza propria della chinacrina. (290 ×). (*Osservazione Cavallotti*).

adrenergiche. Una neurotrasmissione purinergica è stata dimostrata sicuramente a livello intestinale, nella vescica e nella colecisti, nonché nella cornea (fig. 25).

Ma oltre all'esistenza di questi neurotrasmettitori a struttura molecolare alquanto semplice vengono identificati in questi ultimi anni, con sempre maggiore frequenza, *polipeptidi* presenti in corrispondenza di fibre e terminazioni nervose. A livello periferico, dunque, così come a livello centrale si assiste a una rivoluzione delle nostre cognizioni alquanto dogmatiche sulla neurotrasmissione. Possono fungere da neurotrasmettitori anche sostanze a peso molecolare non molto basso, e vengono dimostrati sia a livello del S.N.C. che del s.n.v. numerosi polipeptidi come la sostanza P, la somatostatina, il peptide vasoattivo intestinale (V.I.P.), la neurotensina, la glicentina, la gastrina, la bombesina, le enkefaline e tanti altri che avanzano la propria candidatura come probabili o «putativi» neurotrasmettitori.

Mentre con tecniche immunoistochimiche e immunocitochimiche si dimostra la distribuzione di tali polipeptidi in fibre e terminazioni nervose si avanza l'ipotesi che le terminazioni in questione possano corrispondere alle vescicole agranulari del diametro di 50 nm. Esisterebbe allora soltanto una neurotrasmissione peptidergica, e non già una trasmissione purinergica, o è lecito ammettere entrambe? È auspicabile che le intense ricerche che si svolgono sull'argomento chiariscano tali punti ancora oscuri della neurotrasmissione nel s.n.v.

Segnaliamo come particolarmente interessante il fatto che in alcune fibre e in alcuni terminali nervosi coesistano catecolamine e acetilcolina, catecolamine e polipeptidi, etc. Sembra dunque definitivamente demolito il principio di Dale che aveva stabilito un neurotrasmettitore per un neurone. Resta comunque da chiarire quali interrelazioni esistano in un neurone provvisto di più di un neurotrasmettitore, e se uno dei due trasmettitori possa essere considerato implicato nella neurotrasmissione vera e propria, l'altro nella modulazione della liberazione del neurotrasmettitore principale.

Un maggiore approfondimento di tali problemi è di particolare interesse pratico, considerando che sempre più numerose malattie, tra cui le cosiddette distonie neurovegetative o la stessa ipertensione, vengono considerate come determinate da alterazioni dei meccanismi della neurotrasmissione vegetativa.

Nel s.n.v. non esistono terminazioni nervose altamente differenziate come nel S.N.C. o nelle placche motrici, ma una fibra nervosa termina in modo particolare, *en passant*, dando luogo alla formazione di numerosi contatti sinaptici lungo il proprio decorso prima di terminare esaurendosi in corrispondenza di un ultimo contatto sinaptico.

Il neurotrasmettitore liberato dalla sinapsi raggiunge recettori specifici posti a livello degli elementi postsinaptici o presinaptici (autocettori). In molti casi i recettori possono essere raggiunti da un neurotrasmettitore liberato a distanza dal recettore stesso.

A livello del s.n.v. esistono vari tipi di recettori per i neurotrasmettitori. Tra i meglio studiati riconosciamo i recettori nicotinici e muscarinici dell'acetilcolina, i recettori alfa- e beta-adrenergici per le catecolamine.

Innervazione vegetativa dei principali organi

Uno studio dettagliato della distribuzione terminale delle fibre nervose vegetative è stato possibile solo recentemente grazie ai notevoli progressi della neuroistochimica e della microscopia elettronica. Infatti mediante l'applicazione di tali nuove metodiche di studio si sono rivisti numerosi concetti relativi all'organizzazione microscopica del s.n.v. Precedentemente all'introduzione delle più recenti tecniche di indagine sopra menzionate le ricerche di neuroistologia classica sono state condotte impiegando soprattutto le tecniche dell'impregnazione argentica e del blu di metilene. Mediante la tecnica dell'impregnazione argentica si riteneva di potere marcare selettivamente le fibre ortosimpatiche, mentre si supponeva che il blu di metilene fosse un colorante specifico per le fibre parasimpatiche. Un'analisi più approfondita, condotta più recentemente sui risultati ottenuti dalla neuroistologia, ha dimostrato non soltanto la mancanza di selettività delle due colorazioni maggiormente impiegate per il sistema nervoso orto- e parasimpatico, ma anche che moltissime strutture ritenute fibre nervose sono in realtà fibre elastiche e reticolari.

Gli studi più recenti sulla distribuzione periferica di fibre e terminali del s.n.v. generalmente si propongono un'analisi delle seguenti problematiche:

a) origine delle fibre nervose che innervano un effettore;

b) distribuzione delle fibre nervose nella compagine dell'effettore;

c) caratteristiche delle terminazioni nervose;

d) tipo delle fibre nervose (afferenti o efferenti) e del neurotrasmettitore contenuto in esse.

Sulla base dei criteri sopra menzionati verrà fornita nelle pagine che seguono una breve descrizione sull'innervazione dei principali organi.

Ghiandole salivari: le ghiandole salivari principali (parotide e sottomandibolare) presentano una ricca innervazione caratterizzata da una grande variabilità nelle varie specie di mammiferi. Mentre entrambe le ghiandole sono provviste, nell'uomo, di una doppia innervazione adrenergica e colinergica, la parotide di gatto sembra avere una innervazione esclusivamente colinergica così come la sottomandibolare di porcellino d'India, ratto e topo.

I terminali nervosi sono in rapporto soltanto con pochi elementi ghiandolari, per cui si ritiene che lo stimolo secretore si trasmetta a tutte le cellule ghiandolari o per diffusione del mediatore dal terminale a recettori posti lontano da quest'ultimo, o mediante un meccanismo elettrotonico.

Tubo digerente: l'innervazione del canale alimentare si attua, principalmente, attraverso i plessi intramurali descritti nella col. 904, alla partecipazione dei quali concorrono il nervo vago, i nervi splancnici del simpatico e la componente sacrale del parasimpatico. Le fibre nervose che raggiungono la parete del tubo digerente contraggono rapporto sinaptico con i numerosi neuroni intramurali (molti dei quali hanno, come neurotrasmettitore, un polipeptide) dai quali originano terminazioni che innervano le cellule muscolari lisce, la parete dei vasi sanguigni o la mucosa intestinale.

L'innervazione adrenergica non è ampiamente distri-

buita ai due strati, interno ed esterno, della muscolatura intestinale, ma è abbondante in corrispondenza degli sfinteri, e in particolare dello sfintere pilorico e di quello anale. La muscolatura liscia intestinale è innervata soprattutto da fibre purinergiche e/o peptidergiche.

I vasi sanguigni della parete intestinale sono provvisti di un'innervazione adrenergica, più diffusa, e di un'innervazione colinergica. Recentemente è stata altresì segnalata la presenza di fibre nervose peptidergiche nella parete di alcuni vasi intestinali (in particolare arterie e arteriole) (fig. 26). Alcuni elementi ganglionari colinergici o purinergici sono stati segnalati a livello degli strati esterni di alcuni vasi del distretto circolatorio intestinale, suggerendo che il controllo locale della circolazione a livello splancnico non dipenda unicamente dai centri vegetativi posti nel S.N.C. o in strutture gangliari lontane dal viscere, ma sia regolato localmente dal s.n.v.

In alcune malattie a carico del tubo digerente, come, ad es., la malattia di Hirschsprung, si osservano alterazioni a carico dell'innervazione intramurale intestinale. Tuttavia, alla mancanza, ad es., di neuroni intramurali si associa un maggiore sviluppo dell'innervazione adrenergica. Dunque i sistemi neuronali che provvedono all'innervazione del tubo digerente tendono a supplirsi l'un l'altro nel caso di carenze strutturali di una componente neuronale.

Circa la distribuzione delle fibre nervose nella compagine dei vasi sanguigni, queste, indipendentemente dalla propria natura, sono distribuite agli strati più esterni del vaso (avventizia e zona di transizione avventizia-media) senza raggiungere mai completamente la media. Sul significato funzionale di tale innervazione torneremo più avanti: v. col. 911.

Ghiandole extraparietali annesse al tubo digerente: il fegato e il pancreas sono provvisti di una ricca innervazione vegetativa. Per quanto riguarda il fegato esistono numerose variazioni tra le varie specie di mammiferi studiate. Mentre l'uomo e i primati posseggono un'innervazione particolarmente sviluppata, sia adrenergica che colinergica, altre specie, come il gatto, posseggono un'innervazione adrenergica particolarmente diffusa e un'innervazione colinergica limitata; nel ratto e nel topo, poi, ritroviamo una situazione opposta a quella del gatto.

Relativamente all'innervazione del fegato umano, sono

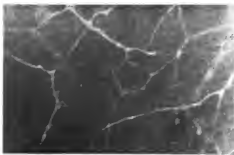



Fig. 26. Preparato a tutto spessore di arteria mesenterica superiore di coniglio trattata per la dimostrazione immunoistochimica delle fibre nervose contenenti sostanza P. Una immunoreattività specifica è visibile in corrispondenza di strutture che sembrano essere fibre nervose e sono organizzate in plessi. (370 ×). (*Per gentile concessione del Dr. G. Sancesario*).

Fig. 27. Pericardio di ratto trattato con la tecnica per la dimostrazione delle catecolamine. Si osservano cellule cromaffini intensamente fluorescenti ed alcune fibre nervose. (340 ×). (*Osservazione Cavallotti*).

provvisti di un'innervazione adrenergica e di un'innervazione colinergica non solo le arterie e le vene che irrorano l'organo, ma anche gli epatociti, che appaiono riccamente innervati, provvisti di un'innervazione adrenergica preponderante rispetto a quella colinergica (Nobin *et al.*, 1978; Amenta *et al.*, 1981a).

Nel pancreas è stata descritta una doppia innervazione adreno-colinergica sia della componente endocrina che di quella esocrina. Nella componente esocrina le terminazioni nervose hanno comportamento simile a quello sopra descritto per le ghiandole salivari. Particolarmente significativa sembra la presenza, a livello pancreatico, di fibre nervose peptidergiche e di una limitata componente serotoninergica, il cui significato funzionale è lungi dall'essere chiarito.

Cuore e vasi sanguigni: come precedentemente descritto a proposito della costituzione dei plessi cardiaci, provvedono all'innervazione del cuore fibre colinergiche (parasimpatiche postgangliari di origine vagale) e fibre adrenergiche (ortosimpatiche postgangliari, originatesi dai gangli della porzione toracica della catena laterovertebrale). In alcune specie, piccoli gangli colinergici sono stati descritti in rapporto alle pareti degli atri (in prossimità dei nodi senoatriale ed atrioventricolare). Anche piccole cellule cromaffini (SIF) sono presenti in rapporto alle pareti degli atri (fig. 27).

Relativamente alla fine distribuzione dei terminali vegetativi nelle pareti del cuore è stata descritta la presenza di una ricca innervazione adrenergica organizzata in plessi, specie in rapporto con gli atri e le isole di tessuto miocardico specifico presenti in essi. L'innervazione delle pareti ventricolari sembra più povera di quella degli atri. Anche la componente colinergica presenta un maggiore addensamento nelle pareti atriali.

Per quanto concerne l'innervazione dei vasi sanguigni esistono notevolissime variazioni quantitative e qualitative in rapporto alla specie studiata e ai distretti circolatori presi in esame. In complesso si può affermare che la componente adrenergica sia preponderante rispetto a quella colinergica e che le componenti peptidergiche e purinergiche siano solo scarsamente rappresentate. Inoltre le arterie sono più riccamente innervate delle vene, molte delle quali sono quasi del tutto prive di innervazione.

Digitized by Google

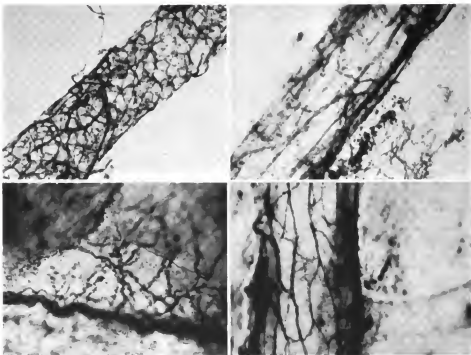



Fig. 28. *In alto, a sinistra*: arteria basilare di capretto trattata per la dimostrazione istochimica delle fibre nervose colinergiche, che appaiono organizzate in un plesso a strette maglie. (190 ×). *In alto, a destra*: arteria carotide interna di ratto; innervazione colinergica. Si osservino alcune fibre nervose disposte in plessi che sembrano innervare direttamente la parete del vaso, mentre alcune fibre spesse, disposte in posizione paravascolare, trasportano, verosimilmente, impulsi nervosi ad altri vasi sanguigni (fibre di transito). (230 ×). *In basso, a sinistra*: innervazione colinergica di un'arteria piale di cane. (140 ×). *In basso, a destra*: vena giugulare di ratto; innervazione colinergica. (300 ×). (*Osservazione Cavallotti*).

Circa la distribuzione dei terminali nervosi nella parete dei vasi sanguigni, generalmente i terminali stessi sono limitati agli strati più esterni del vaso sanguigno (avventizia e zona di transizione avventizia-media) e solo raramente raggiungono gli strati più esterni della media. Poiché a livello della media sono presenti le cellule muscolari lisce, dalla cui contrazione o rilasciamento dipende, rispettivamente, la vasocostrizione e la vasodilatazione, e poiché la media è solo scarsamente o affatto innervata, si ritiene che il neurotrasmettitore liberato a livello avventiziale o nella zona di passaggio avventizia-media raggiunga i recettori posti nella compagine della media attraverso un meccanismo di diffusione. Poiché non tutti gli elementi della media sono provvisti di uno specifico recettore sembra che lo stimolo contrattile si diffonda da un elemento provvisto di recettori a quelli che ne sono privi mediante la presenza di giunzioni a basso voltaggio del tipo *gap junctions*, che consentono una più rapida diffusione della depolarizzazione determinata dall'interazione mediatore-recettore su cellule provviste di recettori.

Relativamente al problema se i capillari siano o no innervati le ricerche più recenti tendono ad ammettere l'assenza di qualsiasi tipo di innervazione dei capillari.

Relativamente ai principali distretti circolatori, quello coronarico, ad es., è provvisto principalmente di un'innervazione adrenergica. L'innervazione colinergica è limitata solo ai più grossi rami extraparenchimali delle arterie coronarie umane e sembra essere in rapporto con meccanismi di tipo afferente (Amenta *et al.*, 1981b). Il distretto circolatorio cerebrale, invece, è provvisto di una doppia innervazione adreno-colinergica. Inoltre fibre nervose contenenti VIP sono state descritte recentemente nella parete dei principali vasi sanguigni extracerebrali. Mentre la componente simpatica diretta al circolo cerebrale origina sicuramente dal ganglio cervicale superiore (col. 876), non si conosce l'origine delle fibre colinergiche che innervano i vasi cerebrali (fig. 28). Per una rassegna della letteratura relativa si cfr. Amenta *et al.*, 1980. Del tutto recentemente è stata segnalata la presenza di un'innervazione serotoninergica a livello del distretto circolatorio cerebrale. Un ulteriore approfondimento di tali ricerche potrà certamente fornire la base per la comprensione della patogenesi di numerose forme di cefalea vasomotoria.

Nel distretto circolatorio polmonare sono presenti fibre nervose adrenergiche e colinergiche. È stata inoltre se-

Digitized by Google

gnalata la presenza di elementi ganglionari colinesterasipositivi nella parete dell'arteria e della vena polmonari umane.

Nel distretto circolatorio intestinale, come già precedentemente descritto a col. 909, sono presenti fibre nervose adrenergiche, colinergiche, peptidergiche e purinergiche. Nella compagine della vena porta e di alcune arteriole intestinali (rami della mesenterica superiore) viene descritta la presenza di elementi ganglionari, suggerendo l'esistenza di un meccanismo intrinseco nel controllo della circolazione intestinale (fig. 29).

Le arteriole muscolari sono provviste di un'innervazione colinergica di origine simpatica, anche se non è possibile escludere che una componente purinergica o peptidergica sia coinvolta nell'innervazione del distretto circolatorio muscolare.

Generalmente le fibre nervose ortosimpatiche dirette ai vasi sanguigni originano dalla catena laterovertebrale.

Apparato respiratorio: tutto l'apparato respiratorio è provvisto di una ricca innervazione vegetativa. I dati attualmente disponibili in letteratura ammettono l'esistenza di un'innervazione adrenergica che stimola la dilatazione della muscolatura bronchiale e inibisce la secrezione delle ghiandole annesse all'apparato respiratorio, un'innervazione colinergica che ha funzione antagonista rispetto a quella adrenergica, e un'innervazione purinergica dal significato funzionale ancora non definito.

Elementi gangliari purinergici sono descritti nella compagine della trachea, mentre piccoli gangli o singoli elementi cellulari intensamente acetilcolinesterasipositivi sono stati descritti a livello dell'ilo del polmone, specie in rapporto con tronchicini nervosi alquanto spessi.

Circa la distribuzione delle fibre e dei terminali nervosi in rapporto con il parenchima polmonare, le fibre nervose adrenergiche e colinergiche si arrestano a livello delle arteriole o delle venule e dei bronchioli respiratori. In rapporto agli alveoli polmonari è stata descritta la presenza di terminazioni nervose con selettiva affinità per la chinacrina, di natura presumibilmente purinergica (fig. 30).

Apparato urinifero: il rene è provvisto essenzialmente di un'innervazione adrenergica, sebbene sia stata descritta la presenza, a livello dell'organo, di fibre nervose acetilcolinesterasipositive di origine simpatica (Barajas *et al.*, 1973). Le fibre nervose adrenergiche sono in rapporto con la componente vascolare del rene, innervando arterie e vene renali nonché le più piccole ramificazioni

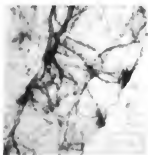



Fig. 29. Due neuroni gangliari, acetilcolinesterasipositivi, nella parete di una arteria mesenterica superiore di cavia. (300 ×). (*Osservazione Cavallotti*).

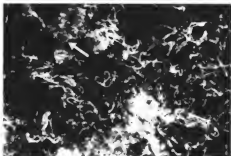



Fig. 30. Polmone di topo incubato in chinacrina per la dimostrazione delle fibre nervose purinergiche. Alcune fibre con selettiva affinità per la chinacrina (*freccia*) sono presenti nella parete alveolare. (195 ×). (*Osservazione Cavallotti*).

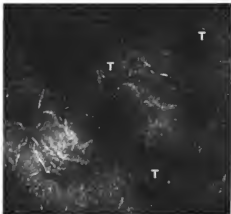



Fig. 31. Rene di ratto trattato per la dimostrazione istochimica delle catecolamine. Si osservi la presenza di sottili fibre nervose organizzate a mo' di corona di rosario alla base delle cellule tubulari (T). (220 ×). (*Osservazione Cavallotti*).

intrarenali di esse, le arteriole afferenti ed efferenti, gli elementi dell'apparato iuxtaglomerulare (che provvedono alla produzione del peptide vasoattivo renina) e i tubuli contorti prossimali e distali (fig. 31). Non è stata dimostrata alcuna innervazione dei glomeruli renali e degli elementi dell'ansa di Henle.

Una dettagliata analisi della componente catecolaminergica dell'innervazione renale (impropriamente definita come componente adrenergica) ha dimostrato che la dopamina rappresenta il neurotrasmettitore presente in almeno il 30% delle fibre nervose catecolaminergiche del rene, provvedendo all'innervazione, non solo della componente vascolare, quanto anche di quella tubulare.

Ureteri e vescica sono provvisti di una doppia innervazione, adrenergica e colinergica, localizzata specialmente in rapporto con gli elementi muscolari associati con tali strutture.

Digitized by Google

È importante tenere presente che il muscolo detrusore della vescica possiede una preponderante innervazione parasimpatica mentre il trigono vescicale è provvisto di un'innervazione simpatica.

Milza: la milza è provvista, essenzialmente, di un'innervazione adrenergica ortosimpatica. Fibre adrenergiche postgangliari sono distribuite ai vasi sanguigni, alle cellule muscolari e alle trabecole spleniche. È oggetto di discussione il significato funzionale di alcune fibre nervose colinergiche segnalate nella parete dell'arteria splenica e che si arrestano in corrispondenza delle sue ramificazioni a livello dell'ilo della milza.

Apparato riproduttivo maschile: l'innervazione adrenergica dell'apparato riproduttivo maschile trae origine dai gangli del plesso pelvico. Una ricca innervazione adrenergica è distribuita alla muscolatura del dotto deferente e delle vescichette seminali. Anche gli elementi endocrini del testicolo sembrano essere provvisti di fibre nervose adrenergiche. Le cellule muscolari lisce e gli elementi ghiandolari della prostata sono innervati da fibre postgangliari ortosimpatiche.

Circa la distribuzione della componente colinergico-parasimpatica a livello dell'apparato riproduttivo maschile, dotto deferente, vescichette seminali e prostata sono provvisti di un'innervazione colinergica. Segnalate anche fibre nervose peptidergiche.

I vasi sanguigni del pene sono provvisti di una preponderante innervazione colinergico-parasimpatica.

L'innervazione dell'apparato riproduttivo maschile dipende dai livelli di androgeni. Infatti la castrazione determina un'imponente degenerazione delle fibre nervose che innervano l'apparato stesso.

Apparato riproduttivo femminile: ovaio, tube uterine e utero sono provvisti di una ricca innervazione. L'innervazione dell'ovaio origina quasi unicamente dal sistema nervoso ortosimpatico: infatti la simpaticectomia chimica determina la degenerazione delle fibre colinergiche che innervano l'ovaio. L'innervazione adrenergica dell'ovaio è in rapporto con i vasi sanguigni, il corpo luteo e, raramente, con i follicoli oofori.

Anche le tube uterine posseggono un'innervazione adrenergica preponderante distribuita specialmeote alla componente muscolare.

L'utero è provvisto di una doppia innervazione, adrenergica e colinergica. Particolarmente interessante è il fatto che il fondo dell'utero sia scarsamente innervato e che l'innervazione aumenti procedendo verso la cervice.

Fig. 32. Utero di topo trattato per la dimostrazione istochimica delle fibre nervose colinergiche. Fibre nervose colinergiche oltre che nel miometrio (M) sono anche disposte negli strati più esterni (rispetto al lume dell'utero) dell'endometrio (E). (390 ×). (*Osservazione Cavallotti*).

Mentre l'innervazione adrenergica uterina è soprattutto in rapporto con i vasi sanguigni e il miometrio, quella colinergica raggiunge anche l'endometrio (fig. 32). Formazioni gangliari acetilcolinesterasipositive sono state segnalate specialmente a livello della porzione di transizione cervice uterina-vagina.

Numerosi studi segnalano con sempre maggiore frequenza la presenza di un'ionervazione peptidergica aoche a livello dell'apparato riproduttivo femminile.

Tessuto adiposo: nei mammiferi viene segnalata l'esistenza di due tipi di tessuto adiposo, un tessuto adiposo bruno, localizzato unicamente in alcuni siti particolari (Cameron e Smith, 1964) e un tessuto adiposo bianco. Mentre il tessuto adiposo bruno sarebbe riccamente innervato (con innervazione diretta degli adipociti), a livello del tessuto bianco l'innervazione sarebbe limitata alla sola componente vascolare.

Sebbene le informazioni disponibili in letteratura descrivano unicamente l'esistenza di una componente adrenergica dell'innervazione del tessuto adiposo, recenti studi da noi condotti sembrerebbero indicare che anche gli adipociti possano ricevere un'innervazione colinergica di natura non simpatica (Amenta *et al.*, 1981c).

Le afferenze vegetative e il problema del dolore viscerale

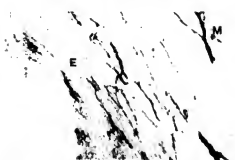
Le afferenze vegetative

Nonostante nel s.n.v. sia presente una componente afferente che consente, tra l'altro, lo svolgimento di complessi riflessi vegetativi che garantiscono l'omeostasi, purtroppo le nostre conoscenze circa la porzione afferente del s.n.v. sono a tutt'oggi molto lacunose e basate, principalmente, su evidenze fisiologiche in quanto non è possibile identificare con certezza, mediante l'impiego di tecniche neuroistochimiche, quali siano le fibre efferenti e quali quelle afferenti oella compagine di un nervo vegetativo.

Da alcuni AA. è stato proposto che le fibre mieliniche presenti in rapporto con i nervi vegetativi trasportino impulsi afferenti. Tuttavia anche se tale ipotesi dovesse manifestarsi fondata occorre tenere presente che le fibre nervose mielinizzate non sono molto numerose nella compagine del s.n.v. e che viene segnalata l'esistenza di un'innervazione adrenergica o colinergica in alcune sierose del tutto prive di ogni struttura effettrice.

Risultati particolarmente interessanti vengono forniti da studi sulla neurotrasmissione peptidergica a livello del s.n.v., secondo i quali alcuni polipeptidi potrebbero fungere da mediatore chimico di informazioni afferenti che dalla periferia del s.n.v. possano raggiungere i centri. È auspicabile che in un prossimo futuro le nostre conoscenze sull'argomento possano migliorare, specie per l'utilità pratica del conoscere le basi della neurotrasmissione afferente a livello vegetativo in funzione di un'applicazione clinicoterapeutica di tali conoscenze per il trattamento di alcune forme algiche di origine viscerale.

Circa i dati prettamente fisiologici disponibili, pare accertato, ad es., che almeno i 2/3 delle fibre vagali rappresentino fibre afferenti il cui centro trofico sarebbe localizzato a livello dei gangli oodoso e giugulare annessi a tale nervo. Le informazioni vagali proverrebbero da cuore, laringe, faringe, esofago, stomaco e intestino tenue. Recenti ricerche, che hanno dimostrato la presenza di un cospicuo contingente di fibre peptidergiche di vario tipo (contenenti sostanza P, bombesina) nel vago, sembrerebbero portare evidenze in favore dell'ipotesi peptidergica della neurotrasmissione vegetativa afferente.

Fibre afferenti provenienti dal canale alimentare sono

Digitized by Google

altresì presenti nei nervi splancnici (anch'essi contenenti contingenti nervosi peptidergici). Sembrerebbe dimostrato che le porzioni di tubo digerente innervate dal vago siano maggiormente sensibili al dolore di quelle innervate dai nervi splancnici.

Naturalmente l'esistenza di una componente afferente a livello dei nervi splancnici implica automaticamente che anche il sistema simpatico sia coinvolto nel trasporto di informazioni afferenti che possono raggiungere le soglie della coscienza. La vecchia ipotesi, dunque, che fosse solo il parasimpatico a veicolare le afferenze viscerali, ipotesi, peraltro, mai sostenuta da convincenti e accurate evidenze sperimentali, può considerarsi definitivamente superata. Sia la componente simpatica che quella parasimpatica del s.n.v. contengono fibre nervose in grado di trasmettere al S.N.C. informazioni afferenti provenienti dal territorio di innervazione dei visceri. Mentre le afferenze vagali raggiungono i nuclei di terminazione del nervo direttamente, è ancora oggetto di discussione il percorso seguito dalle afferenze simpatiche per raggiungere i centri vegetativi del midollo spinale.

Secondo le ipotesi maggiormente accreditate le afferenze simpatiche originerebbero da un neurone il cui corpo cellulare è posto, similmente ai neuroni afferenti somatici, nel ganglio spinale e il cui prolungamento periferico si distribuisce ai visceri. Tale sarebbe il comportamento del maggior numero di afferenze simpatiche, per quanto non si escluda l'esistenza di circuiti polineuronici (peraltro limitati nel numero) che avrebbero stazioni neuronali, oltre che nei gangli spinali, anche in gangli vegetativi. Un ganglio particolarmente ricco di cellule a significato afferente sembra essere il ganglio stellato; seguirebbero il ganglio celiaco e, in minor misura, i gangli pelvici. Un supporto all'esistenza di strutture afferenti specie a livello del ganglio stellato potrebbe essere offerto dalle evidenze sperimentali di Claude Bernard (1858), che osservò che l'ablazione del ganglio cervicale superiore non è accompagnata da alcun dolore, mentre interventi sul ganglio stellato sono accompagnati da sensazioni algiche particolarmente intense.

Anche nel parasimpatico sacrale e nel nervo glossofaringeo vengono descritte fibre afferenti.

Le afferenze viscerali, raggiunta la sostanza grigia del midollo spinale o del tronco dell'encefalo, tramite l'interposizione di almeno un neurone associativo, raggiungono le cellule viscerali effettrici, fornendo così la base anatomica a importanti riflessi vegetativi (v. col. 864).

Il dolore viscerale

L'incertezza delle conoscenze sulla natura e sul decorso delle informazioni afferenti provenienti dai visceri rende estremamente difficoltoso interpretare le basi morfologiche del dolore viscerale. Il dolore viscerale è una sensazione vaga, sgradevole e mal definita, che, generalmente, suole accompagnarsi ad altre manifestazioni vegetative quali contratture delle strutture muscolari circostanti al viscere dolente, nausea, sudorazione e disturbi circolatori locali.

Una comparazione tra l'estensione dell'innervazione afferente di tipo dolorifico nei visceri rispetto, ad es., alla cute, ci dimostra che i visceri, in quanto tali, sono provvisti soltanto di un limitato contingente di fibre sensitive per il dolore, sebbene i foglietti sierosi di rivestimento, i mesi ed i peduncoli vascolonervosi siano dotati di un nutrito numero di recettori per il dolore.

Il dolore viscerale, dunque, può essere causato, o dalla stimolazione diretta dei pochi recettori per il dolore posti nella compagine di un viscere, o dalla distensione dei foglietti sierosi, dei mesi e dei peduncoli vascolonervosi del viscere stesso, dotati, come si è detto, di una ricca innervazione di tipo dolorifico. Tali informazioni raggiungeranno quindi, attraverso il simpatico o il parasimpatico (tabb. V e VI), il S.N.C., e da qui, attraverso le vie della sensibilità dolorifica intranevrassiali (v. col. 920), si dirigeranno verso il talamo e la corteccia cerebrale.

Tuttavia, molte volte, il dolore viscerale non corrisponde direttamente all'area del viscere interessato da un processo patologico, ma viene riferito ad aree cutanee o profonde poste anche a notevole distanza dal viscere stesso, come il dolore dell'*angina pectoris*, che si irradia oltre che in sede precordiale anche alla porzione ulnare dell'avambraccio, o il dolore dei reni, che si irradia in corrispondenza dei testicoli nel maschio e delle grandi labbra nella femmina. Tale dolore irradiato è detto *dolore riferito* ed è alquanto comune in varie affezioni di al-

TAB. V. FIBRE SIMPATICHE AFFERENTI E CORRISPONDENTI RADICI DEI NERVI SPINALI SECONDO I DATI DI O. FÖRSTER

Organo	Radici dei nervi spinali
Cuore e aorta ascendente	TI-TIV
Polmoni e bronchi	(TI) TII-TV (TVI-TVII)
Esofago	TIV, TV (TVI)
Stomaco	TVI-TIX
Intestino tenue e colon ascendente	(TIX) TX-LI
Fegato e cistifellea	(TVII) TVIII-TXI
Pancreas	TVIII (di sinistra)
Colon discendente e retto	TXI-LIII
Reni	TX-LI
Uretere	(TVIII) TIX-LII
Vescica urinaria	TXI-LI (LII, LIII)
Testicoli ed epididimi	(TXI) TXII-LII (LIII)
Prostata	TXI-LII
Ovaio e annessi	(TXII) LI-LIII
Utero	(TXII) LI-LIII

TAB. VI. FIBRE PARASIMPATICHE AFFERENTI E CORRISPONDENTI ZONE DI HEAD SECONDO I DATI DI O. FÖRSTER

Organo	Nervo vago	Nervi pelvici	Nervo frenico
Cuore e aorta ascendente	Territorio di innervazione del nervo trigemino (volto) e CII		(CII) CIII, CIV (CV)
Polmoni e bronchi			
Esofago			(CII) CIII, CIV (CV)
Intestino tenue e colon ascendente			
Fegato e cistifellea			
Pancreas			(CII) CIII, CIV (CV)
Colon discendente e bacino		SII-SV	
Reni			
Uretere			
Vescica			
Testicoli ed epididimi		SII-SV	
Prostata			
Ovaio		SII-SV	
Utero		SII-SV (?)	

Digitized by Google

cuni organi interni. Per spiegare le basi anatomiche del dolore riferito viene ipotizzato che, in vari casi, manchino nel nevrasse vie dolorifiche corrispondenti a un determinato viscere, e pertanto le informazioni afferenti da tale viscere convergono su altre vie della sensibilità dolorifica nelle quali viaggiano informazioni provenienti da un territorio di innervazione somatico. Poiché «la stimolazione di una qualunque via nervosa evoca la sensazione per la quale essa è specializzata, indipendentemente da come e dal punto in cui essa viene attivata» (legge di Müller), la convergenza delle afferenze su una via della sensibilità dolorifica somatica fa sì che lo stimolo dolorifico sia riferito come proveniente dal dermatomero su cui vanno poi a convergere gli stimoli dolorifici provenienti dal viscere.

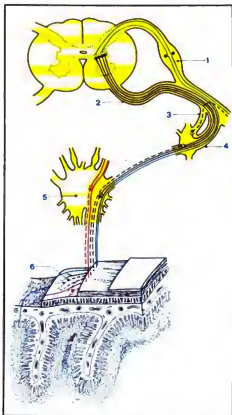



Fig. 33. Schema raffigurante il decorso delle fibre simpatiche per la innervazione di un viscere addominale: *in blu* le fibre sensitive; *in nero pieno* fibre pregangliari; *in nero a tratteggio* fibre postgangliari ortosimpatiche; *in rosso pieno e a tratteggio* fibre parasimpatiche rispettivamente pregangliari e postgangliari. 1) Ganglio intervertebrale; 2) radice anteriore; 3) ramo comunicante grigio; 4) ramo comunicante bianco; 5) ganglio prevertebrale; 6) metasimpatico intramurale. Lo schema illustra inoltre le basi anatomiche dei riflessi semplici dei visceri. (*Da Tardito e Bairati*).

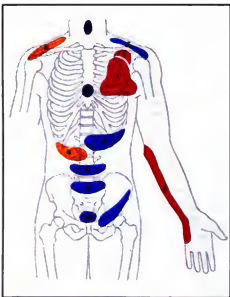



Fig. 34. Schema delle irradiazioni più tipiche del dolore viscerale: 1) dolore cardiaco; 2) dolore dell'esofago; 3) dolore dello stomaco; 4) dolore del fegato e della colecisti; 5) dolore del fegato e della colecisti irradiato alla regione interscapolo-vertebrale destra; 6) dolore del pancreas; 7) dolore del rene e del testicolo; 8) dolore dell'intestino crasso; 9) dolore dell'intestino tenue; 10) dolore della vescica. (*Da Cavallotti e Amenta*).

La convergenza delle afferenze viscerali sui sistemi della sensibilità dolorifica somatica non avviene a caso, ma generalmente su regioni che, almeno embriologicamente, si sono sviluppate in prossimità l'una dell'altra. Come indicato nella fig. 33 le afferenze viscerali possono convergere su quelle somatiche a vari livelli del proprio decorso.

Nella fig. 34 sono indicate le aree dei dermatomi in corrispondenza delle quali vengono più frequentemente riferiti dolori viscerali provenienti dal cuore, dall'esofago, dallo stomaco, dal fegato e dalla colecisti, dal pancreas, dai reni e dai testicoli, dall'intestino tenue e crasso nonché dalla vescica.

I centri del sistema neurovegetativo

Vie di conduzione vegetative nel nevrasse

Gli archi di conduzione dell'apparato vegetativo di integrazione non sono ancora ben conosciuti anatomicamente.

Le *vie vegetative ascendenti*, le quali conducono nei luoghi di integrazione le sensazioni organiche e dolorifiche originatesi nella periferia vegetativa, iniziano dalle corna posteriori del midollo o nei nuclei terminali (ad esse omologhi) dei nervi branchiali e sono, almeno per la maggior parte, identiche alle vie che trasmettono la sensibilità tattile mal definita; esse terminano in parte nel nucleo reticolare del tegmento, nel tetto del mesencefalo e nel talamo ed in parte nell'ipotalamo.

Digitized by Google

Le vie per la conduzione delle *sensazioni dolorifiche* provenienti dalla periferia vegetativa innervata dal midollo si incrociano, per la maggior parte, nella commessura bianca anteriore, dando rami collaterali alle cellule radicolari visceromotorie e somatomotorie, e si dirigono in alto nel fascio spinotalamico laterale del lato opposto (v. MIDOLLO SPINALE).

L'incrociamento delle fibre può avvenire nello stesso segmento in corrispondenza del quale esse penetrano nel midollo, oppure nel segmento immediatamente superiore; vi è però una notevole variabilità individuale e l'incrociamento può probabilmente avvenire anche in segmenti più alti.

Nel fascio spinotalamico laterale le vie dolorifiche occupano il campo situato tra le vie poste anteriormente, delle sensibilità elementari (protopatiche) tattile e pressoria, e le vie poste posteriormente, della sensibilità termica.

Tutte le fibre che si originano dalle corna posteriori di un segmento si dispongono, dopo il loro incrocio, insieme alle fibre non crociate, nell'interno del fascio spinotalamico laterale in una lamella che circonda la sostanza grigia; poiché le fibre che si originano dai segmenti inferiori vengono sospinte all'infuori da quelle che si originano nei segmenti più alti, le fibre dolorifiche mostrano nell'interno del cordone anterolaterale una spiccata disposizione segmentale (somatotopica), la cui conoscenza è soprattutto importante per la cordotomia.

Le vie suddette emettono via via dei collaterali nella sostanza grigia del midollo e terminano nell'uomo, in parte considerevole, nella formazione tegmentale del bulbo, in modo che si può distinguere una via breve che termina nella formazione reticolare (tratto spinoreticolare) e delle vie lunghe che decorrono senza interruzione fino al talamo e al tetto del mesencefalo (i contingenti spinotalamico e spinotettale propriamente detti).

Una via parallela al fascio che termina nella formazione reticolare è rappresentata con ogni probabilità dal fascio del cordone laterale di Ziehen che decorre nella parte dorsale del fascio spinotalamico laterale. I neuroni di questo sistema, interrotto in più punti a formare una catena, stanno in collegamento con le fibre radicolari afferenti e salgono con i loro neuriti in segmenti più elevati, per terminare in corrispondenza di neuroni della stessa natura o in corrispondenza delle cellule di origine del sistema del fascio spinotalamico.

Le sensazioni dolorifiche provenienti dalla periferia vegetativa possono essere condotte nel midollo anche per altre vie, come hanno dimostrato le esperienze effettuate con la cordotomia, mentre la via principale del midollo è formata dal sistema del fascio spinotalamico sopra descritto.

L'interruzione di queste vie sopprime le sensazioni dolorose viscerali. I pazienti nei quali sia stata praticata una cordotomia bilaterale vengono sì liberati dal dolore, ma divengono insensibili al godimento, né partecipano affettivamente alla vita vegetativa degli organi la cui innervazione è stata interrotta. Dopo una cordotomia bilaterale vengono soppresse le sensazioni sessuali, mentre rimangono conservate le sensazioni di riempimento della vescica e del retto; probabilmente le fibre deputate alla trasmissione di questi stimoli decorrono, almeno in parte, nel cordone posteriore del midollo spinale.

Oltre al sistema del cordone posteriore, al fascio del cordone laterale di Ziehen e alla zona marginale del cordone posterolaterale, sono da considerarsi come vie accessorie della sensibilità dolorifica le vie ascendenti nella sostanza grigia del midollo e nella zona marginale di Lissauer; tutte queste vie accessorie sembrano essere in relazione con la sensibilità dolorifica degli organi interni.

L'osservazione che in alcuni casi possono persistere stati dolorosi anche dopo la sezione delle radici dorsali e ventrali, e che in caso di totale interruzione del midollo possono presentarsi sensazioni dolorose circoscritte e sensazioni profonde, fa pensare che il tronco del simpatico rappresenti una via dolorifica paramidollare; analogamente alle fibre efferenti anche le vie afferenti (viscerosensitive) possono risalire per un tratto il tronco del simpatico, prima di entrare nel midollo per i rami comunicanti. Pertanto gli eccitamenti dolorosi possono saltare l'interruzione provocata da una sezione midollare trasversa completa sia lungo i plessi periarteriosi che lungo il tronco del simpatico.

Le vie vegetative ascendenti, che si originano dai nuclei terminali, posti nel tronco cerebrale, dei nervi branchiali (nervo trigemino, nervo facciale, nervo glossofaringeo e nervo vago), sorgono soprattutto, per quanto riguarda la sensibilità dolorifica, dai nuclei del vago, del glossofaringeo e del trigemino. Tutte queste vie secondarie si piegano ad arco verso la linea mediana (quali *fibre arcuate*), si incrociano per la maggior parte nel rafe, salgono nel campo situato tra l'oliva e la piramide, seguono nel ponte il lemnisco mediale, per riunirsi infine, nella porzione anteriore del ponte, al corrispondente sistema proveniente dal midollo, quale fasci nucleotalamico e nucleoreticolare. Dopo l'uscita dal ponte, il fascio è situato del tutto superficialmente nel trigono dei lemnischi, in modo che è possibile sezionarlo.

Analogamente al comportamento del tratto spinoreticolare anche una parte non trascurabile delle vie ascendenti, che si originano dai nuclei terminali del tronco cerebrale, termina nella formazione reticolare del tronco dell'encefalo.

La formazione reticolare, che si estende per tutto il rombencefalo e il mesencefalo, con le sue molteplici interposizioni non soltanto forma una parte essenziale dell'apparato elementare, ma emette anche vie di collegamento molto importanti per il talamo (fibre reticolotalamiche) e per l'ipotalamo (fibre reticoloipotalamiche); le fibre dirette all'ipotalamo sembrano avere una parte molto importante nella conduzione della sensibilità dolorifica della sfera vegetativa.

Per quanto concerne le *vie vegetative discendenti* occorre sempre tenere presente che i centri vegetativi di maggiore importanza sono posti a livello della formazione reticolare bulbo-ponto-mesencefalica e a livello dell'ipotalamo (v.), che rappresenta il vero e proprio cervello della vita vegetativa. Dalla formazione reticolare e dall'ipotalamo discendono verso i centri del parasimpatico craniale e i centri midollari dell'orto- e del parasimpatico fasci di fibre nervose che regolano l'attività dei centri vegetativi sotto il diretto controllo dei quali sono in definitiva posti gli effettori. Già la neuroanatomia classica aveva descritto efferenze che, originatesi dall'ipotalamo e corroborate da contingenti di fibre nati in corrispondenza dei centri della formazione reticolare maggiormente connessi con le funzioni vegetative, raggiungevano, appunto, i centri parasimpatici e ortosimpatici posti a differenti livelli del S.N.C. Si tratta dei fasci di Schütz, noti anche come fascicolo longitudinale dorsale, deputato al coordinamento dell'attività del parasimpatico craniale e del fascio discendente lateroanteriore, costituito da un nutrito numero di fibre nervose che, disposte posteriormente alla sostanza nera di Soemmering, discendono nel tronco cerebrale fino a raggiungere il midollo cervicale. Le fibre del fascio discendente lateroan-

Digitized by Google

teriore si fondono, a livello midollare, con il fascio longitudinale intermediolaterale di Böck (v. MIDOLLO SPINALE), provvedendo al controllo dell'ortosimpatico e del parasimpatico sacrale.

Più recenti ricerche neuroistochimiche, oltre ad avere praticamente confermato tali vedute, le hanno estese, dimostrando che tali fasci esistono realmente; sono costituiti da fibre nervose noradrenergiche e originano dall'ipotalamo, dal contingente di neuroni noradrenergici della formazione reticolare, dal sistema limbico e dalla neocorteccia. In tali fasci viene altresì ammessa l'esistenza di una componente originatasi nel nucleo del tratto solitario, dalla quale potrebbe dipendere il controllo dei neuroni vegetativi sotto l'influenza dei quali è posto il sistema cardiocircolatorio. Proprio una lesione di tali sistemi sarebbe la prima causa dell'ipertensione, malattia, dunque, squisitamente neurologica, segno di una lesione dei meccanismi centrali di controllo del s.n.v.

Centri integrativi vegetativi spinali

I centri integrativi vegetativi spinali coordinano processi riflessi relativamente semplici; il loro campo di azione viene messo in evidenza soprattutto nei casi di lesione midollare trasversa.

I gravi disturbi del meccanismo di svuotamento del retto e della vescica, delle funzioni genitali e del circolo, i quali insorgono immediatamente dopo una sezione midollare trasversa che provoca completa areflessia, possono venire compensati dopo alcune settimane; il meccanismo di svuotamento della vescica e le funzioni degli organi genitali si mostrano quindi lesi per un periodo a volte molto breve, il che indica una relativa indipendenza funzionale dei corrispondenti centri integrativi spinali. Anche la regolazione della pressione arteriosa può migliorare col passar del tempo, ma rimane permanentemente imperfetta; il riflesso vasocostrittore resta definitivamente soppresso, giacché il corrispondente arco di conduzione passa per i centri integrativi sopraspinali.

Tra le principali attività riflesse integrate a livello dei centri vegetativi spinali citiamo quelle schematizzate nelle figg. 35, 36 e 37, che rappresentano, rispettivamente, il controllo nervoso della minzione, il controllo nervoso della defecazione e il controllo nervoso dell'erezione del pene e dell'eiaculazione. Come si potrà osservare dall'esame delle illustrazioni in questione, tali attività riflesse si attuano grazie alla compartecipazione dei sistemi orto- e parasimpatico nonché del sistema somatico. Per maggiori dettagli circa l'origine e la distribuzione periferica delle fibre orto- e parasimpatiche a livello della vescica, del retto e delle strutture dell'apparato riproduttivo maschile si vedano le pagine precedenti.

Centri integrativi vegetativi del bulbo

I centri integrativi vegetativi del bulbo presiedono alla coordinazione, non soltanto di funzioni viscerali relativamente complesse (coordinazione della respirazione e dell'attività cardiaca, regolazione della motilità vasale, controllo di processi metabolici), ma anche di funzioni viscerali e somatiche (deglutizione, tosse, vomito).

I centri integrativi stessi, situati nel bulbo non sono ben conosciuti nella loro localizzazione anatomica, e si estendono su una parte del territorio compreso nella denominazione di *forma-*

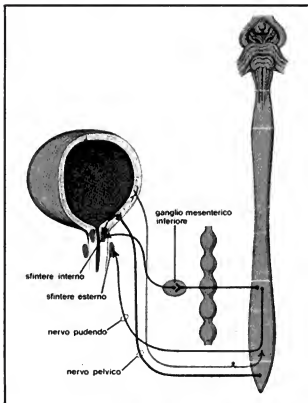



Fig. 35. Controllo nervoso della minzione. *In giallo*: via afferente sensitiva; *in rosso*: via efferente motrice somatica; *in azzurro* e *marrone*: via efferente motrice viscerale ortosimpatica; *in verde*: via efferente motrice viscerale parasimpatica. (*Da Cavallotti e Amenta*).

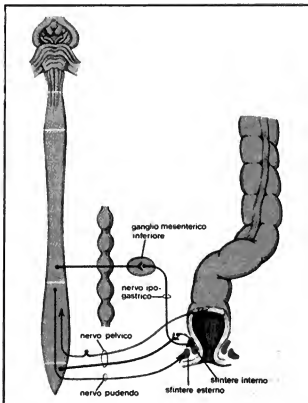
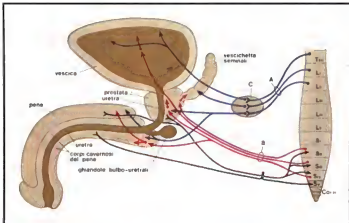



Fig. 36. Controllo nervoso della defecazione. *In giallo*: via afferente sensitiva; *in rosso*: via efferente motrice somatica; *in azzurro* e *marrone*: via efferente motrice viscerale ortosimpatica; *in verde*: via efferente motrice viscerale parasimpatica. (*Da Cavallotti e Amenta*).

Fig. 37. Controllo nervoso dell'erezione del pene e dell'eiaculazione. A) Fibre ortosimpatiche (*in blu*) (nervi splancnici). B) Fibre pregangliari (*in rosso*) (nervo pelvico). C) Ganglio mesenterico inferiore. Le fibre afferenti somatiche sono rappresentate *in nero*. (*Da Cavallotti e Amenta*).

zione reticolare, il quale comprende, oltre ai nuclei di origine e di terminazione dei nervi branchiali e ai nuclei terminali del nervo statoacustico, anche numerose cellule nervose con neuriti diretti trasversalmente e longitudinalmente e presenta perciò un aspetto reticolato, il quale, appunto, dà il nome alla detta formazione.

Tra le principali attività riflesse che vengono integrate a livello dei centri vegetativi del bulbo segnaliamo il controllo nervoso della respirazione e dell'attività del sistema cardiocircolatorio.

L'esistenza, a livello bulbare, dei centri respiratorio e vasomotore implica che tale porzione del S.N.C. sia indispensabile alla vita. Infatti una lesione, o del centro respiratorio, o di quello vasomotore è incompatibile con la vita.

Un'esatta localizzazione dei centri respiratorio e vasomotore non è ancora possibile, in quanto è basata più su evidenze di tipo fisiologico che su reperti morfologici.

I meccanismi nervosi che presiedono al controllo della respirazione sono schematizzati nella fig. 38. Dall'esame di essa si può osservare come i neuroni bulbari possano suddividersi in neuroni inspiratori (o centro inspiratorio) e neuroni espiratori (o centro espiratorio). Tali centri bulbari, a loro volta, sono in collegamento diretto con altri centri superiori, rispettivamente: uno a localizzazione pontina (l'area apneustica) e uno a localizzazione mesencefalica (l'area pneumotassica). I neuroni inspiratori agiscono continuativamente, stimolando sempre l'azione dei muscoli inspiratori. Tuttavia la tensione del parenchima polmonare che si viene ad attuare durante l'immissione di aria nei polmoni eccita i recettori di stiramento polmonari. Le informazioni provenienti da tali recettori raggiungeranno, tramite il nervo vago, i neuroni espiratori, che vengono attivati dalle afferenze vagali. I neuroni espiratori attivati inibiranno quelli inspiratori consentendo così l'espirazione. Cessate le afferenze provenienti dai recettori di stiramento polmonari i neuroni espiratori torneranno a essere silenti e i neuroni inspiratori torneranno a essere attivi.

I meccanismi nervosi che presiedono al controllo dell'attività del sistema cardiocircolatorio sono rappresentati nella fig. 39. Dall'esame di essa si può osservare come il centro che presiede all'attività del sistema cardiocircolatorio, il centro vasomotore, sia localizzato in corrispondenza della formazione reticolare del bulbo, al confine tra il ponte ed il bulbo. Al centro vasomotore provengono afferenze dai barocettori del seno carotideo e dall'arco dell'aorta attraverso i nervi vago e glossofaringeo. In rapporto alle informazioni ricevute, il centro vasomotore, in presenza di elevati livelli pressori, tramite le vie nervose intranevrassiali discendenti descritte a col. 922, inibirà l'attività dei centri ortosimpatici spinali, determinando, così, una riduzione del tono vasocostrittore esercitato dal simpatico, e, conseguen-

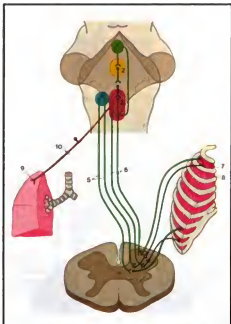



Fig. 38. Controllo nervoso della respirazione (le fibre *in verde* hanno significato facilitatorio; le fibre *in nero* hanno significato inibitorio; le fibre *in marrone* sono afferenti); 1) centro pneumotassico; 2) centro apneustico; 3) centro inspiratorio; 4) centro espiratorio; 5) fibre motrici per i muscoli inspiratori; 6) fibre motrici per i muscoli espiratori; 7) muscoli inspiratori (muscoli intercostali esterni e diaframma); 8) muscoli espiratori (muscoli intercostali interni e retto dell'addome); 9) recettori di stiramento polmonari; 10) nervo vago. (*Da Cavallotti e Amenta*).

Digitized by Google

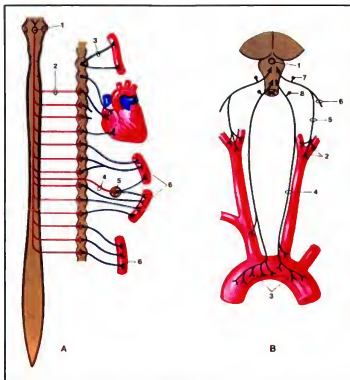



Fig. 39. L'innervazione dei vasi sanguigni e del cuore (*in rosso* sono indicate le fibre ortosimpatiche pregangliari; *in blu* sono indicate le fibre ortosimpatiche postgangliari; *in nero* le fibre afferenti provenienti dai barocettori). *A*: 1) centro vasomotore; 2) fibre pregangliari ortosimpatiche; 3) fibre postgangliari ortosimpatiche; 4) nervo splancnico; 5) ganglio celiaco; 6) vasi sanguigni. *B*: 1) centro vasomotore; 2) barocettori del seno carotideo; 3) barocettori dell'arco dell'aorta; 4) nervo vago; 5) nervo di Hering; 6) nervo glossofaringeo; 7) ganglio sensitivo del glossofaringeo; 8) ganglio sensitivo del vago. (*Da Cavallotti e Amenta*).

tamente, si verrà a determinare una vasodilatazione passiva e una diminuzione dei livelli pressori.

Come già precedentemente sottolineato, sempre maggiori evidenze sperimentali tendono a localizzare il centro vasomotore in corrispondenza del nucleo del tratto solitario. Le efferenze originatesi da tale nucleo sono noradrenergiche e il significato funzionale di esse è inibire l'attività continua dei neuroni ortosimpatici del midollo spinale. Una lesione, peraltro non infrequente, di tale via inibitrice è la causa di numerose forme di ipertensione.

Centri integrativi vegetativi mesencefalici

I centri integrativi vegetativi mesencefalici sono probabilmente localizzati nella sostanza grigia centrale che circonda l'acquedotto di Silvio; le loro funzioni non sono ancora state completamente chiarite, all'infuori dell'integrazione del riflesso pupillare alla luce (fig. 40).

Il ramo afferente del riflesso pupillare alla luce è costituito dalle fibre che si originano nello strato delle cellule gangliari della retina; esse vengono differenziate, secondo il loro decorso, in due vie del ramo afferente: una principale e una accessoria.

La via principale comprende fibre, le quali, dopo aver incrociato nel chiasma ottico le fibre nasali, decorrono nel tratto ottico, immediatamente presso il margine dorsolaterale di esso, ma a poco a poco si spostano verso il margine mediale e terminano in corrispondenza delle cellule giganti del 5° e 6° strato del corpo genicolato laterale. I neuriti che si originano da queste cellule attraversano il braccio congiuntivo del collicolo superiore e la regione pretettale, si incrociano in parte attraverso la commessura inferiore, poi si piegano in senso basale intorno al grigio centrale; si uniscono quindi al fascicolo longitudinale mediale, che abbandonano però ben presto per terminare infine nel centro pupillare.

La via accessoria perviene al nucleo basale del tratto ottico per la radice ottica mesencefalica del fascicolo ottico e da questo quindi al centro pupillare.

L'esistenza di un centro integrativo (centro pupillare), dal quale gli impulsi delle fibre simpatiche e parasimpatiche che prendono parte alla regolazione della pupilla vengono trasmessi a cellule poste nei più vari segmenti del S.N.C., è dimostrata anche dal fatto che variazioni riflesse dell'ampiezza pupillare hanno luogo per eccitamenti non solo ottici, ma anche tattili, dolorosi, acustici, emotivi e per eccitamenti che si originano nel nucleo subtalamico di Luys.

L'esatta localizzazione del centro pupillare non è ancora del tutto conosciuta, ma essa è da ricercarsi nel nucleo di Edinger-Westphal, annesso al nucleo del nervo oculomotore comune.

Il centro pupillare è collegato con le cellule originarie del ramo efferente dell'arco di conduzione, per mezzo di un sistema di fibre non ancora ben conosciuto.

Il ramo efferente è formato dalle fibre parasimpatiche che si originano dal territorio a piccole cellule del nucleo del nervo oculomotore e dalle fibre simpatiche che si originano da cellule situate nel primo segmento toracico del midollo spinale: centro ciliospinale (di Budge). Non sembra ancora ben chiarito se la trasmissione degli impulsi al centro ciliospinale, per le vie discendenti nel tronco cerebrale, ancora non ben note, avvenga dal centro pupillare oppure dalla sostanza grigia centrale.

Digitized by Google

Le fibre pregangliari che si originano dal centro ciliospinale lasciano il midollo per le radici anteriori e raggiungono, attraverso i rami comunicanti, il tronco del simpatico, nel quale esse risalgono, senza interrompersi, fino al ganglio cervicale superiore; in questo ganglio ha luogo il passaggio alle fibre postgangliari, le quali decorrono nel plesso carotideo interno e quindi nel plesso cavernoso e lasciano il plesso subito prima del distacco dell'arteria carotide interna dal seno cavernoso, per formare la radice simpatica del ganglio ciliare.

Centri integrativi vegetativi diencefalici

I centri integrativi del diencefalo sono localizzati nel territorio che forma le pareti laterali e il pavimento del III ventricolo (*tuber cinereum*); questo territorio è caratterizzato dalla povertà in fibre mieliniche.

Questa porzione del diencefalo corrisponde all'ipotalamo della nomenclatura fisiologica, mentre la nomenclatura anatomica comprende, sotto la designazione di *ipotalamo*, tutta la parte del diencefalo situata sotto il talamo, venendo, sotto una tale denominazione, a comprendere territori cerebrali del tutto diversi, sia strutturalmente che funzionalmente: è ovviamente importante ricordare tale uso diverso della stessa denominazione da parte degli anatomici e dei fisiologi.

L'ipotalamo (v. anche sotto, col. 945) rappresenta il vero e proprio cervello della vita vegetativa. A livello ipotalamico non soltanto si provvede alla regolazione delle principali attività neurovegetative e al controllo degli altri centri (specie reticolari e midollari) del s.n.v. In tale area di particolare complessità vengono anche secreti

corp
late
igemelli
iperiori
tra
ari
leo
fibre
nerv
musc
sfintere della pupilla
A
della pupilla
B

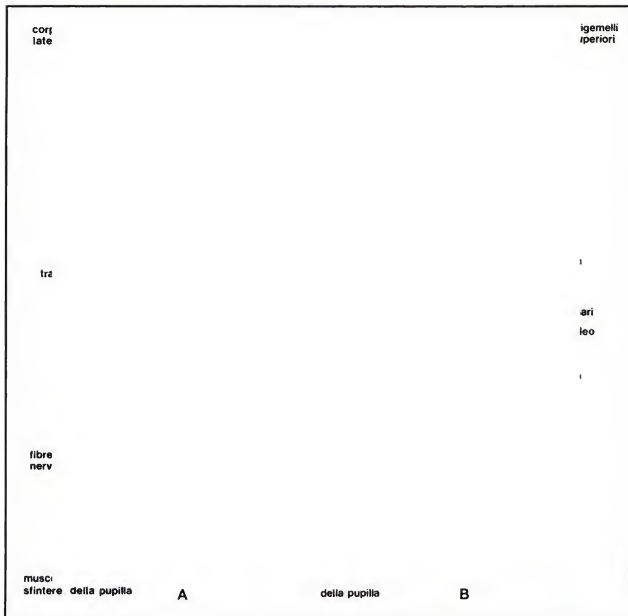



Fig. 40. Il riflesso alla luce (fotomoderatore). Il significato funzionale di tale riflesso è quello di far sì che la pupilla si restringa se l'occhio è direttamente illuminato, e si allarghi in mancanza di luce. *A*) Innervazione del muscolo sfintere della pupilla (circuito nervoso responsabile della costrizione pupillare). *B*) Innervazione del muscolo dilatatore della pupilla (circuito nervoso responsabile della dilatazione pupillare). (*Da Cavallotti e Amenta*).

ormoni polipeptidici in grado di provvedere al controllo di tutte le principali attività dell'ipofisi, e, conseguentemente, di numerose ghiandole endocrine.

Per una trattazione dettagliata dell'ipofisi e dell'ipotalamo v. IPOFISI (VIII, 331); IPOTALAMO (VIII, 450).

Centri integrativi vegetativi corticali

Le sensazioni viscerali hanno nella corteccia cerebrale soltanto una rappresentazione incompleta; a prescindere dalle sensazioni connesse all'emissione delle feci e dell'urina, tutte le sensazioni viscerali, e specialmente gli stati dolorifici che si instaurano nei visceri, non sono di regola esattamente localizzate: nelle affezioni degli organi addominali e nei processi intracranici sono presenti solo dolori generici; soltanto quando i processi dolorosi interessano le pareti delle cavità corporee (peritoneo parietale, pleura parietale, meningi) o le pareti di alcuni vasi, le sensazioni dolorose pervengono, attraverso eccitamenti trasmessi dalle vie somatiche, alla soglia della coscienza e si possono esattamente localizzare.

Accanto ai dolori viscerali propriamente detti, gli eccitamenti che si originano in un organo ammalato possono manifestarsi, in condizioni particolari, sotto forma di dolori vivaci in determinati distretti cutanei (zone di Head), i quali non corrispondono agli organi colpiti, ma spesso sono situati a notevole distanza da essi (dolore riferito).

Non è ancora stata data una risposta anche alla questione se, analogamente a quanto avviene per le sensazioni tattili e termiche, anche le sensazioni dolorifiche che si originano nella cute e negli organi interni possiedano vie di proiezione proprie dal talamo alla corteccia e corrispondentemente, quindi, anche campi di proiezione nella corteccia cerebrale (v. DOLORE).

L'esistenza di centri integrativi corticali è da lungo tempo messa in dubbio o addirittura contestata; pur tuttavia sono nozioni di dominio comune l'influenza di eccitamenti psichici su manifestazioni puramente viscerali, quali l'attività cardiaca, il ritmo respiratorio, il riempimento dei vasi sanguigni del volto (rossore e pallore), la secrezione del sudore, fenomeni intestinali, etc., come pure la possibilità di un controllo o di una repressione volontaria di reazioni vegetative condizionate da fattori emotivi e il controllo volontario della minzione e della defecazione. Alcuni individui sono notoriamente in grado di influenzare con la volontà alcuni fenomeni spiccatamente vegetativi, quali il restringimento delle pupille, la contrazione dei muscoli erettori dei peli o la frequenza dei battiti cardiaci.

È stato, al proposito, dimostrato che la porzione del lobo frontale posta anteriormente al campo corticale motorio presenta una suddivisione funzionale ed è in rapporto, da un lato con manifestazioni emotive e con elevate funzioni psichiche, dall'altro con attività integrative vegetative.

I punti eccitabili vegetativi (*foci*) possono venir suddivisi in due gruppi, secondo il risultato della loro stimolazione: l'uno è in rapporto con l'effettuarsi di processi motori della sfera somatica, mentre l'altro provoca di preferenza tipiche reazioni viscerali.

1) I punti di eccitazione (*foci*) del primo gruppo sono localizzati in una zona a forma di striscia tra l'area premotoria e la corteccia orbitofrontale; essi presentano una topografia analoga ai *foci* della motilità somatica, ma sono molto meno nettamente delimitati e sono sicuramente collegati a questi.

La rappresentazione corticale per la dinamica vasale, sudorale e pilare nelle estremità è, ad es., situata nelle stesse aree occupate dalla rappresentazione della motilità somatica delle estremità; così anche la rappresentazione corticale della salivazione trovasi nella stessa area della motilità buccale e del volto; i *foci* per la lacrimazione e la dilatazione pupillare si trovano nel campo oculare frontale (centro frontale dello sguardo; area 8), mentre un *focus* per il restringimento pupillare è repertabile nel campo oculare parietale (area 19).

L'attività motoria della muscolatura scheletrica, che viene messa in moto nel campo motorio corticale, è connessa con variazioni della irrorazione sanguigna e con altre reazioni viscerali. La stimolazione dell'area 6 determina oltre a tachicardia e aumento della pressione arteriosa, anche una vasocostrizione nel territorio dello splancnico e nella cute, in modo che il sangue circolante viene mobilizzato dai visceri addominali e dalla cute e fatto affluire in maggior copia ai muscoli scheletrici, al cuore e ai polmoni; poiché questo effetto ha luogo anche se i muscoli sono paralizzati col curaro, se ne può dedurre che, come in molti altri casi analoghi, lo stesso stimolo che mette in moto l'attività dei muscoli scheletrici provoca anche reazioni viscerali.

La *bivalenza funzionale* di questi campi motori non ha la sua base, sicuramente, in differenziazioni strutturali nell'ambito di un dato campo, ma appare come una funzione dello stimolo determinante: nello stesso *focus* stimoli di breve durata, ma di alta frequenza, provocano reazioni motorie somatiche, mentre stimoli di più lunga durata e minor frequenza provocano reazioni motorie vegetative.

Per quanto riguarda le vie efferenti che si originano da questi campi vegetativi corticali poco ancora si conosce; non si può neanche dire se esse decorrano nel sistema corticospinale o nel

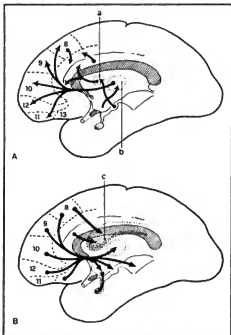
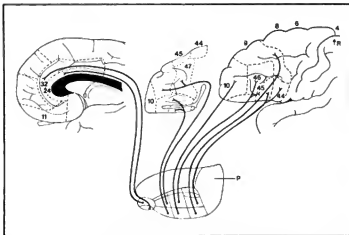



Fig. 41. Rappresentazione schematica delle più importanti connessioni della corteccia orbitofrontale. Visione mediale dell'emisfero destro. *A*) Vie afferenti alla corteccia. *B*) Vie efferenti. Designazione numerica delle aree corticali secondo Brodmann e secondo Brodmann e Walker per la superficie orbitaria. a) Nucleo rostrale del talamo; b) nucleo dorsomediale del talamo; c) nucleo caudato. (*Da Le Gros Clark*).

Digitized by Google

Fig. 42. Schema delle vie nervose che collegano il talamo alla corteccia orbitofrontale. Aree numerate secondo Brodmann. Area 11 modificata secondo Ngow Yang. P) *Pulvinar*; R) scissura di Rolando. (*Secondo Hassler*).

sistema extrapiramidale, oppure formino sistemi propri, che hanno probabilmente le loro stazioni intermedie nel talamo o nell'ipotalamo.

2) I punti di eccitazione del secondo gruppo si ripartiscono sui campi della corteccia orbitofrontale e del giro del ciogolo (porzione anteriore). Tutti questi campi stanno in collegamento con il talamo mediante duplici vie di proiezione (figg. 41 e 42) e, secondo i criteri anatomici, si presentano come campi di proiezione e non come campi di associazione; dato che essi, inoltre, stanno in stretto collegamento con l'ipotalamo (nel senso del loro campo di azione fisiologico), sia direttamente, sia indirettamente per l'interposizione dei corrispondenti nuclei talamici, essi possono essere considerati addirittura come campi di proiezione corticali del sistema vegetativo.

La corteccia orbitofrontale può essere considerata come l'area di proiezione del nucleo mediale dorsale del talamo (v. CERVELLO). Questo nucleo del talamo rappresenta una delle più importanti stazioni intermedie tra l'ipotalamo e la corteccia cerebrale; la porzione laterale di esso è in rapporto alla regolazione delle funzioni del tubo digerente e del sistema urogenitale, e alla integrazione di reazioni somatiche e vegetative, mentre, la porzione orbitale è connessa con la regolazione e l'integrazione di funzioni vasomotorie e respiratorie.

La porzione anteriore del giro del cingolo è in connessione con il gruppo nucleare anteriore del talamo, il quale riceve dal canto suo le correnti di eccitamenti che provengono dai corpi mammillari e decorrono nel fascio mammillotalamico; i corpi mammillari ricevono, a loro volta, eccitamenti provenienti da piani inferiori del s.n.v. ed eccitamenti provenienti dall'ippocampo; sebbene il significato funzionale dei corpi mammillari non sia ancora chiarito nei suoi particolari, essi possono essere considerati, con grande verosimiglianza, come stazioni di collegamento per l'integrazione corticale di funzioni viscerali e di sensazioni di diversa natura.

L'odore di cibi gustosi può provocare un aumento della secrezione salivare, mentre odori sgradevoli possono provocare movimenti antiperistaltici dello stomaco, fino al vomito.

La porzione anteriore del giro del cingolo controlla una serie di funzioni vegetative (pressione arteriosa [fig. 43], attività cardiaca, respirazione, gioco pupillare ed erezione dei peli); la sua area 24 è nel tempo stesso la più potente area inibitoria. È un campo, vale a dire, la cui stimolazione ha per conseguenza la diminuzione dell'attività motoria ed elettrica di altri distretti corticali. Con ogni probabilità i campi del giro del cingolo ed i giri orbitali, così come altri distretti corticali, sono in stretto rapporto con l'espressione corporea di processi emotivi (v. LIMBICO SISTEMA).

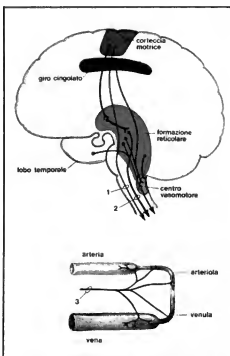



Fig. 43. Aree corticali e nervi che influenzano l'attività vasomotrice: 1) *in rosso* fibre vasocostrittrici; 2) *in verde* fibre vasodilatatrici; 3) *in nero* fibre ortosimpatiche postgangliari, distribuite ai vasi sanguigni (controllo periferico). (*Da Cavallotti e Amenta*).

Oltre alle connessioni fornite tramite il territorio nucleare mediale del talamo, vi sono, con ogni probabilità, anche connessioni dirette tra la corteccia orbitofrontale e l'ipotalamo, specialmente tra i campi dei giri orbitali e il nucleo paraventricolare da un lato, l'area periventricolare (ipotalamica) inferiore e i corpi mammillari dall'altro, come anche tra i campi frontali e il nucleo sopraottico.

L'importanza della corteccia cerebrale nella sfera della vita vegetativa va molto al di là delle funzioni che sopra abbiamo schematicamente esposte. Il rapido sviluppo conseguito dalla psicochirurgia ha messo in luce una serie di osservazioni che hanno pressappoco il valore di dimostrazioni sperimentali.

Il vasto materiale raccolto dalla psicochirurgia con gli interventi sul lobo frontale (leucotomia, lobotomia, talamotomia, etc.) ha dimostrato anche per l'uomo l'esistenza di una rappresentazione corticale di funzioni vegetative nel lobo frontale e ha richiamato in particolar modo l'attenzione sullo stretto collegamento tra la sfera vegetativa e i processi psichici e spirituali.

L'interruzione delle vie dirette da e al lobo frontale porta di conseguenza la liberazione, dal punto di vista funzionale, delle funzioni vegetative dal controllo corticale. Vi è pertanto da aspettarsi che accanto alla diminuzione dell'attività emozionale e intellettuale e a una più o meno pronunciata modificazione della vita emotiva e della personalità, si manifestino anche variazioni nelle funzioni vegetative; esse interessano la pressione arteriosa, la motilità vasale, il metabolismo, come pure possono presentarsi lesioni trofiche della cute e incontinenza di urina.

Ma più di tutto è documentata l'importanza decisiva della corteccia cerebrale nel concatenamento di fenomeni vegetativi e psichici nelle manifestazioni dolorose.

Bibliografia

Abraham A., *Acta Biol. Hung.*, 1952, **2**, 311.
Ahlman H., Enerback L., *Cell Tissue Res.*, 1974, **153**, 419.
Amenta F., Sancesario G., Ferrante F., *Neurosci. Lett.*, 1980, **16**, 171.
Amenta F., Ferrante F., Cavallotti C., *Cardiovasc. Res.*, 1981 a, **15**, 171.
Amenta F., Cavallotti C. *et al.*, *Histochem. J.*, 1981 b, **13**, 419.
Amenta F. *et al.*, *Acta Histochem.*, 1981 c, **67**, 125.
Amprino R., *C. R. Assoc. Anat.*, 1938, **33**, 3.
Baumgarten H. G., Holstein A. F., Owman Ch., *Z. Zellforsch.*, 1970, **106**, 376.
Bell C., *Experientia*, 1974, **30**, 257.
Bennett M. R., *Autonomic Neuromuscular Transmission*, 1972, Cambridge Univ. Press.
Bernard C., *Oeuvres*, V, 1858, Baillière, Paris.
Biber B., Fara J., Lundgren O., *Acta Physiol. Scand.*, 1973, **87**, 277.
Blaschko H. F. K., Smith A. D., *Philos. Trans. R. Soc. Lond. (Biol.)*, 1971, **261**, 273.
Burnstock G., *Pharmacol. Rev.*, 1972, **24**, 509.
Cajal S. R., *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertebrés*, **II**, 1911, Maloine, Paris.
Cameron I., Smith R. E., *J. Cell Biol.*, 1964, **23**, 89.
Cavallotti C., Amenta F., *Vie e centri nervosi*, 1982, USES, Firenze.
Chiba T., Yamauchi A., *Z. Zellforsch.*, 1970, **108**, 324.
Corrodi H., Jonsson G., *J. Histochem. Cytochem.*, 1967, **15**, 65.
Costa M., Furness J. B., *Z. Zellforsch.*, 1971, **120**, 364.
Costa M., Furness J. B., Gabella G., *Histochemie*, 1971, **25**, 103.
Coupland R. E., *J. Anat.*, 1965, **99**, 231.
Dahlström A., Fuxe K., *Experientia*, 1965, **21**, 409.
Dale H. H., Feldberg W., *J. Physiol. (Lond.)*, 1934, **82**, 121.
Dixon J. S., *Anat. Rec.*, 1966, **156**, 239.
Dogiel A. S., *Anat. Anz.*, 1896, **11**, 679.
Ebbeson S. O. E., *J. Morphol.*, 1968, **124**, 117.
Eccles R. M., *J. Physiol. (Lond.)*, 1955, **130**, 572.
Ehinger B., Falck B., Sporrong B., *Bibl. Anat.*, 1966, **8**, 35.
Eränkö O., *Pharmacol. Rev.*, 1966, **18**, 353.
Erici I., Folkow B., Uvnas B., *Acta Physiol. Scand.*, 1952, **25**, 1.
Falck B., *Acta Physiol. Scand.*, 1962, Suppl. 56.
Fillenz M., *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)*, 1970, **174**, 459.
Furness J. B., *Eur. J. Pharmacol.*, 1969, **6**, 349.
Furness J. B., *Z. Zellforsch.*, 1971, **113**, 67.
Fuxe K., Nilson B. Y., *Experientia*, 1965, **21**, 641.
Gabella G., *Structure of the Autonomic Nervous System*, 1976, Chapmann, London.
Giacobini E., *Acta Physiol. Scand.*, 1959, Suppl. 45.
Hand A. R., *Anat. Rec.*, 1972, **173**, 31.
Hökfelt T., *Z. Zellforsch.*, 1968, **91**, 1.
Honma S., *Jpn. J. Physiol.*, 1970, **20**, 186.
Jacobowitz D., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1965, **149**, 358.
Jacobowitz D., *Fed. Proc.*, 1970, **29**, 1929.
Koelle G. B., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1951, **103**, 153.
Kudo S., *Arch. Histol. Jpn.*, 1971, **32**, 455.
Larsell O., *J. Comp. Neurol.*, 1921, **33**, 105.
Mitchell A. G. E., *Anatomy of the Autonomic Nervous System*, 1953, Livingstone, London.
Nobin A. *et al.*, *Cell Tissue Res.*, 1978, **195**, 371.
Olivieri-Sangiacomo C., *Z. Zellforsch.*, 1969, **95**, 290.
Olson L., Malmfors T., *Acta Physiol. Scand.*, 1970, Suppl. 348.
Owman Ch., Sjöberg N. O., *Z. Zellforsch.*, 1966, **74**, 182.
Owman Ch., Sjöstrand N. O., *Z. Zellforsch.*, 1965, **66**, 300.
Paintal A. S., *Physiol. Rev.*, 1973, **53**, 159.
Rosengren E., Sjöberg N. O., *Am. J. Anat.*, 1967, **121**, 271.
Silva D. G., *Anat. Rec.*, 1967, **158**, 21.
Silva D. G., Ross G., Osborne L. W., *Am. J. Physiol.*, 1971, **220**, 347.
Sjöberg, N. O., *Acta Physiol. Scand.*, 1967, Suppl. 305.
Sotelo C., *Exp. Brain Res.*, 1968, **6**, 294.
Tafuri W. L., *Acta Anat.*, 1957, **31**, 522.
Tardito E., Bairati A., *Trattato di tecnica chirurgica*, XIV/2, 1980, UTET, Torino.
Thomas P. K., *J. Anat.*, 1963, **97**, 35.
Volle R. L., *Pharmacol. Rev.*, 1966, **18**, 199.
Warwick R., Williams P. L. eds., *Gray's Anatomy*, 1973, 35 ed., Longman, London (ediz. italiana: *Anatomia del Gray*, 1, 1978; 2, 1980; Zanichelli, Bologna).

MAX CLARA, CARLO CAVALLOTTI E FRANCESCO AMENTA

FISIOLOGIA

SOMMARIO

Digitized by Google

INTRODUZIONE

Il s.n.v., o della vita viscerale, è quella parte del sistema nervoso che controlla le funzioni viscerali necessarie al mantenimento dell'equilibrio funzionale tra i vari organi e apparati corporei e senza il quale la vita stessa sarebbe impossibile.

Si deve a Bichat (1800) la prima chiara distinzione tra *vita organica* intesa come «...successione di assimilazione e di escrezione, in cui l'uomo trasforma continuamente nella propria sostanza le molecole dei corpi esterni ed espelle queste molecole quando gli sono divenute estranee...», e *vita animale* centrata sulla «...percezione di ciò che lo circonda, animata da motivazioni discontinue e variabili, protesa all'interazione con l'ambiente circostante». Successivamente, a opera di C. Bernard (1852), fu scoperta l'azione vasocostrittrice del simpatico nel quadro di esperimenti da cui scaturì l'idea di un sistema coordinato di funzioni d'organo, destinato a mantenere costante la composizione del «mezzo interno». Col progredire delle conoscenze sulla anatomia e fisiologia delle varie componenti del s.n.v. si crearono le basi, a opera di Cannon (1929), della concezione moderna delle funzioni vegetative volte al mantenimento dell'«omeostasi» (v.), come pure fu stabilito sperimentalmente il ruolo del s.n.v. quale mediatore delle manifestazioni affettive del comportamento animale. (Per lo sviluppo storico delle conoscenze sul s.n.v. cfr. Pick, 1970).

Nel tracciare un quadro della fisiologia delle funzioni vegetative bisogna considerare che il sistema nervoso regola anche la secrezione della maggior parte delle ghiandole endocrine. Quindi processi nervosi e processi chimici agiscono di concerto per mantenere l'omeostasi corporea. L'aspetto ibrido neuro-umorale è una delle principali caratteristiche del s.n.v. che lo distinguono dal sistema nervoso somatico.

Nelle sue linee generali il s.n.v. è organizzato in modo simile al sistema nervoso somatico. Anche qui dobbiamo considerare un insieme di *vie afferenti* che portano informazioni dalla periferia viscerale, su cui viene esercitato il controllo, a strutture nervose localizzate nel midollo spinale, nel tronco dell'encefalo e nel diencefalo. In queste sedi vengono generati altri segnali che tornano alla periferia mediante un sistema efferente formato da una componente nervosa e una umorale. La prima presenta caratteristiche simili alle efferenze motorie somatiche ed è distinta, in base alle diverse proprietà morfologiche e funzionali, in due sezioni: il *sistema efferente* del *simpatico* e del *parasimpatico* che formano il *sistema nervoso autonomo* propriamente detto. A questo riguardo si ricorda però che dalla maggioranza degli AA. *s.n.v. e sistema nervoso autonomo sono considerati sinonimi.* Mediante l'uscita nervosa il controllo viscerale viene effettuato in maniera discreta, distrettuale, spesso articolato in un dualismo funzionale di eccitazione e di inibizione. La componente umorale nasce dall'*ipotalamo* (v.), il principale centro diencefalico di controllo del s.n.v., in cui gruppi particolari di neuroni producono, anziché impulsi elettrici, sostanze chimiche che agiscono direttamente come ormoni oppure promuovono la secrezione ormonale da parte di altre ghiandole endocrine. Gli ormoni agiscono sui vari organi bersaglio influenzandone il metabolismo o la motilità in maniera globale, talvolta generalizzata a più organi o sistemi. Al di sopra dei centri di integrazione vegetativa tronco- e diencefalici esiste un insieme di strutture telencefaliche che da vari AA. sono considerate il vero *cervello viscerale* del sistema. Il gruppo più importante comprende strutture corticali e

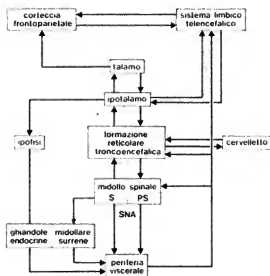



Fig. 44. Schema a blocchi della organizzazione del s.n.v. SNA) Sistema nervoso autonomo; S) sistema simpatico; PS) sistema parasimpatico. Per ulteriori spiegazioni v. testo.

sottocorticali che formano il *sistema limbico*, a cui giungono in modo aspecifico tutte le afferenze provenienti dalla periferia viscerale e dove si svolge il più alto livello di integrazione sensitivo-motoria del s.n.v. Attraverso vie corticifughe il sistema limbico può controllare i centri ipotalamici da cui dipendono il sistema nervoso autonomo e le ghiandole endocrine. Inoltre, mediante connessioni intracorticali, è possibile uno scambio reciproco di informazione tra il sistema limbico e le aree corticali responsabili delle funzioni nervose superiori, per cui particolari stati funzionali di organi viscerali possono modificare il comportamento e lo stato affettivo di un individuo e viceversa (v. LIMBICO SISTEMA).

La fig. 44 mostra in maniera schematica l'organizzazione del s.n.v. Le varie componenti descritte sono indicate nei vari blocchi. Il verso delle frecce indica principalmente una relazione funzionale più che l'esistenza di connessioni anatomiche specifiche.

Nei capitoli seguenti verrà trattata la fisiologia delle varie componenti dello schema tenendo presente che alcune parti sono già contenute in altre voci di quest'opera a cui si rimanderà di volta in volta. Nella trattazione verrà rispettato l'ordine seguito dagli impulsi nervosi che, originatisi dalla stimolazione di un viscere, si dirigono al S.N.C. dove evocano una risposta neurovegetativa che torna alla periferia mediante le efferenze nervose autonome e l'attivazione del sistema endocrino.

AFFERENZE VISCERALI AL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

L'esistenza di una sensibilità proveniente dai vari organi interni e dai vasi sanguigni è stata per molto tempo messa in dubbio, e le sensazioni coscienti, per lo più dolorifiche, provenienti da un viscere venivano attribuite a stimolazione delle fibre nervose somatiche provenienti dalle sierose e dai legamenti.

Questa erronea concezione era sostenuta, oltre che dalla carenza di dati anatomici, anche dalla sorprendente constatazione della relativa insensibilità di un viscere a

manipolazioni chirurgiche in assenza di anestesia. Gli organi interni sono invece dotati di numerosi recettori che rispondono a stimoli adeguati, anche se non sempre tali stimoli sono gli stessi capaci di evocare una sensazione cosciente nel sistema somestesico. (Per una trattazione esauriente della fisiologia delle afferenze viscerali cfr. l'eccellente monografia di Newman, 1974).

Recettori viscerali

I recettori distribuiti negli organi interni e nella parete dei vasi sanguigni sono di varia natura e rispondono a stimoli diversi per cui possono essere raggruppati nelle seguenti categorie. *a*) *Recettori meccanici*: sono costituiti da corpuscoli di Pacini disseminati nel mesentere e nella parete di certi visceri, e da recettori di tensione disposti in serie alle fibre muscolari lisce dell'utero, dello stomaco, della vescica e del colon, come pure nelle pareti del seno carotideo, degli atri e dei grossi vasi arteriosi. *b*) *Recettori termici*: sono stati descritti, nelle grandi vene e nella parete addominale, recettori per il caldo e il freddo la cui stimolazione causa risposte riflesse a carico del respiro e del circolo. *c*) *Recettori chimici*: sono presenti nei glomi carotideo e aortico, e sulla superficie del tronco dell'encefalo; inoltre, recettori sensibili al pH e ad altri stimoli chimici si trovano nella parete dello stomaco e in tutto l'intestino. *d*) *Recettori dolorifici*: sono costituiti da terminazioni nervose libere amieliniche distribuite nella muscolatura liscia e nella mucosa di molti organi cavi. Sono attivati da intense stimolazioni di varia natura come: distensioni eccessive, variazioni estreme di pH, contrazioni vigorose della muscolatura liscia di un viscere.

Caratteristiche fisiologiche e distribuzione delle fibre afferenti della sensibilità viscerale

Gli impulsi provenienti dai vari recettori viscerali raggiungono il S.N.C. e decorrono principalmente nei nervi vago e glossofaringeo, nei nervi splancnici e nei nervi pelvici. Le *afferenze vagali* comprendono fibre del gruppo C, di piccolo diametro, con velocità di conduzione inferiore a 2 m/sec, provenienti dai visceri toracici e addominali. Esse raggiungono il nucleo dorsale del vago nel bulbo e costituiscono la branca afferente di importanti riflessi vegetativi inerenti al circolo, al respiro e alla funzione gastrointestinale, di cui parleremo in seguito. Le *afferenze splancniche* sono composte da fibre dei gruppi Aβ, Aδ e C, con velocità di conduzione, rispettivamente, di 70 m/sec, 20 m/sec e 2 m/sec. Esse decorrono attraverso i gangli del simpatico senza fare sinapsi e raggiungono i gangli spinali dal III segmento toracico al I-II lombare. Queste fibre ricevono impulsi dai recettori degli organi toracici e addominali. I recettori distribuiti negli *organi pelvici* inviano impulsi attraverso fibre afferenti che decorrono nella componente simpatica e parasimpatica sacrale del sistema nervoso autonomo. Le fibre simpatiche sono del tipo Aδ e innervano i recettori del colon e della vescica: attraverso i plessi celiaco, mesenterici e ipogastrico, esse raggiungono i gangli delle radici dorsali degli ultimi segmenti toracici e dei primi lombari del midollo spinale. La componente parasimpatica innerva il retto e la vescica; le fibre sono di tipo C, a bassissima velocità di conduzione, e raggiungono i gangli radicolari del II-III segmento del midollo sacrale dopo essere passate attraverso il ganglio ipogastrico.

Mediante il sistema di fibre afferenti viscerali giungono alle principali stazioni del s.n.v. informazioni concernenti lo stato funzionale di tutti gli organi, come pure informazioni da recettori specializzati nel segnalare variazioni di alcuni parametri importanti per il mantenimento dell'omeostasi corporea quali: la pressione arteriosa, il pH e la pressione parziale di O_2 e CO_2 del sangue. Analogamente a quanto avviene nel sistema nervoso somatico, una parte delle afferenze può evocare risposte riflesse a livello spinale o del tronco dell'encefalo per produrre aggiustamenti rapidi, talvolta locali, delle costanti funzionali vegetative. Una parte, invece, prosegue verso livelli più elevati e media le manifestazioni coscienti della sensibilità viscerale, come: la fame, il dolore viscerale, il senso di distensione e di disagio associati ad anomalie funzionali di un organo interno.

Attività riflesse viscerali del midollo spinale

Nell'animale spinalizzato è possibile evocare riflessi vascolari in seguito a stimolazione di un organo interno. La risposta consiste in un aumento della pressione arteriosa per vasocostrizione periferica, operata dal simpatico, a cui si aggiungono gli effetti della scarica di adrenalina dalla midollare del surrene. Nell'animale intatto l'aumento pressorio è molto più modesto perché l'effetto è tamponato dai meccanismi sopraspinali di controllo riflesso della pressione arteriosa a partenza dai barocettori carotidei e aortici, descritti nel paragrafo seguente. L'organizzazione centrale dei riflessi viscerali spinali differisce da quella dei riflessi somatici, sia per la maggior latenza della risposta, dovuta a una ricca rete interneuronale, sia per l'interessamento di diversi segmenti midollari e la diffusione bilaterale degli effetti. Un'altra differenza consiste nella notevole resistenza all'ipossia, per cui la scarica efferente indotta dalla stimolazione dei nervi splancnici persiste per alcuni minuti dopo che i riflessi spinali di origine cutanea sono cessati. Un dato interessante emerso dagli studi di Evans e McPherson (1960) riguarda l'interazione tra riflessi viscerali e riflessi somatici nel midollo spinale. È stata dimostrata una facilitazione dei riflessi somatici evocati a livello lombosacrale a opera di stimoli condizionanti applicati ai nervi pelvici. Ulteriori indagini hanno suggerito che l'azione facilitante potrebbe essere mediata da un aumento di scarica dei γ-motoneuroni prodotta dalle afferenze viscerali. Questi dati offrono una spiegazione fisiologica delle reazioni motorie riflesse della muscolatura addominale e degli arti in presenza di processi infiammatori o irritativi di organi addominali e pelvici, come pure spiegano la caratteristica risposta flessoria dei muscoli addominali e degli arti inferiori in seguito a distensione della vescica o del retto in pazienti con sezione del midollo spinale.

Un altro aspetto dell'attività riflessa viscerale spinale riguarda il controllo della funzione vescicale. Lo svuotamento automatico della vescica e del retto si ripristina dopo 10-20 giorni dalla sezione del midollo spinale. Gli impulsi afferenti evocati dalla distensione del viscere raggiungono il midollo sacrale e provocano il riflesso di minzione mediante la contrazione del muscolo detrusore e il rilasciamento dello sfintere vescicale (v. anche: MINZIONE). De Groat e Lalley (1972) hanno dimostrato nell'animale intatto che la stimolazione a bassa frequenza delle afferenze vescicali induce un aumento della scarica delle fibre efferenti del simpatico lombare. Se la frequenza di stimolazione aumenta, la scarica simpatica è notevolmente ridotta o abolita. Nell'animale con sezione spinale la componente inibitoria scompare, e ciò è spiegato con l'esistenza di due popolazioni di neuroni simpatici che controllano la vescica, di cui una viene eccitata dalle afferenze viscerali e l'altra inibita da una via riflessa lunga che interessa centri sopraspinali. Evidentemente il lungo intervallo di tempo necessario per ottenere lo

Digitized by Google

svuotamento automatico della vescica in pazienti con sezione midollare è imputabile ai processi di riorganizzazione dei circuiti spinali lombosacrali privati delle connessioni, prevalentemente inibitorie, con le vie lunghe a decorso sopraspinale.

Appare evidente, da quanto esposto, che il midollo spinale da solo può esercitare un certo controllo delle funzioni neurovegetative mediante una serie di riflessi che operano una ridistribuzione del sangue circolante nel distretto splancnico, assicurano lo svuotamento di visceri cavi e provocano una serie di «riflessi di protezione» nei muscoli addominali e degli arti allo scopo di diminuire la pressione intraddominale.

Attività riflesse viscerali del tronco dell'encefalo

Data la sua posizione di raccordo tra midollo spinale e cervello, nel tronco dell'encefalo decorrono tutti i sistemi di fibre ascendenti e discendenti che riguardano le funzioni viscerali e somatiche. Inoltre, nel tronco dell'encefalo, oltre ai nuclei motori della maggior parte dei nervi cranici, si trovano i neuroni della *formazione reticolare*. Questa struttura, distribuita nel bulbo, ponte e mesencefalo, riceve numerose afferenze dai grandi sistemi afferenti somatici e viscerali, dall'apparato vestibolare, dal cervelletto, dalla corteccia sensitivo-motoria e dal diencefalo. Uno degli aspetti funzionali della formazione reticolare consiste nell'assicurare, mediante l'integrazione delle varie afferenze, la necessaria «stabilità» a varie funzioni neurali (Nauta, 1972). Nella sfera somatica questa proprietà si estrinseca nel controllo reticolare della postura che assicura «stabilità» nello spazio all'organismo. Il corrispettivo nella sfera viscerale è rappresentato dalla sua partecipazione a varie componenti riflesse del controllo neurovegetativo volte a mantenere l'omeostasi o «stabilità» del mezzo interno. Dal punto di vista anatomico è possibile distinguere nella formazione reticolare gruppi di neuroni con funzioni squisitamente viscerali che possono considerarsi i centri integratori dei riflessi che regolano la funzione cardiocircolatoria, respiratoria e digerente.

Centri reticolari per il controllo riflesso delle funzioni cardiovascolari

Il *centro cardioinibitore* è costituito da neuroni reticolari bulbari, i quali, attraverso i nervi vaghi, provocano un rallentamento della frequenza e una diminuzione della forza di contrazione del cuore. La loro attività è tonica come risulta dall'aumento stabile della frequenza cardiaca dopo sezione dei vaghi (tono vagale). Il centro riceve afferenze da recettori disseminati nel sistema cardiovascolare che segnalano variazioni di pressione e di volume negli atri e nei grossi vasi.

Il *centro cardioacceleratore*, anch'esso situato nella formazione reticolare bulbare, produce un aumento della frequenza e della forza di contrazione del cuore attraverso vie reticolospinali che attivano i neuroni pregangliari simpatici del midollo toracico. Le afferenze viscerali che attivano il centro cardioacceleratore sono incerte; si pensa provengano da recettori di volume distribuiti nel letto vascolare venoso, negli atri e nelle vene polmonari.

Il *centro vasomotore* occupa il pavimento del IV ventricolo e dà origine a effetti vasocostrittori esercitati mediante i nervi simpatici. I neuroni del centro vasomotore hanno un'attività basale elevata, che determina uno stato di contrazione tonica delle arteriole (tono vasomotore), a cui si deve il mantenimento dei normali valori di pressione arteriosa. Modificazioni riflesse della resistenza vascolare sono dovute ad afferenze inibitorie provenienti dai *barocettori carotidei e aortici* sensibili alla distensione della parete arteriosa. Gli impulsi raggiungono il centro vasomotore, rispettivamente attraverso i nervi glossofaringeo e vago. La loro azione inibitoria sui neuroni vasomotori è stata dimostrata anche mediante registrazioni intracellulari ed è presente già a valori di pressione normali. Ogni variazione della pressione arteriosa sistemica, agendo sui barocettori, produce una variazione riflessa della scarica dei neuroni simpatici che porta a variazioni di pressione opposte. Mediante esperimenti di stimolazione elettrica sono stati individuati nella formazione reticolare bulbare neuroni con effetti *vasodilatatori* in grado di produrre diminuzione della pressione e aumento del flusso ematico nel distretto muscolare, splancnico e cutaneo. Questi neuroni sono attivati da afferenze provenienti dalla periferia cutanea e viscerale. È stata inoltre dimostrata una sensibilità specifica di questi centri all'aumento della temperatura del sangue circolante nel distretto cerebrale (Newman e Wölstencroft, 1960). La risposta alle variazioni di temperatura è specifica di queste aree reticolari, è presente dopo sezione dei nervi vaghi e del seno carotideo e non dipende da influenze ipotalamiche in quanto è mantenuta anche nell'animale decerebrato.

Centri reticolari per il controllo riflesso della funzione respiratoria

Un insieme di neuroni distribuiti in 4 nuclei a livello bulbare e pontino è responsabile dell'organizzazione ritmica del respiro.

I neuroni del *centro inspiratorio* si trovano nella formazione reticolare mediale; attraverso vie reticolospinali mandano impulsi ai motoneuroni del nervo frenico e dei nervi intercostali. La loro scarica è sincrona con la fase inspiratoria della ventilazione. Essi sono particolarmente sensibili all'aumento della P_{CO_2} e alla diminuzione del pH del sangue, mentre sono meno sensibili alla diminuzione della P_{O_2} ematica. Il *centro espiratorio* è formato da neuroni posti nella parte dorsolaterale della formazione reticolare caudale del bulbo. La scarica è sincrona con la fase espiratoria ed esistono connessioni inibitorie reciproche tra i due centri. Il *centro pneumotassico* si trova nella regione dorsolaterale del ponte ed è connesso con i due centri respiratori bulbari. Rostralmente riceve afferenze dall'ipotalamo in grado di modificare la frequenza e l'ampiezza del respiro in caso di aumentata necessità ventilatoria, come durante l'esercizio fisico o lo stress. Il *centro apneustico* è situato nella parte caudale del ponte ed è connesso con la componente inspiratoria dei centri bulbari. Esso riceve afferenze vagali provenienti dai meccanocettori bronchiali e alveolari sensibili alla distensione del polmone durante l'inspirazione. Il meccanismo della ritmicità del respiro si sostiene sull'alterna entrata in funzione dei centri inspiratorio ed espiratorio, dove operano circuiti neuronali oscillanti che si inibiscono reciprocamente. Sovrapposto al meccanismo ritmico intrinseco, peraltro insufficiente a produrre un respiro normale, esiste il contributo dei centri apneustico e pneumotassico. Se le afferenze vagali al centro apneustico sono abolite prevale la fase inspiratoria (respiro apneustico), ma il respiro resta ritmico perché il centro pneumotassico esercita un'inibizione sufficiente sui meccanismi inspiratori. Se le connessioni con il centro pneumotassico sono interrotte da una sezione mediopontina e i vaghi sono sezionati il respiro ritmico è abolito. Oltre alle afferenze vagali che mediano il riflesso di Hering e Breuer, attivato

dai meccanocettori broncopolmonari, convergono sui neuroni respiratori altre afferenze viscerali a partenza dai chemocettori dei glomi carotideo e aortico. Essi rispondono alla diminuzione della P_{O_2} nel sangue con un aumento di scarica nelle fibre afferenti del vago e del glossofaringeo. L'azione dei chemocettori seno-aortici è estremamente importante nel mantenimento dell'omeostasi respiratoria, in quanto questo è l'unico meccanismo in grado di produrre un aumento riflesso della ventilazione in condizioni di ipossia.

In conclusione: il controllo riflesso del respiro offre un esempio di organizzazione riflessa viscerosomatica in cui i contributi delle afferenze viscerali provenienti dai meccanocettori broncopolmonari e dai chemocettori centrali e periferici, concorrono, pur con una efficacia specifica diversa, nel produrre una risposta integrata a livello dei centri respiratori reticolari. V. anche: RESPIRATORIO APPARATO.

Centri reticolari per il controllo riflesso della funzione digerente

I riflessi del *vomito* e della *salivazione* hanno il loro centro nel tronco dell'encefalo. Il primo, che ha significato di riflesso protettivo, mostra una duplice organizzazione: un centro del vomito è situato nella formazione reticolare laterale ed è attivato da afferenze provenienti dallo stomaco, dal duodeno e da altri visceri addominali. Gli stimoli emetici provengono dai nocicettori presenti nella mucosa o nella muscolatura dei visceri. Su questi neuroni, che rappresentano il vero centro motore del riflesso, convergono impulsi provenienti dalla corteccia, in grado di produrre vomito per motivi psicologici, e dall'apparato vestibolare, la cui stimolazione iterativa produce la sindrome cinetosica di cui il vomito è uno dei sintomi principali (v. CHINETOSI). Wang e Borison (1952) hanno dimostrato l'esistenza di un secondo centro del vomito situato nell'area postrema del pavimento del IV ventricolo. Esso è formato da neuroni di grandi dimensioni, sensibili a stimoli chimici specifici (solfato di rame, apomorfina, digitale, etc.); gli impulsi convergono, tramite interneuroni, sul centro riflesso del vomito, attivandolo. Questo centro è responsabile del vomito in caso di intossicazioni da sostanze chimiche o tossine batteriche che, di per sé, non hanno azione irritante sulla mucosa gastrica.

I centri della *salivazione* sono dislocati nella sostanza reticolare troncoencefalica, in vicinanza del nucleo del facciale. Essi comprendono un nucleo *salivatorio superiore* che promuove la secrezione della ghiandola sottolinguale e sottomandibolare tramite le fibre parasimpatiche del facciale; e un nucleo *salivatorio inferiore* che controlla la secrezione della parotide tramite le fibre parasimpatiche del glossofaringeo. Le afferenze viscerali dalle papille gustative e dalla mucosa orofaringea giungono ai nuclei salivatori tramite fibre del glossofaringeo e del trigemino. Sugli stessi neuroni convergono anche afferenze di origine corticale, responsabili della salivazione in presenza di cibi graditi. Un particolare interessante dell'organizzazione dei centri salivatori, emerso da ricerche di elettrofisiologia, è che parte dei neuroni salivatori sono posti nelle stesse aree reticolari occupate da neuroni che scatenano il riflesso del vomito. Ciò spiega come gli stimoli emetogeni producano, di solito, oltre alla nausea, anche intensa salivazione.

Attività riflesse viscerali del mesencefalo: il riflesso pupillare

Il diametro pupillare è mantenuto dall'attività tonica parasimpatica del nucleo di Edinger-Westphal, la componente parvicellulare del nucleo del nervo oculomotore comune. Se l'intensità di luce che cade sulla retina aumenta, la scarica parasimpatica diretta al muscolo circolare dell'iride aumenta provocando un restringimento ulteriore della pupilla. La dilatazione della pupilla è un fenomeno attivo, dovuto, oltre che a un'inibizione del tono parasimpatico, alle afferenze simpatiche ascendenti dal centro ciliospinale del midollo toracico, le quali si portano alle fibre radiate dell'iride eccitandole. Tuttavia afferenze diverse da quelle retiniche hanno un ruolo importante nel controllo del diametro pupillare. È noto da tempo come la stimolazione, anche farmacologica, del simpatico, o un forte stato emotivo o di stress, producano dilatazione pupillare. La stessa risposta si ottiene in seguito alla stimolazione delle afferenze dolorifiche del gruppo Aδ e C provenienti dalla periferia somatica e viscerale. Questa risposta è dovuta a un'azione inibitoria delle afferenze dolorifiche sui neuroni parasimpatici dell'oculomotore e solo in parte è mediata da un'azione diretta del simpatico sulle fibre muscolari radiate dell'iride. Ciò è dimostrato dalla persistenza dell'effetto dilatante dopo sezione del simpatico cervicale e dalla sua abolizione dopo sezione dei nervi oculomotori. Recentemente si è visto che gli stessi neuroni parasimpatici pupillocostrittori attivati dalla luce sono inibiti dalla stimolazione elettrica dell'ipotalamo; l'azione sembra diretta, in quanto persiste dopo ablazione del simpatico cervicale (Sillito e Zbrozyna, 1970). Effetti analoghi sul riflesso pupillare sono provocati dalla stimolazione della corteccia limbica.

In conclusione: il comportamento del riflesso pupillare indica che il mesencefalo, grazie all'estesa convergenza su una stessa stazione del sistema autonomo di afferenze provenienti dalla periferia somatica e viscerale, dall'ipotalamo e dalle aree corticali del sistema limbico, svolge probabilmente una importante funzione integrativa nelle reazioni di emergenza e di difesa, di cui la dilatazione pupillare è uno dei segni più costanti.

V. sopra, coll. 927-930; v. anche: PUPILLA E PUPILLARI RIFLESSI.

Afferenze viscerali al talamo e alla corteccia cerebrale

I sistemi afferenti viscerali talamocorticali sono organizzati in maniera simile ai sistemi afferenti somatici. Con l'uso dei potenziali evocati è stato possibile distinguere 2 gruppi di fibre viscerali a terminazione talamocorticale. Un primo gruppo, ad alta velocità di conduzione, è formato da fibre Aβ provenienti dal territorio splancnico. Esse decorrono assieme alle fibre somatiche del sistema lemniscale e terminano nel complesso nucleare ventrobasale del talamo controlaterale; invece le fibre afferenti di origine vagale raggiungono il nucleo talamico posteromediale. Un secondo gruppo di fibre di provenienza splancnica, a bassa velocità di conduzione, decorre nel cordone anterolaterale del midollo e termina nella parte mediale dei nuclei talamici posteriori dei due lati. Nel talamo le afferenze viscerali splancniche si distribuiscono in modo somatotopico nell'area dove le rappresentazioni del braccio e della gamba si sovrappongono. Le afferenze vagali terminano nella stessa area talamica che riceve impulsi trigeminali. Per quanto esistano neuroni che ricevono esclusivamente afferenze viscerali, la maggior parte dei neuroni talamici che rispondono alla stimolazione dei nervi splancnici mostrano convergenza con stimoli di origine somatica (Patton e Amassian, 1951). L'interazione tra afferenze viscerali e afferenze cutanee è di natura inibitoria e ha un preciso significato fisiopatologico nella riduzione della sensibilità viscerale, specie dolorifica, a opera delle afferenze cutanee a più bassa soglia. Queste producono, mediante reti interneuronali, una diminu-

Digitized by Google

zione di lunga durata dell'eccitabilità dei neuroni talamici, rendendoli in tal modo refrattari alla trasmissione degli impulsi provenienti dalle afferenze viscerali dolorifiche a soglia elevata.

Nella *corteccia cerebrale* le afferenze viscerali provenienti dal talamo terminano in due aree distinte situate nell'area sensitiva primaria e secondaria. Anche i neuroni corticali mostrano convergenza di impulsi cutanei e viscerali con fenomeni inibitori che limitano l'afflusso indiscriminato e massivo alla corteccia dei segnali provenienti dalla periferia viscerale. Dal punto di vista percettivo, sembra che gli impulsi viscerali non abbiano, in condizioni normali, un ruolo primario nella sensibilità viscerale cosciente ma siano piuttosto utilizzati per controllare i meccanismi riflessi che mantengono l'omeostasi. Tuttavia, quando le afferenze viscerali sono attivate in forma massiva i loro effetti si risentono su tutto il sistema nervoso provocando una serie di reazioni motorie e comportamentali imponente.

Un'altra zona dove terminano numerose afferenze viscerali è la *corteccia orbitaria*, che viene compresa nel sistema limbico ed è quindi in grado di trasmettere all'ipotalamo il suo contributo al controllo di varie funzioni neurovegetative. Contrariamente a quanto avviene nel talamo e nella corteccia sensitiva le afferenze alla corteccia orbitaria si distribuiscono bilateralmente e in maniera diffusa, senza organizzazione somatotopica, convergendo ampiamente con afferenze di origine cutanea (Korn, 1969). La stimolazione elettrica di quest'area provoca effetti su vari distretti viscerali. In particolare, si osserva un'inibizione della motilità e un aumento della secrezione gastrica, un aumento della pressione arteriosa dovuto a vasocostrizione periferica e un'inibizione del respiro con arresto in fase espiratoria. Questi dati indicano che la corteccia orbitaria è interessata al controllo sopramesencefalico delle funzioni viscerali. Afferenze vagali, splancniche e somatiche convergono sui neuroni corticali e ne attivano i processi di integrazione multisensoriale che stanno alla base della coordinazione viscerosomatica.

COMPONENTE EFFERENTE DEL SISTEMA NEUROVEGETATIVO

Ipotalamo

L'ipotalamo è il principale centro da cui originano le vie efferenti del s.n.v. Per evitare ripetizioni con quanto già esaurientemente descritto (v. IPOTALAMO), verranno riassunti gli aspetti principali della fisiologia di questa struttura.

L'ipotalamo contiene diversi gruppi di neuroni con notevoli differenze anatomiche e funzionali. Semplificando alquanto, lo possiamo dividere in 4 regioni principali. L'*ipotalamo anteriore* contiene i nuclei sopraottico e paraventricolare da cui origina il peduncolo ipotalamo-ipofisario che veicola gran parte del controllo umorale ipotalamico al sistema endocrino. La *parte posteriore* comprende i corpi mammillari, il nucleo arcuato e altri raggruppamenti neuronali confinanti con la sostanza perforata posteriore. La *porzione laterale* o *tuberale* comprende i nuclei tuberali e diversi sistemi di fibre dirette verso il tronco dell'encefalo. Infine la *porzione mediale* che contiene i gruppi nucleari ventromediali e dorsomediali. Considerando la sua importanza come centro premotore principale delle efferenze neuroendocrine vegetative, è sorprendente constatare che all'ipotalamo non giungono direttamente, con la sola eccezione delle fibre olfattorie, afferenze sensoriali viscerali. Non sono state infatti descritte fibre provenienti dalla periferia viscerale che terminino direttamente nell'ipotalamo da livelli situati al di sotto del mesencefalo. Le afferenze viscerali all'ipotalamo provengono dalla regione paramediana del mesencefalo comprendente la sostanza grigia periacqueduttale e altre strutture le cui fibre si riuniscono a formare i peduncoli mammillari e il fascicolo longitudinale dorsale di Schütz. Molto incerta è l'esistenza di afferenze dirette all'ipotalamo provenienti da strutture pontobulbari. Come si è notato in precedenza, l'insieme delle strutture mediali del mesencefalo è interessato alla trasmissione e all'integrazione degli impulsi viscerali provenienti dal bulbo, ponte e midollo spinale. Questa zona, definita anche *area limbica mesencefalica* (Nauta, 1969), rappresenta, quindi, non solo un centro integrativo, ma anche la stazione principale di smistamento delle afferenze viscerali all'ipotalamo. Anche il controllo efferente ipotalamico non raggiunge direttamente i neuroni pregangliari del sistema nervoso autonomo. Secondo i dati attualmente disponibili, esistono infatti 2 sistemi discendenti ad origine ipotalamica: uno interessa una vasta regione del tegmento mesencefalico, l'altro discende all'interno della sostanza grigia centrale. Essi raggiungono la formazione reticolare articolandosi in numerose stazioni sinaptiche distribuite nel ponte e nel bulbo. Da queste sedi le connessioni con i neuroni pregangliari del sistema autonomo si attuano mediante interneuroni la cui funzione è stata già discussa a proposito dei riflessi viscerali spinali. Estese connessioni esistono tra l'ipotalamo e le aree corticali e sottocorticali che formano il sistema lim-

Fig. 45. Le principali funzioni ipotalamiche distribuite nelle quattro regioni in cui viene schematicamente suddiviso l'ipotalamo.

Digitized by Google

bico. Tali connessioni sono per lo più reciproche e interessano gran parte dei nuclei ipotalamici.

Passeremo ora brevemente in rassegna alcune delle azioni ipotalamiche principali suddividendole per regioni (fig. 45). La regione ipotalamica *anteriore* controlla principalmente le funzioni parasimpatiche e la dispersione del calore nel processo di termoregolazione. Gli effetti mediati dal parasimpatico, e riproducibili con la stimolazione elettrica dei vari gruppi di neuroni anteriori, comprendono la contrazione della vescica, un rallentamento della frequenza cardiaca e un aumento della peristalsi intestinale. Essi si accompagnano a un'inibizione del tono simpatico con vasodilatazione periferica. La stimolazione elettrica o l'applicazione stereotassica di sostanze iperosmotiche nel nucleo sopraottico stimola particolari neuroni osmosensibili che inducono secrezione di adiuretina. Questo ormone provoca riassorbimento di acqua dal nefrone distale e vasocostrizione periferica. La stimolazione elettrica del nucleo paraventricolare provoca la liberazione di ossitocina che agisce sulla muscolatura dell'utero gravido e sulle cellule muscolari del capezzolo. La stimolazione a bassa frequenza di una zona dell'ipotalamo anteriore produce, inoltre, sincronizzazione dell'EEG e induce il sonno.

I neuroni dei *nuclei mediali* controllano il bilancio energetico e l'assunzione di cibo e di acqua, provocando, se stimolati, una diminuzione dell'appetito e una riduzione dei depositi di grasso. La distruzione di quest'area provoca il venir meno del senso di sazietà con esagerata introduzione di cibo e obesità marcata. Sempre da questa regione vengono secreti i fattori di rilasciamento umorali che pervengono all'ipofisi anteriore, dove controllano l'increzione di ormoni specifici.

La regione *laterale* ha influenza sulle manifestazioni emotive collegate con le reazioni di difesa e di aggressione. Nell'animale la stimolazione di questa zona provoca gli effetti caratteristici della stimolazione del sistema simpatico; essi rientrano nelle manifestazioni di rabbia e costituiscono un tipico comportamento integrato, comprendendo: dilatazione della pupilla, piloerezione, iperpnea e aumento della pressione arteriosa. Un aspetto particolare del controllo esercitato dall'ipotalamo laterale sul circolo periferico in situazioni di emergenza consiste nell'attivazione dei neuroni postgangliari simpatici colinergici ad azione vasodilatatoria. Durante l'esercizio fisico o in situazioni di stress, l'attivazione di questi centri ipotalamici, su cui proiettano anche fibre provenienti dalla corteccia motoria, provoca un aumento del flusso ematico nella muscolatura scheletrica degli arti per far fronte alle aumentate esigenze metaboliche. In questa regione si trovano, inoltre, neuroni sensibili alla glicemia, che all'abbassarsi del glicoso ematico, scatenano il senso di fame e le reazioni comportamentali volte all'assunzione di cibo. Lesioni di quest'area provocano anoressia e una progressiva perdita di peso.

Nei nuclei ipotalamici *posteriori* si trovano i neuroni che attivano le efferenze del simpatico. Attraverso i centri bulbari che controllano la funzione cardiovascolare si produce un aumento della frequenza e della gittata cardiaca e una vasocostrizione generalizzata con aumento della pressione arteriosa. Questa zona promuove, inoltre, tutte le reazioni tendenti a conservare la temperatura corporea. L'effetto è mediato dal venir meno dell'inibizione esercitata dai centri ipotalamici anteriori al calar della temperatura, con conseguente aumento del tono simpatico e manifestazioni satelliti nella sfera somatica, come il tremore. In alcuni animali il freddo provoca un aumento di scarica nelle fibre simpatiche dirette alle cellule del tessuto adiposo bruno con liberazione di acidi grassi, usati come metaboliti calorigeni. Esistono, inoltre, connessioni tra i centri ipotalamici posteriori e la sostanza reticolare attivante, per cui queste aree nervose sembrano interessate anche al mantenimento dello stato di veglia.

Fig. 46. Rappresentazione schematica dell'ipotalamo come anello centrale del circuito limbico-telencefalo-mesencefalico e come principale centro di controllo del sistema endocrino, della cui attività è informato attraverso i collegamenti per via umorale con il sangue e il liquor.

Le modalità con cui l'ipotalamo controlla il sistema endocrino esulano dagli scopi di questa rassegna (v. IPOTALAMO). Basterà qui ricordare che i neuroni ipotalamici hanno a disposizione due meccanismi per influenzare la secrezione ormonale. Il primo è costituito dai segnali nervosi che si portano alla midollare del surrene attraverso le fibre pregangliari del simpatico determinando la liberazione di catecolamine nel circolo sistemico; il secondo è di natura umorale e si manifesta con la produzione diretta di ormoni da parte dei neuroni secretori dell'ipotalamo anteriore, oppure mediante la produzione di *fattori di rilasciamento* che agiscono promuovendo o inibendo la secrezione di ormoni nell'ipofisi anteriore a cui giungono tramite i vasi del sistema portale ipotalamo-ipofisario.

In conclusione: la ricapitolazione sommaria delle funzioni ipotalamiche, mostra come questa struttura diencefalica, non solo controlla reazioni biologiche basilari necessarie al mantenimento dell'omeostasi, ma è coinvolta nell'organizzazione di manifestazioni comportamentali complesse in cui le risposte viscerali e quelle somatiche si amalgamano in modo inscindibile. A questo proposito, se si considerano i cospicui rapporti anatomofunzionali reciproci esistenti tra l'ipotalamo e il *sistema limbico corticale* da un lato, e il *sistema limbico mesencefalico* dall'altro, può giustificarsi la moderna concezione dell'ipotalamo come anello centrale di un più vasto *circuito neurale limbico-telencefalo-mesencefalico*, preposto alle manifestazioni affettive oltre che alle funzioni omeostatiche dell'organismo (fig. 46).

Sistema nervoso autonomo

La denominazione di *sistema nervoso autonomo* per indicare le *efferenze neurali dirette ai visceri* fu coniata da Langley nel 1898 a seguito della scoperta che la nicotina, applicata sui gangli, era in grado di bloccare la trasmissione di impulsi lungo le fibre dirette ai visceri. Sfruttando questa proprietà per riconoscere le fibre motrici viscerali da quelle somatiche, Langley distinse le fibre pregangliari da quelle postgangliari e suddivise il sistema nervoso autonomo in una componente toracolombare e in una craniosacrale. Egli propose per quest'ultima il termine «parasimpatico» per distinguerla dalla prima, che comprendeva i nervi «simpatici», così chiamati da Winslow un secolo avanti.

In generale le efferenze nervose viscerali e quelle somatiche sono separate tra loro fin dall'origine, anche se le fibre, dirigendosi alla periferia, spesso decorrono insieme nei tronchi nervosi. La caratteristica principale delle vie efferenti viscerali consiste nella loro organizzazione in almeno due neuroni separati da una sinapsi situata all'interno del *ganglio viscerale*. Si può quindi distinguere un *neurone pregangliare* situato nel S.N.C. e un *neurone postgangliare* che direttamente prende contatto con un viscere o una ghiandola e che appartiene al sistema nervoso periferico. Lo schema generale dell'organizzazione del sistema nervoso autonomo (cioè delle efferenze dirette ai visceri), contrapposta a quella del sistema nervoso somatico, è mostrata in fig. 47.

In base alla diversa organizzazione anatomica e funzionale si possono distinguere, nell'ambito del sistema nervoso autonomo, 2 sezioni: il sistema *simpatico* e il sistema *parasimpatico*.

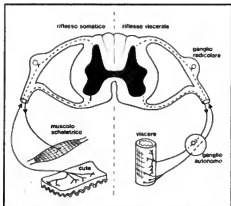
Prima di descrivere separatamente le rispettive funzioni è opportuno accennare alla fisiologia speciale dei gangli del sistema nervoso autonomo.

Organizzazione morfofunzionale dei gangli del sistema nervoso autonomo

I gangli del sistema nervoso autonomo sono formati da aggregati di neuroni circondati da cellule gliali e da connettivo. Essi derivano da cellule provenienti dal tubo neurale, per lo più migrate attraverso le radici ventrali del futuro midollo spinale e solo in parte provenienti dall'abbozzo dei gangli spinali. La crescita e la differenziazione dei neuroni dei gangli autonomi è molto in ritardo rispetto a quella dei neuroni del S.N.C. Divisioni mitotiche sono presenti anche in stadi tardivi dell'ontogenesi. Un aspetto particolare dello sviluppo, e della differenziazione, dei neuroni ganglionari del simpatico è che esso può essere influenzato, nell'animale neonato e nell'adulto, da alcune proteine specifiche a cui è stato dato il nome di *fattori di crescita nervosa* (*Nerve Growth Factor*, NGF, v. sotto) (Levi-Montalcini, 1964). Queste sostanze sono prodotte dalle cellule di sarcoma del topo e si possono estrarre anche dalla ghiandola salivare del topolino e dalle ghiandole del veleno di serpente. L'iniezione del NGF nel topo neonato produce uno straordinario aumento delle dimensioni dei gangli simpatici, mentre non si osservano variazioni dei gangli parasimpatici, o di quelli spinali, o di altre popolazioni di neuroni del S.N.C. Se viene somministrato prima della cessazione dell'attività mitotica, il NGF aumenta sia il numero che le dimensioni dei neuroni. Soltanto un aumento di dimensioni si osserva se il NGF è somministrato nell'animale adulto. Una delle azioni specifiche del NGF è quella di promuovere la formazione degli organi di deposito delle catecolamine (v. sotto): in tal modo aumenta enormemente la quantità di catecolamine presente nei neuroni simpatici (Levi-Montalcini e Angeletti, 1968). La somministrazione di un antisiero per il NGF produce gli effetti opposti, consistenti nella degenerazione del 90% dei neuroni del ganglio. I gangli diminuiscono di volume e di peso, le vescicole di mediatore spariscono e la trasmissione sinaptica si arresta. Anche le fibre pregangliari sono coinvolte nel fenomeno degenerativo, come indica la diminuzione dell'attività colinesterasica. Tuttavia non è certo se ciò sia dovuto a un effetto diretto del siero anti-NGF o alla degenerazione dei neuroni gangliari. Questo effetto è noto come *immunosimpaticectomia* ed è irreversibile. Paradossalmente, data la comune origine embriologica, non si ha alcun effetto sulle cellule cromaffini della midollare del surrene, né sui neuroni dei piccoli gangli periferici del simpatico che innervano gli organi genitali.

Fig. 47. Rappresentazione schematica delle principali differenze nella organizzazione di un riflesso somatico e di un riflesso viscerale.

All'interno del ganglio le fibre pregangliari colinergiche fanno sinapsi con i neuroni e gli interneuroni gangliari. Di solito il numero delle fibre pregangliari è molto minore dei neuroni che esse innervano. Si calcola che nel ganglio cervicale superiore dell'uomo ci sia 1 milione di neuroni innervati da ca. 10.000 fibre pregangliari. L'estesa divergenza e convergenza sinaptica esistente nei gangli del sistema nervoso autonomo rappresenta un notevole fattore di sicurezza per la propagazione degli impulsi nervosi. I neuroni ganglionari sono diversi nelle due sezioni del sistema nervoso autonomo. A parte il diverso mediatore chimico, i neuroni dei gangli parasimpatici sono di solito di piccole dimensioni e ad assone molto breve, spesso con decorso intramurale nell'organo innervato. Grazie alla metodica introdotta da Falck e Hillarp (1962), che sfrutta la fluorescenza delle catecolamine dopo trattamento con formaldeide, sono stati distinti 2 tipi di neuroni ganglionari simpatici (Owman e Sjöstrand, 1965). I neuroni ganglionari *lunghi* che si trovano nei gangli para- e prevertebrali, dai quali originano fibre postgangliari lunghe che si dirigono alla muscolatura liscia e alle ghiandole degli organi effettori (fig. 48), e i neuroni gangliari *corti*, contenuti nei gangli periferici, situati vicino agli organi pelvici del tratto urogenitale. Le fibre postgangliari corte che da essi si originano formano una fitta arborizzazione di terminali noradrenergici nei vasi deferenti, prostata, uretra, e si distribuiscono a parte del canale genitale femminile e al trigono della vescica urinaria.

I gangli simpatici contengono, inoltre, un numero variabile di piccole cellule intensamente fluorescenti (*Small Intensely Fluorescent, SIF-cells*). Esse sono di solito localizzate vicino ai capillari del ganglio e, o non presentano assone, o ne hanno uno molto breve; presentano, comunque, dei contatti sinaptici afferenti con le fibre pregangliari ed efferenti con i neuroni del ganglio. Nel citoplasma sono presenti grandi vescicole contenenti noradrenalina e dopamina. Come i neuroni gangliari corti esse sono resistenti al siero anti-NGF e non presentano svuotamento delle vescicole dopo trattamento con reser-

Digitized by Google

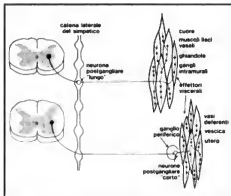



Fig. 48. I due tipi principali di neuroni postgangliari presenti nel sistema simpatico. Accanto all'effettore (schematicamente rappresentato come tessuto muscolare liscio) sono elencati i principali distretti innervati dai neuroni postgangliari « lunghi » e « corti » (*Da Livett, 1973, modificata e ridisegnata*).

pina. Si pensa che rappresentino un tipo cellulare intermedio tra i neuroni gangliari corti e le cellule cromaffini della midollare del surrene. Esse svolgono il ruolo di interneuroni e più avanti verrà discussa la loro azione modulante sulla trasmissione sinaptica nel ganglio.

Un'organizzazione particolare presenta il complesso di gangli contenuto nella parete del tubo digerente a formare il cosiddetto *sistema intramurale.* Esso è formato da due plessi principali, il sottomucoso di Meissner e il mienterico di Auerbach, collegati tra loro da fascicoli di fibre nervose. La motilità ritmica dell'intestino permane anche dopo denervazione totale; ciò è dovuto all'attività dei neuroni del sistema intramurale, il quale, più degli altri gangli del sistema nervoso autonomo, funge da centro integratore indipendente dal S.N.C., dove vengono programmati i vari tipi di movimenti che assicurano il funzionamento riflesso del tubo digerente.

Fig. 49. Schema dell'organizzazione del sistema intramurale e del controllo esercitato dalle due sezioni del sistema nervoso autonomo sui neuroni dei plessi intramurali. Per ulteriori spiegazioni v. testo.

Registrando l'attività di singoli neuroni del plesso mienterico nell'intestino isolato (Wood, 1975), si è visto che esistono cellule con attività spontanea che provocano contrazioni ritmiche della muscolatura liscia circolare, seguite da periodi di inibizione indotti dalla scarica di neuroni inibitori contenuti nel plesso. I neuroni inibitori sono attivati dai meccanocettori intestinali, stimolati, a loro volta, dalla progressione del contenuto intestinale. Ciò determina il propagarsi dell'azione inibitoria, e quindi del rilasciamento della muscolatura circolare, secondo la direzione seguita dal contenuto intestinale. Si ritiene che il mediatore chimico dei neuroni inibitori sia adenosintrifosfato (Burnstock, 1972); si tratterebbe, cioè, di neuroni «purinergici». Un altro gruppo di neuroni del plesso mienterico eccita la muscolatura liscia longitudinale dell'intestino, la quale mostra contrazioni ritmiche quando la muscolatura circolare è rilasciata, e viceversa. L'eccitazione nel sistema intramurale è mediata dall'acetilcolina, anche se da alcuni AA. è postulata un'azione della serotonina (Bülbring *et al.*, 1970). L'attività intrinseca del sistema intramurale dell'intestino è modulata dall'azione antagonista del simpatico e del parasimpatico (fig. 49). In generale, i gangli del simpatico sono all'esterno del tubo digerente (extramurali). Quelli del parasimpatico possono essere extra- o intramurali, nei punti nodali dei plessi mienterico e sottomucoso. Gran parte delle azioni vagali vengono quindi esercitate sull'intestino indirettamente, attraverso i neuroni colinergici eccitatori del plesso intramurale. L'azione simpatica, che si pensava diretta sulla muscolatura liscia, sembra invece esercitata, con la possibile eccezione degli sfinteri, attraverso un'inibizione presinaptica dei terminali vagali colinergici all'interno dei plessi. In conclusione: la motilità intestinale di base è assicurata dall'attività coordinata dei neuroni del sistema intramurale su cui le fibre colinergiche vagali esercitano un'eccitazione tonica. L'inibizione proviene dalle fibre noradrenergiche simpatiche che inibiscono presinapticamente la liberazione di acetilcolina dai terminali nervosi parasimpatici.

Sistema simpatico

Organizzazione generale

Nelle corna laterali del midollo toracico e dei primi segmenti lombari si trovano i motoneuroni pregangliari del simpatico. I loro assoni, mielinizzati, con velocità di conduzione di $1 \div 20$ m/sec, si portano alla catena di gangli paravertebrali dove fanno sinapsi con il secondo neurone (neurone gangliare). Le fibre postgangliari, scarsamente mielinizzate, si portano agli organi bersaglio decorrendo per un lungo tratto con i nervi spinali misti. Si calcola che ca. il 10% delle fibre che compongono i nervi spinali misti sia costituito da fibre postgangliari simpatiche. Alternativamente, le fibre pregangliari attraversano i gangli paravertebrali senza interrompersi e raggiungono gangli simpatici più periferici dove fanno sinapsi con i neuroni «corti» postgangliari. Fanno eccezione a questo tipo di organizzazione le fibre simpatiche dirette alla midollare del surrene. Esse raggiungono il bersaglio senza interrompersi, poiché le cellule della midollare rappresentano

Digitized by Google

veri e propri neuroni postgangliari migrati in periferia, i quali, come vedremo più avanti, hanno mutato la loro funzione da elementi nervosi in elementi secretori.

Azioni del simpatico sugli organi effettori
Gli organi bersaglio dell'azione simpatica sono rappresentati dal miocardio e dalle fibre muscolari lisce dei vasi sanguigni, del tubo gastroenterico, dei bronchi, del tratto urogenitale e della muscolatura dilatatrice della pupilla. Il simpatico, oltre alla secrezione interna della midollare del surrene, controlla anche la secrezione delle ghiandole esocrine salivari, lacrimali, sudoripare e del tubo digerente. Fibre simpatiche si dirigono, inoltre, alle cellule adipose, agli epatociti e, probabilmente, anche alle cellule dei tubuli renali. Gli effetti della stimolazione del simpatico sono elencati nella tab. VII. In generale si possono distinguere *effetti localizzati* a un organo o sistema ed *effetti generalizzati* a tutta la sfera viscerale. Le azioni locali della stimolazione simpatica possono essere riassunte come segue. A carico dell'*occhio* si ha dilatazione della pupilla (midriasi) e retrazione delle palpebre. Nel *distretto toracico* gli effetti simpatici consistono nell'aumento della frequenza e della forza di contrazione del cuore, cui si associa una dilatazione delle coronarie. Nel circolo polmonare si ha vasocostrizione, mentre la muscolatura circolare dei bronchi viene rilasciata. Nel *distretto addominale* la muscolatura liscia è inibita, con rallentamento della peristalsi intestinale, mentre aumenta il tono dello sfintere interno rettale.

Nel *distretto pelvico* si ha rilasciamento della parete vescicale e costrizione dello sfintere. Nell'uomo, la stimolazione del simpatico produce contrazione del dotto deferente, delle vescicole seminali e della prostata, controllando in tal modo il meccanismo della eiaculazione. Nel *circolo periferico* il simpatico induce costrizione dei vasi splancnici e cutanei con innalzamento notevole della pressione arteriosa. L'effetto è opposto sui grossi vasi muscolari degli arti, innervati da fibre simpatiche colinergiche, che inducono vasodilatazione attiva e aumento del flusso ematico durante l'esercizio fisico. Nella *cute* le fibre colinergiche dirette alle ghiandole sudoripare producono un aumento della sudorazione. Le ghiandole sudoripare apocrine ascellari e perianali sono invece attivate dalle catecolamine circolanti, in particolare dall'adrenalina surrenalica, per cui anch'esse sono controllate, se pur indirettamente, dal simpatico. Un altro effetto simpatico, molto vistoso negli animali con pelliccia, consiste nella contrazione dei muscoli piloerettori.

TAB. VII. PRINCIPALI EFFETTI DELLA STIMOLAZIONE SIMPATICA E PARASIMPATICA SU VARI EFFETTORI MUSCOLARI E GHIANDOLARI

Effettore	Stimolazione del parasimpatico	Stimolazione del simpatico
Miocardio	Diminuzione della frequenza cardiaca Diminuzione della forza di contrazione atriale	Aumento della frequenza Aumento della forza di contrazione
Arterie dei distretti:		
cutaneo	—	Vasocostrizione
addominale	—	Vasocostrizione
muscolare	—	Vasodilatazione
coronarico	—	Vasodilatazione
pene e genitali esterni	Vasodilatazione	
cerebrale	Vasodilatazione?	Vasocostrizione?
Muscolatura liscia del tubo digerente	Aumento della motilità	Diminuzione della motilità
Sfinteri	Dilatazione	Costrizione
Vescica urinaria:		
detrusore	Contrazione	Rilasciamento
sfintere	—	Contrazione
Organi genitali:		
vescichette seminali	—	Contrazione
dotti deferenti	—	Contrazione
utero	—	Contrazione o rilasciamento a seconda dello stato ormonale e della specie animale
Muscolatura tracheobronchiale	Contrazione	Rilasciamento
Ghiandole esocrine:		
salivari	Abbondante secrezione sierosa	Debole secrezione mucosa
lacrimali	Secrezione	—
ghiandole del tubo digerente	Secrezione	Diminuzione della secrezione
ghiandole dei bronchi	Secrezione	
ghiandole sudoripare	—	Secrezione
Occhio:		
muscolo dilatatore della pupilla	—	Contrazione
muscolo sfintere	Contrazione	—
muscolo ciliare	Contrazione	Debole rilasciamento
Metabolismo:		
fegato	—	Glicogenolisi, gliconeogenesi
tessuto adiposo	—	Lipolisi
secrezione di insulina	—	Diminuzione

Digitized by Google

Le azioni generalizzate del simpatico intervengono in condizioni normali per mantenere l'omeostasi corporea e in condizioni di emergenza per mobilitare tutte le risorse dell'organismo volte a fronteggiare la situazione straordinaria che compromette la stabilità delle funzioni vegetative. In entrambi i casi il simpatico interviene, sia mediante un'azione diretta sugli effettori, coordinata dall'ipotalamo, sia mediante la liberazione di catecolamine dalla midollare del surrene, che agiscono sugli stessi organi rinforzando e perfezionando l'azione nervosa.

Sistema parasimpatico

Organizzazione generale

I neuroni *pregangliari* del parasimpatico si trovano nel midollo sacrale e nei nuclei di alcuni nervi cranici distribuiti nel tronco dell'encefalo. I loro assoni sono prevalentemente mielinizzati e si dirigono ai neuroni dei gangli parasimpatici, di solito situati nelle vicinanze o all'interno dell'organo effettore. Le fibre parasimpatiche pregangliari craniali lasciano il nevrasse insieme a nervi specifici. Così le fibre dirette alle ghiandole del capo e alla muscolatura intrinseca oculare decorrono nel nervo facciale, nel glossofaringeo e nell'oculomotore. Gli organi toracici e gran parte di quelli addominali sono innervati dal vago, la maggiore delle efferenze autonome parasimpatiche. In particolare, la branca cardiaca innerva le arterie coronarie e il tessuto miocardico comprendente le zone di miocardio specifico. La branca polmonare innerva la muscolatura liscia circolare dei bronchi. Le fibre delle branche gastriche vagali di destra e di sinistra controllano separatamente la motilità e la secrezione ghiandolare della parete anteriore e posteriore dello stomaco. Esse contribuiscono, inoltre, con fibre al plesso gastrico da cui si originano i nervi diretti al fegato, al pancreas e alla milza. La branca intestinale contiene le fibre pregangliari per la muscolatura liscia del tenue e della metà destra del colon. Come si è visto, esse controllano, insieme alle efferenze simpatiche, l'attività dei neuroni gangliari del sistema intramurale. Le efferenze parasimpatiche sacrali, dirette agli organi della riproduzione, alla vescica e alla parte terminale del grosso intestino, decorrono nei nervi pelvici e si portano a una serie di gangli situati nella parete di questi organi.

Azioni del parasimpatico sugli organi effettori

Alcuni degli effetti sono stati già descritti trattando i riflessi viscerali del tronco dell'encefalo e del midollo spinale, e un elenco delle azioni parasimpatiche è riportato nella tab. VII. La stimolazione delle fibre viscerali dell'*oculomotore* produce restringimento della pupilla per contrazione dello sfintere dell'iride (miosi). La branca viscerale del facciale produce vasodilatazione e aumento della secrezione delle *ghiandole salivari* sottolinguale e sottomascellare. La secrezione della parotide è invece aumentata dalle fibre parasimpatiche del glossofaringeo. La stimolazione del vago produce effetti sugli organi *toracici* e *addominali*. Il cuore diminuisce la frequenza, la forza di contrazione e la sua eccitabilità con conseguente diminuzione della gittata cardiaca e della pressione arteriosa. È stata descritta anche un'azione di costrizione delle coronarie da parte di fibre vagali. Il vago ha azione stimolante sulla muscolatura liscia dell'albero respiratorio con broncocostrizione. Nello stomaco la motilità del corpo e del fondo gastrico aumenta, mentre la muscolatura dello sfintere pilorico è inibita. Anche l'attività secretoria delle cellule ossintiche e delle ghiandole della mucosa gastrica aumenta. La progressione del contenuto intestinale è accelerata per aumento dei moti peristaltici e inibizione dello sfintere ileocolico. Nel grosso intestino la stimolazione del parasimpatico *pelvico* provoca contrazione delle pareti del sigma e del retto e inibizione dello sfintere rettale interno. Nella vescica il meccanismo della minzione è sostenuto dall'azione reciproca del simpatico e del parasimpatico (v. anche: MINZIONE). Lo sfintere vescicale è mantenuto contratto dall'azione tonica del simpatico; quando si raggiunge la soglia per lo svuotamento gli impulsi volontari corticali raggiungono il parasimpatico sacrale che fa contrarre il muscolo detrusore e rilasciare lo sfintere vescicale. Il parasimpatico *sacrale*, tramite il plesso ipogastrico, ha azione dilatatrice sui vasi del pene e assicura l'erezione nell'uomo. Nella donna l'azione vasodilatatrice si manifesta sulle arterie del clitoride e delle piccole labbra. A parte questi distretti e le fibre vagali costrittrici descritte nelle coronarie, non sembra che il parasimpatico abbia azione sui *vasi sistemici* e quindi non è in grado di esercitare alcun controllo periferico della pressione arteriosa.

Dalla rassegna delle azioni esercitare dal simpatico e parasimpatico si può vedere che la maggior parte degli organi riceve innervazione da entrambe le sezioni e che i loro effetti, specie se evocati dalla stimolazione elettrica, sono in genere, antagonisti. In condizioni fisiologiche la regolazione vegetativa di un organo deriva sempre dalla somma degli effetti antagonisti del simpatico e del parasimpatico.

Midollare del surrene

Le cellule della parte midollare del surrene si distinguono dalle cellule corticali per la caratteristica reazione scura con il bicromato, da cui il nome di *cellule cromaffini* (v. anche: SURRENALI GHIANDOLE). Tessuto cromaffine è presente in molte altre regioni del corpo dove è sempre associato al sistema nervoso simpatico, data la comune origine embriologica. Gli ormoni *noradrenalina* e *adrenalina* sono contenuti nelle cellule cromaffini in speciali vescicole come nei neuroni noradrenergici. È possibile evidenziare con fissativi osmici le cellule che contengono noradrenalina in quanto appaiono più scure di quelle contenenti adrenalina. Le proporzioni tra i due tipi di cellule variano nelle varie specie. Nell'uomo, contengono per l'80% adrenalina e per il 20% noradrenalina; nel coniglio tutte le cellule contengono adrenalina. Quando le cellule midollari sono stimolate, le vescicole riversano le catecolamine, insieme alla cromogranina A, all'ATP e ad alcuni fosfolipidi, nello spazio interstiziale vicino al letto capillare.

Le cellule della midollare sono innervate dalle fibre pregangliari dei nervi splancnici che liberano acetilcolina, che si lega a recettori nicotinici della membrana cellulare. Dato che le due catecolamine sono presenti in cellule midollari diverse, si è cercato di evidenziare un eventuale controllo nervoso separato della secrezione. Si è osservato che la stimolazione di particolari aree dell'ipotalamo favorisce la secrezione di noradrenalina, mentre altre aree producono liberazione di adrenalina. Inoltre, la stimolazione di alcune aree del sistema limbico può inibire la secrezione di catecolamine surrenaliche.

Le azioni dell'adrenalina sono simili a quelle della noradrenalina; anch'essa agisce mediante l'attivazione dell'AMP ciclico (v. sotto) (Rall, 1972) e questa similarità di azione fornisce il substrato per il rinforzo, esercitato dall'ormone, sugli effetti della stimolazione nervosa sugli organi effettori. Tuttavia, le azioni dell'adrenalina e della noradrenalina non sono identiche, per cui l'azione ormonale può talvolta modificare quella nervosa. Infatti, l'a-

Digitized by Google

drenalina, contrariamente alla noradrenalina, causa dilatazione nei vasi dei muscoli, del cuore, del fegato e del cervello favorendo il flusso ematico negli organi più impegnati durante il lavoro fisico e lo stress. Sul metabolismo, la noradrenalina ha scarsi effetti, mentre l'adrenalina libera acidi grassi liberi dal tessuto adiposo e mobilizza glicoso e lattato dal glicogeno epatico e muscolare. Gli effetti vasodilatatori e metabolici sono mediati dai β-*recettori*. L'adrenalina agisce anche sugli α-*recettori*, per quanto in grado minore rispetto alla noradrenalina. L'adrenalina ha effetto anche sulle funzioni nervose centrali producendo attivazione corticale e facilitazione dei riflessi spinali. È stata descritta anche un'azione facilitante sulla trasmissione sinaptica nei gangli simpatici da parte dell'adrenalina, la quale rinforzerebbe ulteriormente gli effetti nervosi del simpatico sugli organi effettori.

Trasmissione sinaptica nel sistema nervoso autonomo

Mediazione colinergica

La trasmissione degli impulsi tra neuroni pre- e postgangliari e tra questi e gli effettori viscerali avviene mediante la liberazione di sostanze chimiche che agiscono come neurotrasmettitori. In generale, le fibre pregangliari del sistema nervoso autonomo liberano *acetilcolina* (ACh) a livello delle sinapsi con i neuroni gangliari. È noto come proprio la scoperta, a opera di Loewi (1921), della liberazione di ACh in seguito alla stimolazione delle fibre vagali cardiache abbia segnato l'inizio della storia dei mediatori chimici nel sistema nervoso. L'ACh agisce anche come mediatore per le fibre postgangliari del parasimpatico e per particolari fibre postgangliari simpatiche che innervano le ghiandole sudoripare e i vasi muscolari degli arti. La chimica e la farmacologia dell'ACh sono trattate in altra voce (v. ACETILCOLINA); ci limitiamo qui a trattare alcuni aspetti di importanza fisiologica della trasmissione colinergica nel sistema nervoso autonomo. I terminali delle fibre pregangliari autonome contengono piccole vescicole simili a quelle presenti nei nervi motori somatici. L'ACh viene sintetizzata nel citoplasma del terminale a opera dell'*acetiltransferasi*, enzima prodotto nel soma del neurone e veicolato ai terminali mediante il flusso assonico. La velocità di sintesi è limitata dalla concentrazione di ACh prodotta, e questa regolazione a *feedback* sembra operare nella sintesi di tutti i mediatori identificati nel S.N.C. e periferico. L'ACh prodotta viene immagazzinata nelle vescicole, in cui la concentrazione è molto più elevata che nel citoplasma. Si ritiene che ciò sia dovuto all'esistenza di una pompa metabolica per l'ACh che mantiene le riserve vescicolari a livello sufficiente per compensare le costanti perdite di mediatore dal terminale (Potter, 1970). La liberazione dell'ACh è un evento complesso le cui tappe principali consistono nella depolarizzazione della membrana del terminale che provoca un afflusso di Ca^{2+} nel citoplasma. L'aumento intracellulare di Ca^{2+} è l'anello di congiunzione tra il fenomeno elettrico e la liberazione di mediatore che si suppone avvenga per un processo di esocitosi con fusione della membrana della vescicola con quella del terminale (Bennett, 1972). La fusione delle due membrane sarebbe favorita proprio dalla neutralizzazione, a opera del Ca^{2+}, delle cariche negative presenti sulla membrana delle vescicole. Un'ipotesi alternativa pone la liberazione di ACh sotto il controllo di una ATPasi della membrana che sarebbe attivata momentaneamente dall'aumento del Ca^{2+} intracellulare. Il Ca^{2+} sembra avere un ruolo importante anche nella secrezione delle cellule ghiandolari controllate dalle fibre autonome colinergiche. La depolarizzazione indotta dall'ACh produce anche in questo caso un ingresso di Ca^{2+} nel citoplasma che determina la fusione delle vescicole o dei granuli di enzimi o di altri prodotti di secrezione (Matthews e Raisman, 1969). L'ACh liberata dai terminali pregangliari agisce su particolari recettori della membrana dei neuroni gangliari depolarizzandola. Subito dopo l'ACh viene neutralizzata dalla *ACh-esterasi*, presente in alta concentrazione sulla membrana stessa. L'azione depolarizzante dell'ACh sui neuroni gangliari viene riprodotta dall'alcaloide *nicotina*, che, ad alta concentrazione, blocca invece la trasmissione attraverso il ganglio. La nicotina agisce allo stesso modo anche sulla sinapsi neuromuscolare: si parla, quindi, di *azioni nicotiniche dell'ACh* per indicare gli effetti depolarizzanti sui neuroni dei gangli del sistema nervoso autonomo e sulla sinapsi neuromuscolare. Il *curaro* è in grado di bloccare con meccanismo competitivo i recettori nicotinici per l'ACh in entrambe le sedi. I sali quaternari di ammonio, come l'*esametonio*, bloccano selettivamente la trasmissione colinergica nei gangli del sistema nervoso autonomo; altri, come il *decametonio*, bloccano elettivamente la trasmissione neuromuscolare.

I neuroni postgangliari del parasimpatico liberano anch'essi ACh ai loro terminali. Tuttavia esiste una differenza tra i recettori per l'ACh situati nella muscolatura liscia e nelle cellule secretrici degli organi viscerali e quelli situati nella membrana dei neuroni gangliari o nella placca motrice. Infatti l'azione dell'ACh su questi recettori non viene riprodotta dalla nicotina ma dalla *muscarina*, un alcaloide estratto da alcuni funghi del genere *Amanita*. L'effetto è specificamente bloccato dall'*atropina* e non da sostanze curarosimili come per i recettori nicotinici. Queste azioni dell'ACh vennero da Dale definite *muscariniche* e comprendono tutti gli effetti postgangliari del parasimpatico e delle fibre postgangliari colinergiche del simpatico. Recentemente Greengard (1976) ha proposto un diverso meccanismo di azione per i due tipi di recettori. I *recettori nicotinici* agirebbero aumentando la permeabilità della membrana postsinaptica a diversi ioni con conseguente depolarizzazione ed effetti sempre eccitatori sulla struttura innervata. L'azione dei *recettori muscarinici* sarebbe invece legata al ruolo svolto dal guanosin-3-5-monofosfato ciclico (GMPc). In questo caso l'ACh, reagendo con i recettori muscarinici produce una modificazione strutturale della superficie esterna della membrana che attiva il GMPc all'interno della cellula effettrice. Il GMPc, attraverso una serie di reazioni enzimatiche, produrrebbe variazioni della conduttanza al potassio con effetti depolarizzanti o iperpolarizzanti. Questa ipotesi spiega, da un lato la lentezza delle azioni muscariniche della ACh; dall'altro, il fatto che esse possono essere sia eccitatorie che inibitorie.

Mediazione catecolaminergica

L'introduzione da parte di Falck e Hillarp (1962) di un metodo istochimico capace di evidenziare la fluorescenza prodotta dalla reazione delle catecolamine con la formaldeide, ha permesso di seguire il decorso e la terminazione delle fibre postgangliari del simpatico oltre che di identificare numerose strutture nervose centrali contenenti neuroni a mediazione monoaminergica. Con il metodo della fluorescenza si è visto che la terminazione di una fibra del sistema nervoso autonomo è assai più complessa di quella di una fibra motrice somatica. Anzitutto le ramificazioni del terminale sono molto più lunghe delle fibre muscolari lisce con cui vengono in contatto e poi

Digitized by Google

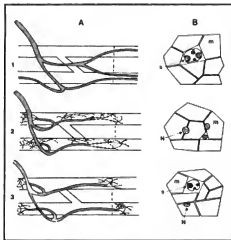



Fig. 50. Schema dei diversi rapporti che le fibre nervose autonome stabiliscono con la muscolatura liscia viscerale. In *A* la distribuzione della innervazione è mostrata in sezione longitudinale, in *B* in sezione trasversale presa a livello delle linee tratteggiate di *A*. In tutti i casi un grosso fascio di fibre nervose dà origine a fascicoli di dimensioni medie che si inoltrano nel tessuto muscolare liscio (m). Da questi si dipartono piccoli fascicoli di assoni (s) che si portano tra le fibre muscolari. In alcuni organi (1) non si hanno ulteriori suddivisioni e l'innervazione avviene mediante i piccoli fasci di fibre (s). In altri organi (2) i fascicoli si sfioccano in fibre nervose singole (N) che terminano con le caratteristiche varicosità. Altri organi, infine, (3) presentano un quadro di innervazione intermedio, in cui in una sezione trasversa (3 *B*) sono presenti piccoli fascicoli di fibre nervose insieme a singoli assoni. (*Da Bennet, 1972, modificata e ridisegnata*).

esiste sempre un quadro di innervazione multipla dovuto al sovrapporsi delle ramificazioni di più terminali. Al microscopio elettronico i terminali delle fibre adrenergiche e colinergiche presentano caratteristiche varicosità multiple (Richardson, 1964). La distribuzione e i rapporti delle diramazioni varicose dei nervi viscerali con il tessuto muscolare liscio sono diversi da organo a organo e sono sintetizzati in forma schematica nella fig. 50.

Il trasmettitore dei neuroni adrenergici è localizzato nelle vescicole intensamente fluorescenti contenute nelle varicosità dei terminali simpatici. La noradrenalina viene attivamente sintetizzata nel citoplasma del terminale anche se è stata descritta una migrazione di vescicole dal soma alla regione delle varicosità. Gli enzimi necessari alla sintesi e le lipoproteine costitutive della membrana delle stesse vescicole sono prodotte nel soma e veicolate alla periferia mediante il flusso assonico. L'unico enzima presente esclusivamente nelle vescicole è la dopamina-β-idrossilasi che catalizza l'ultima reazione della catena che porta dalla tirosina alla noradrenalina (v. anche: NORADRENALINA). La liberazione di noradrenalina dalle vescicole in seguito all'arrivo di un potenziale di azione percorre, in generale, le tappe descritte per la liberazione di ACh. Anche in questo caso l'aumento di Ca^{2+} intracellulare produce la fusione delle vescicole con la membrana del terminale, la quale precede la fuoruscita del mediatore. Nel processo di esocitosi vengono liberati, assieme alla noradrenalina, anche l'enzima β-idrossilasi e la proteina cromogranina A. Nelle cellule medullosurrenali, assieme all'adrenalina, viene liberato anche ATP. Sostanze come la *reserpina* provocano lo svuotamento delle vescicole indipendentemente dalla presenza di impulsi nervosi; dato che esse inibiscono contemporaneamente la sintesi del mediatore, la loro azione prolungata nel tempo porta a una vera e propria denervazione farmacologica del simpatico. Un aspetto peculiare della mediazione chimica nel simpatico è la frequenza relativamente bassa di impulsi necessaria per produrre un aumento significativo della quantità di noradrenalina liberata. La maggior

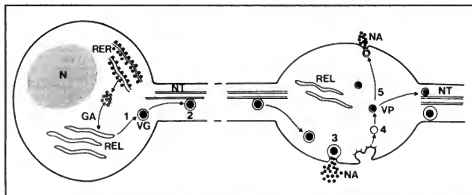



Fig. 51. Schema di un neurone noradrenergico del sistema simpatico in cui è indicato il ciclo vitale delle vescicole contenenti il mediatore. N) nucleo; RER) reticolo endoplasmatico ruvido dove viene sintetizzato il materiale lipoproteico delle vescicole; GA) apparato del Golgi. Le vescicole di grandi dimensioni (VG) vengono trasportate lungo l'assone (1, 2) dove è presente il sistema dei neurotubuli (NT) fino alle varicosità terminali dove il mediatore (NA) viene liberato (3) per un processo di esocitosi. La membrana delle vescicole svuotate viene riutilizzata (4) per la produzione di vescicole più piccole (VP) in cui si accumula nuovo mediatore. Queste vescicole sono trasportate alle varicosità vicine oppure si svuotano (5) all'arrivo dell'impulso nervoso. REL) reticolo endoplasmatico liscio. (*Da Geffen e Livett, 1971, modificata*).

Digitized by Google

parte degli effettori sono attivati con frequenze di stimolazione dell'ordine di 1-5 impulsi/sec, e la risposta massimale si ottiene con frequenze inferiori a 20 impulsi/sec.

Dopo l'emissione del mediatore, le vescicole non restano incorporate nella membrana assonica, ma vengono riutilizzate dal neurone per sintetizzare e accumulare nuovo mediatore (Smith, 1973). Le tappe della formazione e liberazione di mediatore nelle vescicole di un neurone simpatico sono schematizzate in fig. 51.

Contrariamente a quanto avviene nei sistemi colinergici dove l'acetilcolinesterasi è il più importante elemento per la rapida cessazione degli effetti del trasmettitore, nel sistema adrenergico l'inattivazione del mediatore è legata essenzialmente a processi di riassorbimento della noradrenalina da parte della membrana dei terminali nervosi e delle cellule effettrici. L'esistenza di un riassorbimento attivo delle catecolamine è stata dimostrata nei neuroni adrenergici da Whitby *et al.* (1961). Esso è simile ad altri meccanismi attivi per il trasporto di aminoacidi e del glicoso e può essere bloccato da sostanze come la uabaina e la cocaina; gli effetti della droga sono infatti dovuti all'azione potenziante sulla trasmissione adrenergica, dato che la noradrenalina può rimanere a lungo a contatto con l'effettore senza essere inattivata.

Accanto al riassorbimento attivo delle catecolamine da parte dei terminali nervosi, indicato da Iversen (1973) come trasporto di tipo 1, esiste un riassorbimento delle catecolamine da parte dei tessuti periferici non nervosi come la muscolatura liscia dei vasi e dei dotti deferenti, del miocardio, della capsula splenica e di alcuni parenchimi ghiandolari. Questo trasporto viene definito di tipo 2 e differisce dal primo per la diversa sensibilità alle sostanze inibitrici. Il ruolo fisiologico del trasporto di tipo 2 è di cooperare nella rapida inattivazione della noradrenalina e dell'adrenalina circolanti. Un quadro del destino delle catecolamine è mostrato in fig. 52.

Esistono inoltre due distinte vie metaboliche per la conversione delle catecolamine in prodotti inattivi dove operano gli enzimi catecol-*o*-metiltransferasi (COMT) e monoaminossidasi (MAO). A parte un potenziamento del riassorbimento di tipo 1 ad opera delle MAO, il ruolo fisiologico delle COMT e delle MAO nel processo di inattivazione delle catecolamine sembra essere secondario rispetto ai due tipi di riassorbimento attivo.

Come per il sistema colinergico, gli effetti prodotti dalla stimolazione delle fibre simpatiche sono dovuti all'interazione del mediatore con particolari recettori della membrana delle cellule effettrici. Tuttavia, l'osservazione che gli effetti della noradrenalina e dell'adrenalina prodotte dalla midollare del surrene possono differire da organo a organo, e talvolta sono addirittura opposti in uno stesso effettore, ha indotto a postulare l'esistenza di due diversi tipi di *recettori adrenergici.*

Ahlquist (1962) ha distinto, in base a criteri farmacologici, i recettori in *alfa* e *beta*. Questa distinzione si basa sul confronto tra l'efficacia relativa di amine simpaticomimetiche e di alcuni bloccanti specifici dell'azione simpatica. I *recettori alfa* sono stimolati massimalmente dalla noradrenalina; seguono, nell'ordine, l'adrenalina e l'isoproterenolo. Gli effetti dovuti alla stimolazione dei recettori alfa sono specificamente bloccati dalla *fenossibenzamina.* I *recettori beta* rispondono alle amine simpaticomimetiche con intensità decrescente nel senso: isoproterenolo > adrenalina > noradrenalina. Gli effetti mediati dai β-recettori sono bloccati dal *propranololo* (fig. 53). In base alla diversa efficacia nell'indurre effetti ascritti ai β-recettori da parte di una serie di sostanze simpaticomimetiche in vari organi, Lands *et al.* (1967) hanno ipotizzato l'esistenza di due sottoclassi di β-recettori, indicati come beta-1 e beta-2. Gli effetti sul miocardio e sulla lipolisi sarebbero mediati dai recettori beta-1, mentre gli effetti vasodilatatori e broncodilatatori sarebbero indotti dai recettori beta-2. Circa il meccanismo di azione dei recettori adrenergici nel produrre gli effetti eccitatori e inibitori sui vari effettori, è stato dimostrato che l'attivazione dei recettori beta provoca un aumento dell'AMP ciclico sia nel miocardio che nel muscolo liscio. Si pensa che lo stesso recettore beta faccia parte della struttura

Fig. 52. Schema del destino subito dalla noradrenalina (NA) liberata dalle vescicole a livello delle varicosità di un terminale noradrenergico (TNA). Il processo di ricaptazione di tipo 1 sottrae il 70% del mediatore liberato che viene in parte riutilizzato e immagazzinato nelle vescicole (V). La captazione di tipo 2, ad opera del tessuto muscolare liscio (TML), interessa ca. il 23% del mediatore liberato che viene poi metabolizzato ad opera della catecol-*o*-metiltransferasi (COMT) e della monoaminossidasi (MAO) presenti nel muscolo liscio. Il 7% diffonde nel liquido interstiziale (LI) e viene metabolizzato in vario modo.

Fig. 53. Il meccanismo di azione dei recettori α e β sul tessuto muscolare liscio. La sequenza dei farmaci α- e β-mimetici, noradrenalina (NA), adrenalina (A) e isoproterenolo (I), è indicata in funzione della loro efficacia sui recettori.

attiva dell'enzima adenilciclasi (Robison *et al.*, 1971). L'attivazione dell'AMP ciclico produce variazioni di conduttanza della membrana postsinaptica con variazioni corrispondenti di potenziale responsabili degli effetti eccitatori e inibitori. Le azioni mediate dai recettori alfa sembrano invece legate più direttamente alle variazioni di conduttanza della membrana delle cellule effettrici a vari ioni. Queste variazioni sono diverse da tessuto a tessuto e ciò può spiegare sia gli effetti inibitori sulle cellule muscolari dell'intestino che quelli eccitatori sulla muscolatura dei vasi o dell'utero, entrambi legati ai recettori alfa (Haylett e Jenkinson, 1973). Di solito, quando entrambi i tipi di recettore sono presenti su un effettore i recettori alfa sono eccitatori e quelli beta inibitori, anche se non mancano eccezioni a questa regola. Altri organi, come il cuore, sono prevalentemente attivati da β-recettori. In generale la noradrenalina agisce stimolando gli α-recettori, pur avendo una notevole efficacia sui β-recettori cardiaci e sui beta-2 della muscolatura bronchiale. Negli organi che possiedono tutti e due i tipi di recettore l'effetto alfa è di solito predominante. L'adrenalina del surrene agisce sia sugli α- che sui β-recettori, e questo rende la sua azione molto complessa nel caso di organi con entrambi i tipi di recettore. Si può concludere che la risposta di un organo viscerale alle catecolamine circolanti o prodotte dalla stimolazione dei propri nervi simpatici dipende dall'attivazione prevalente degli α- o dei β-recettori, essendo la durata degli effetti legata alle percentuali di noradrenalina e di adrenalina presenti.

Altri probabili neurotrasmettitori presenti nel sistema nervoso autonomo

Molto probabilmente, l'adrenalina, la noradrenalina e l'ACh non sono le uniche sostanze chimiche capaci di mediare il controllo nervoso delle funzioni vegetative. Si è visto, infatti, che in molti organi si possono ancora ottenere effetti dalla stimolazione elettrica dei nervi autonomi dopo blocco farmacologico totale dei recettori adrenergici e colinergici. Si è giunti in tal modo a postulare l'esistenza di altre sostanze chimiche funzionanti come mediatori del sistema nervoso autonomo in particolari distretti e organi. Ad es., alcuni distretti vascolari cutanei sono innervati da fibre postgangliari la cui azione vasodilatatrice è mediata dall'*istamina*. Come si è già osservato, nel sistema intramurale che controlla la muscolatura liscia del tubo digerente operano neuroni inibitori a mediazione *purinergica* e neuroni eccitatori il cui mediatore è la *serotonina* (Bülbring *et al.*, 1970). Sono state descritte diverse sostanze, tra cui la *sostanza P*, alcuni *polipeptidi specifici*, la *prostaglandina E*, l'*angiotensina II*, etc., le quali, pur mancando prove sufficienti per indicarle come veri e propri mediatori del sistema nervoso autonomo, hanno azione modulante sulla trasmissione sinaptica colinergica e adrenergica a livello pre- e postgangliare. L'azione della prostaglandina E consiste in una diminuzione della liberazione di noradrenalina e di dopamina-β-idrossilasi in seguito a stimolazione delle fibre simpatiche. Questo effetto sarebbe dovuto, almeno nelle cellule del tessuto adiposo, a un'inibizione della adenilciclasi. Un aspetto interessante di questa interazione si basa sull'osservazione che la prostaglandina E viene liberata dalla stimolazione simpatica in molti tessuti densamente innervati, come i vasi deferenti, e agirebbe quale meccanismo di *feedback* negativo per limitare la quantità di noradrenalina liberata dai terminali simpatici (Hedqvist e von Euler, 1972). Un effetto opposto è esercitato dall'angiotensina II, la quale aumenta la quantità di noradrenalina liberata dai terminali simpatici. In alcuni casi questa azione sembra legata alla diminuzione del riassorbimento di tipo 1, in altri a un vero aumento della noradrenalina liberata per ciascun impulso.

Controllo pre- e postsinaptico della liberazione di mediatore nel sistema nervoso autonomo

Nei neuroni noradrenergici dei gangli simpatici, oltre al potenziale depolarizzante postsinaptico dovuto alle azioni nicotiniche dell'ACh, sono stati registrati dei *potenziali lenti*, a più lunga latenza, sia depolarizzanti che iperpolarizzanti. I potenziali lenti depolarizzanti sono dovuti all'azione della ACh su recettori muscarinici (sono infatti

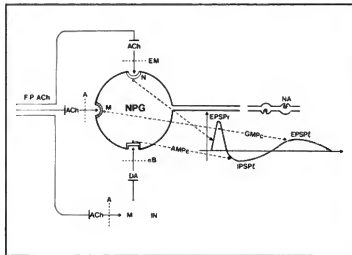



Fig. 54. Schema delle connessioni sinaptiche e dei principali eventi elettrici in un ganglio del simpatico. NPG) neurone postgangliare a cui giungono fibre pregangliari colinergiche (F.P.ACh) che attivano recettori nicotinici (N) e il cui effetto sinaptico è bloccato dall'esametonio (EM). Queste sinapsi sono responsabili delle depolarizzazioni rapide (EPSPr) che portano alla nascita del potenziale di azione nel neurone postgangliare; su questo fanno sinapsi fibre colinergiche ad azione muscarinica (M), bloccate dall'atropina (A), responsabili dei fenomeni depolarizzanti lenti (EPSPl) probabilmente mediati dal guanosinmonofosfato ciclico (GMPc). Altre fibre colinergiche ad azione muscarinica eccitano interneuroni del ganglio (IN) a mediazione dopaminergica (DA), la cui azione è antagonizzata da farmaci α-bloccanti, responsabili dei fenomeni iperpolarizzanti lenti (IPSPl) mediati dall'adenosinmonofosfato ciclico (AMPc). (*Da Greengard*).

Digitized by Google

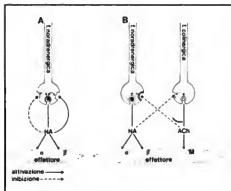



Fig. 55. Il controllo presinaptico della liberazione del mediatore chimico nei terminali del sistema nervoso autonomo. *A*) Effettore viscerale innervato solamente da fibre noradrenergiche simpatiche. Il mediatore liberato (NA) agisce su recettori di tipo α e β posti nella membrana del terminale, rispettivamente inibendo e favorendo la liberazione di altro mediatore. *B*) Effettore viscerale con duplice innervazione simpatica e parasimpatica. La noradrenalina oltre ad agire sui recettori α e β dell'effettore agisce anche sui recettori α della membrana dei terminali parasimpatici inibendo la liberazione di acetilcolina (ACh). A sua volta l'acetilcolina delle fibre parasimpatiche oltre ad agire sui recettori muscarinici (M) dell'effettore agisce anche sui recettori muscarinici del terminale noradrenergico inibendo la liberazione di mediatore delle fibre simpatiche.

bloccati dalla atropina) situati sulla membrana del neurone adrenergico gangliare. I potenziali lenti iperpolarizzanti sono invece prodotti dagli effetti muscarinici della ACh su piccoli interneuroni (le *SIF-cells* descritte in precedenza a proposito dei gangli) e mediazione dopaminergica che agiscono tramite l'AMPc iperpolarizzando la membrana del neurone gangliare (Greengard, 1976) (fig. 54).

Le opposte azioni esercitate da questi meccanismi acetilcolino- e dopaminodipendenti sul potenziale di membrana del neurone gangliare sono in grado di esercitare una fine modulazione di lunga durata della trasmissione sinaptica nei gangli simpatici.

Esistono prove di effetti presinaptici esercitati dagli stessi mediatori del sistema nervoso autonomo, in grado di modulare la trasmissione degli effetti postgangliari del simpatico e parasimpatico sugli effettori viscerali. La fig. 55, *A* mostra come la noradrenalina liberata dalle varicosità dei terminali simpatici possa, agendo su recettori di tipo α- e β-adrenergici, rispettivamente inibire o favorire la liberazione di mediatore dal terminale stesso. Nel primo caso il meccanismo di *feedback* negativo, analogo a quello indiretto descritto per la prostaglandina E, può contenere gli effetti di una forte stimolazione simpatica impedendo un'eccessiva concentrazione di noradrenalina a livello dell'effettore. Nel secondo caso l'azione simpatica viene potenziata dal meccanismo a *feedback* positivo operato dai β-recettori (Starke, 1977). Nel caso di organi come il cuore, l'intestino o i bronchi, innervati sia dal simpatico che dal parasimpatico, l'antagonismo tra i due sistemi si esprime anche a livello presinaptico. Infatti, come è mostrato in fig. 55, *B*, la stimolazione del simpatico produce una contemporanea inibizione presinaptica dei terminali parasimpatici mediante l'azione della noradrenalina sugli α-recettori che si trovano sulla membrana dei terminali colinergici. Viceversa, l'attivazione del parasimpatico diminuisce l'efficacia sinaptica dei terminali simpatici a opera di un effetto muscarinico della ACh sui terminali noradrenergici (Langer, 1977).

STRUTTURE DI CONTROLLO SUPERIORE DEL SISTEMA NEUROVEGETATIVO

Sistema limbico

Nei mammiferi esiste una serie di strutture cerebrali diverse di cui è stata individuata una comune azione di controllo sulle manifestazioni della vita vegetativa. Queste strutture, che comprendono parti filogeneticamente antiche del telencefalo (cervello dei paleomammiferi, secondo MacLean, 1970) e alcune formazioni sottocorticali adiacenti formano il *sistema limbico* (v. anche: LIMBICO SISTEMA). Il termine, più che un'unità anatomica, sta ad indicare un'unità funzionale in cui è contenuto il substrato neurale dei meccanismi di controllo globale dell'omeostasi, come pure dei meccanismi ideativi ed espressivi del comportamento emotivo in generale. Queste funzioni vengono attuate, sia attraverso la modulazione della scarica dei neuroni ipotalamici da cui dipende il controllo del sistema nervoso autonomo sia attraverso le connessioni tra il sistema limbico e le aree corticali associative e sensitivo-motorie. La fig. 56 mostra le strutture del sistema limbico con le principali vie nervose che le connettono tra loro e con l'ipotalamo.

La componente corticale del sistema limbico comprende le aree corticali dell'*ippocampo*, del *giro paraippocampico*, del *giro del cingolo* e gran parte della *corteccia rinencefalica*. Fanno parte della componente sottocorticale i nuclei dell'*amigdala*, il *nucleo del setto* con il nucleo *accumbens* e il nucleo *talamico anteriore*. Alcuni AA. comprendono nelle strutture del sistema limbico anche l'*area preottica*, l'*ipotalamo* e i *corpi mammillari*. Una caratteristica anatomica saliente delle strutture limbiche è

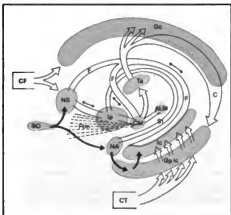



Fig. 56. Veduta schematica delle principali strutture che compongono il sistema limbico e delle loro connessioni. CF) Corteccia frontale; CT) corteccia temporale; NS) nucleo del setto; BO) bulbo olfattivo; Ip) ipotalamo; Ge) giro del cingolo; Ta) talamo; C) cingolo; F) fornice; Si) stria terminale; Ftm) fascicolo telencefalico mediale; CM) corpi mammillari; ALM) area limbica mesencefalica; Ie) ippocampo; Gpic) giro paraippocampico; NA) nucleo dell'amigdala.

rappresentata dalle numerose connessioni reciproche esistenti con l'ipotalamo (fig. 56). Infatti, mediante le fibre del *fornice*, esso si connette con l'ippocampo e il nucleo del setto; mediante la *stria terminale*, con i nuclei dell'amigdala, mentre le connessioni con il rinencefalo vengono stabilite attraverso il *fascicolo telencefalico mediale*. Infine, numerose fibre raggiungono l'ipotalamo provenienti dalla *corteccia orbitaria* e dalla convessità del lobo temporale. La posizione centrale dell'ipotalamo nel complesso *circuito limbico-telencefalo-mesencefalico* è stata discussa in precedenza ed è riassunta nella fig. 46. Attraverso le connessioni con le aree neocorticali del lobo temporale, il sistema limbico riceve informazioni provenienti dalla periferia uditiva, visiva e somestesica. Le connessioni con la corteccia prefrontale trasmettono al sistema limbico il risultato dei processi integrativi corticali, che probabilmente rappresentano il più alto livello di organizzazione nella serie di meccanismi che controllano le manifestazioni emotive, gli stati d'animo e il comportamento.

È difficile tracciare un quadro omogeneo della fisiologia del sistema limbico in quanto i risultati degli esperimenti di stimolazione elettrica, pur dimostrando che ciascuna componente del sistema ha influenza su varie funzioni vegetative specifiche, danno spesso risultati contraddittori e diversi nelle varie specie animali. Per questo si è indotti a ritenere che le risposte frammentarie ottenute con la stimolazione elettrica abbiano scarsa importanza in condizioni fisiologiche e che il vero ruolo svolto dal sistema limbico nel controllo dell'attività neurovegetativa derivi dalla partecipazione coordinata di tutte le sue componenti. Così la stimolazione elettrica della corteccia dell'ippocampo e del giro cingolato produce rallentamento, fino all'arresto, della respirazione, caduta della pressione arteriosa, rallentamento della motilità e riduzione della secrezione gastrica, dilatazione pupillare e piloerezione. Questi effetti sono mediati dall'ipotalamo e sono un misto di azioni simpatiche e parasimpatiche. La natura prevalentemente inibitoria delle azioni esercitate da queste strutture limbiche su varie funzioni viscerali concorda con gli effetti inibitori che la stimolazione dell'ippocampo produce sui movimenti di origine corticale. Sembra, quindi, che questa parte del sistema limbico sia deputata a un controllo inibitorio delle strutture con cui ha rapporto, siano esse viscerali o somatiche.

Diversi appaiono gli effetti della stimolazione elettrica dei nuclei dell'amigdala, anche se molto variabili a seconda del distretto viscerale considerato. In generale, gli effetti sono simili a quelli ottenibili dalla stimolazione elettrica delle varie zone dell'ipotalamo e interessano, sia le reazioni omeostatiche elementari, sia il comportamento globale dell'animale con tutta la costellazione di reazioni vegetative, endocrine e somatiche. Così la respirazione e il ritmo cardiaco possono accelerare o rallentare, la pressione arteriosa può aumentare o diminuire. Più univoci sono gli effetti sul sistema digerente: consistono in un aumento della motilità e della secrezione gastrica e in un aumento della glicemia. Questi dati indicano che il complesso amigdaloideo è una sorgente di attivazione dei neuroni ipotalamici, in particolare nelle situazioni di emergenza che implicano reazioni di aggressione o di fuga, come dimostrano anche le reazioni motorie indotte dalla stimolazione dell'amigdala, che conferiscono all'animale un atteggiamento aggressivo. L'ablazione bilaterale del nucleo dell'amigdala provoca, nelle scimmie antropomorfe, marcati disturbi del comportamento che si ritrovano anche nella sindrome descritta nel *Macacus rhesus* da Klüver e Bucy dopo ablazione bilaterale dei lobi temporali, dell'ippocampo e dei nuclei dell'amigdala. Gli animali appaiono insicuri e disorientati, incapaci di svolgere la normale vita di gruppo; mostrano una diminuita reattività agli stimoli visivi, olfattivi o uditivi che normalmente guidano il loro comportamento sociale. Tra le altre manifestazioni, essi mostrano una spiccata ipersessualità e una marcata regressione alla fase orale del loro sviluppo psicosomatico (Livingston e Hornykiewicz, 1978). È quindi dalle osservazioni comportamentali, più che dai risultati delle ricerche elettrofisiologiche, che la funzione dei nuclei dell'amigdala appare fondamentale, nel contesto del sistema limbico, per la corretta interazione tra comportamento istintivo e comportamento sociale.

Neuroni monoaminergici del S.N.C.

Recentemente, con l'ausilio di varie metodiche istochimiche, farmacologiche e biochimiche, è stato possibile accertare la presenza nel S.N.C. di neuroni che, come i neuroni del sistema nervoso autonomo, contengono catecolamine nel loro citoplasma. Queste tecniche, in particolare il metodo dell'istofluorescenza di Falck e Hillarp, hanno permesso di tracciare una mappa dettagliata dei nuclei e dei sistemi di fibre in cui alcune monoamine, quali la noradrenalina, la dopamina e la serotonina, fungono da probabili mediatori chimici.

I *neuroni contenenti noradrenalina* sono localizzati nel tronco dell'encefalo e danno luogo a sistemi di fibre ascendenti e discendenti. La componente dorsale del sistema ascendente proviene prevalentemente dal *locus coeruleus* e si dirige, attraverso il fascicolo telencefalico mediale, verso le strutture nervose del diencefalo e del telencefalo. Una componente proveniente da nuclei più caudali segue un decorso ventrale e innerva i nuclei del ponte, del bulbo e del mesencefalo spingendosi poi cranialmente, mediante il fascicolo telencefalico mediale, fino al diencefalo e alla corteccia. Tra le strutture telencefaliche che ricevono fibre noradrenergiche sono com-

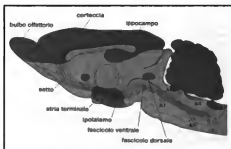



Fig. 57. Veduta sagittale (cervello di ratto) dei neuroni noradrenergici (*in blu*) e delle loro proiezioni ottenute con il metodo della istofluorescenza. I gruppi dei neuroni sono indicati secondo la nomenclatura proposta da Dahlestrom e Fuxe. Le aree più scure indicano le zone di più densa terminazione delle fibre noradrenergiche. I gruppi A1, A2, A5 e A7 sono localizzati nel bulbo e nel ponte e inviano fibre discendenti verso i corni anteriore e laterale del midollo spinale (A1 e A2) e ascendenti verso il diencefalo e il telencefalo tramite il fascicolo telencefalico mediale. I gruppi A4 e A6 corrispondono al *locus coeruleus*. I gruppi A3 (non illustrato in figura), A5 e A7 fanno parte del complesso subceruleo (v. anche fig. 58, *B*) e costituiscono, insieme al *locus coeruleus*, la maggior popolazione di neuroni noradrenergici centrali. (*Da Ungersted, 1971, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

prese le maggiori componenti del sistema limbico, come i nuclei dell'amigdala, l'ippocampo, il giro del cingolo, e alcune aree della corteccia olfattoria (fig. 57).

Una parte dei neuroni noradrenergici invia fibre al midollo spinale le quali si distribuiscono ai neuroni delle corna anteriori, laterali e in una zona del corno posteriore antistante alla sostanza gelatinosa di Rolando. Un altro contingente di fibre noradrenergiche, proveniente dal *locus coeruleus*, raggiunge la corteccia cerebellare dove stabilisce sinapsi inibitorie con le cellule di Purkinje.

I *neuroni del sistema dopaminergico* sono presenti nella sostanza grigia periventricolare e periacqueduttale del ponte e del bulbo. Essi innervano strutture mediali del bulbo e del ponte e contribuiscono con fibre al fascicolo telencefalico mediale: tali fibre terminano a livello ipotalamico. Un contingente notevole di neuroni dopaminergici è presente nella parte ventrale del mesencefalo. Un gruppo laterale si trova nella *sostanza nera* e proietta al *putamen* e al *nucleo caudato*, svolgendo un'importante funzione nella regolazione dei movimenti di tipo extra-

Fig. 58. *A*) Sezione sagittale del cervello di ratto dove sono indicati i neuroni dopaminergici (*in rosso*) e le loro proiezioni. Le aree più scure denotano le zone di più densa terminazione delle fibre dopaminergiche. I gruppi di neuroni catecolaminergici sono raggruppati da A1 ad A12 secondo la classificazione di Dahlestrom e Fuxe, 1964. I gruppi A8 e A9 sono situati nella zona compatta della sostanza nera e proiettano verso il nucleo striato. Il gruppo A10 è localizzato nella zona del nucleo interpeduncolare e proietta verso le aree mesolimbiche e mesocorticali. Il gruppo A12 si trova nel nucleo arcuato dell'ipotalamo e innerva lo strato esterno di cellule dell'eminenza mediana. *B*) Gli stessi gruppi di neuroni dopaminergici sono mostrati in proiezione orizzontale (a destra: *in rosso*) insieme ai gruppi di neuroni noradrenergici (a sinistra: *in blu*) mostrati nella fig. 57. (*Da Ungersted, 1971, modificata e ridisegnata*).

Fig. 59. Sezione sagittale del cervello di ratto dove sono indicati schematicamente i gruppi di neuroni serotoninergici (*in giallo*) e le loro principali proiezioni. I gruppi di neuroni compaiono secondo la classificazione introdotta da Fuxe e Johnsson, 1974. I neuroni serotoninergici indicati con B3 e B9 si trovano nella formazione reticolare mentre i restanti gruppi fanno parte del sistema dei nuclei del rafe. Gli assoni dei gruppi B1 e B2 discendono fino ai corni laterale, anteriore e posteriore del midollo spinale; il gruppo B7 manda fibre al cervelletto a cui giungono assoni anche dai gruppi B5 e B6. I gruppi B5, B6, B7, B8 e B9 inviano i loro assoni rostralmente verso l'ipotalamo, le strutture del sistema limbico e la corteccia cerebrale. (*Da Fuxe e Johnsson, 1974, modificata e ridisegnata*).

piramidale. Alterazioni metaboliche che riducono la quantità di dopamina presente nei neuroni nigrostriatali sono responsabili dei disturbi motori presenti nel *morbo di Parkinson* (v. PARKINSON, MORBO DI). Un gruppo più mediale di neuroni dopaminergici mesencefalici proietta invece, mediante il fascicolo telencefalico mediale, a strutture nucleari del sistema limbico (nuclei dell'amigdala, nuclei del setto, tubercolo olfattorio), come pure al giro del cingolo e alle aree corticali rinencefaliche e frontali (fig. 58).

I *neuroni serotoninergici* si trovano nei *nuclei del rafe*, che si estendono, in posizione mediana, attraverso il bulbo, il ponte e la parte inferiore del mesencefalo. Attraverso il fascicolo telencefalico mediale essi proiettano cranialmente, innervando praticamente le stesse strutture diencefaliche e telencefaliche innervate dai neuroni del sistema noradrenergico. Una parte dei neuroni serotoninergici proietta anche al midollo spinale e al cervelletto (fig. 59).

I risultati delle indagini elettrofisiologiche, farmacologiche e comportamentali fanno ritenere che i sistemi monoaminergici centrali siano implicati nella mediazione di una varietà di condizioni fisiologiche e comportamentali che comprendono la regolazione della temperatura corporea, il ciclo sonno-veglia, l'assunzione di cibo e di acqua, la regolazione della secrezione ormonale ipofisaria, l'attività dei motoneuroni spinali e la funzione motoria extrapiramidale (Vogt, 1973). Il meccanismo d'azione delle monoamine nel controllare queste funzioni è ancora in gran parte oscuro, ma secondo la maggior parte degli AA. non sarebbe dissimile dall'azione svolta dalle stesse sostanze nel sistema nervoso autonomo. Le monoamine eserciterebbero, cioè, un'azione modulante, mediata dall'attivazione dell'AMP ciclico, su vari processi metabolici dei neuroni del S.N.C., che condizionerebbe la loro eccitabilità e quindi il funzionamento dei circuiti nervosi. In questo caso, le monoamine agirebbero diversamente rispetto ai normali neurotrasmettitori, in quanto, più che alla produzione di specifiche variazioni della permeabilità di membrana, e quindi di potenziali sinaptici eccitatori e

Digitized by Google

inibitori, sarebbero impiegate per modulare eventi cellulari di durata molto maggiore di quelli alla base della nascita del potenziale d'azione. La mediazione intracellulare di messaggi sinaptici, a opera dei nucleotidi ciclici attivati dalle monoamine, rappresenta, perciò, un mezzo per indurre cambiamenti di lunga durata delle proprietà di membrana e del metabolismo glicidico e proteico dei neuroni. La possibilità di attivare specificamente, attraverso l'azione sinaptica, i nucleotidi ciclici intracellulari, o altre molecole con funzione di «secondo messaggero», consente alle monoamine di esercitare, sui neuroni del S.N.C., effetti trofici di gran lunga più importanti delle fugaci modificazioni elettriche prodotte sulla membrana postsinaptica (Bloom, 1973).

Ruolo del cervelletto nel sistema neurovegetativo

Una vasta serie di dati sperimentali indica che l'azione di controllo esercitata dal cervelletto sulle funzioni motorie somatiche interessa anche le funzioni viscerali. Molto probabilmente, il meccanismo di controllo è analogo e si basa sull'elaborazione dei messaggi che giungono alla corteccia cerebellare dalla periferia viscerale, dall'ipotalamo e dalle aree del sistema limbico attraverso i due principali sistemi afferenti al cervelletto, rappresentati dalle fibre rampicanti e dalle fibre muschiose. Il circuito efferente cerebellare, a partenza dai neuroni di Purkinje della corteccia, trasmette i segnali di controllo ai nuclei cerebellari e alla formazione reticolare, donde sono smistati ai neuroni del tronco dell'encefalo e dell'ipotalamo che controllano il sistema autonomo. Per i dettagli della fisiologia del cervelletto e per le sue relazioni con la motilità somatica si vedano le voci relative (CERVELLETTO, *fisiologia*; MOTORIO SISTEMA). In questa rassegna verranno elencate alcune delle influenze cerebellari sulle funzioni neurovegetative più importanti e di cui si possiedono evidenze sperimentali certe.

Azioni cerebellari sul sistema cardiocircolatorio

La stimolazione della corteccia del verme cerebellare o della porzione rostrale del nucleo del tetto produce modificazioni della pressione arteriosa sistemica. Oltre alle variazioni pressorie (più frequentemente si assiste a una diminuzione della pressione seguita da un aumento alla cessazione della stimolazione), si osserva una ridistribuzione del flusso ematico, che diminuisce nel distretto renale e in quello cutaneo e aumenta nel distretto muscolare. La natura coordinata di queste modificazioni circolatorie induce a ritenere che il cervelletto svolga un'azione importante nell'adattamento della funzione circolatoria alle modificazioni posturali e al movimento in generale, favorendo il flusso ematico nei distretti funzionalmente più impegnati (Doba e Reis, 1972).

Azioni cerebellari sulle manifestazioni dell'attivazione simpatica

La scarica simpatica nei nervi renali viene inibita dalla stimolazione del verme cerebellare (Nisimaru e Yamamoto, 1977). La stimolazione ad alta frequenza della corteccia del verme anteriore inibisce il riflesso galvanicocutaneo. In questo caso, l'effetto cerebellare sulle fibre simpatiche che innervano le ghiandole sudoripare è probabilmente mediato da neuroni della formazione reticolare ventromediale del bulbo (Wang e Borison, 1956). La stimolazione della parte mediana del cervelletto è in grado di inibire le manifestazioni di aggressività, accompagnate dall'attivazione massiva del sistema simpatico, prodotte dalla stimolazione elettrica della regione posterolaterale dell'ipotalamo. In particolari condizioni sperimentali l'inibizione delle manifestazioni simpatiche si accompagna, durante la stimolazione cerebellare, a effetti parasimpatici, come il rallentamento della frequenza cardiaca e il restringimento della pupilla, seguiti poi da un rimbalzo di effetti simpatici alla fine della stimolazione.

Azioni cerebellari sul riflesso pupillare

Come è noto, il diametro pupillare varia inversamente alla intensità di luce che colpisce la retina. Modulando sinusoidalmente l'intensità di luce e registrando le variazioni del diametro pupillare si possono studiare le caratteristiche dinamiche di questo riflesso autonomo a varie frequenze di stimolazione. In animali cerebellectomizzati il riflesso pupillare non segue più le modulazioni ad alta frequenza dell'intensità luminosa. Si ritiene che il cervelletto controlli specificamente l'attività della componente simpatica del riflesso che determina dilatazione della pupilla (Ijichi *et al.*, 1977).

Azioni cerebellari sulla sindrome cinetosica

L'ablazione della parte vestibolare del cervelletto (nodulo, uvula, paraflocculo) comporta, nel cane, una diminuita sensibilità ai disturbi viscerali indotti dalla prolungata stimolazione dei recettori vestibolari; ciò dimostra che nell'archicerebello risiedono i meccanismi di controllo delle manifestazioni viscerali dipendenti dall'apparato vestibolare. È interessante notare che i cani resi praticamente immuni alla sindrome cinetosica dalla cerebellectomia mostrano una normale sensibilità all'azione emetica dell'apomorfina; ciò dimostra che il centro bulbare del vomito non è il bersaglio primario dell'azione del cervelletto (Tyler e Bard, 1949).

FARMACI DEL SISTEMA NEUROVEGETATIVO

Il s.n.v. regola le funzioni della vita viscerale o autonoma. Respirazione, circolazione, digestione, secrezione delle ghiandole esocrine e di certe ghiandole endocrine sono governate dalle due sezioni tra di loro antagoniste del s.n.v.: l'ortosimpatico (o simpatico propriamente detto) e il parasimpatico. Da ciò consegue che i farmaci attivi elettivamente sul s.n.v., o *farmaci autonomotropici* (Adami), occupano un posto rilevante nella farmacologia sistematica e hanno un larghissimo impiego terapeutico.

Le azioni dei farmaci sul s.n.v. si possono esercitare a diversi livelli del simpatico o del parasimpatico e possono essere divise in: azioni sui centri, azioni sui gangli e azioni sulle terminazioni nervose.

Fino a non molto tempo fa, i farmaci attivi sul s.n.v. si dividevano in eccitanti e paralizzanti e, nei trattati della materia, i capitoli della farmacologia neurovegetativa riguardavano i parasimpaticomimetici e i parasimpaticolitici, da un lato, e i simpaticomimetici e i simpaticolitici dall'altro. Con l'evolversi delle conoscenze sui meccanismi di trasmissione nervosa, tale divisione ha perso molto del suo valore e la lista dei farmaci autonomotropici si è arricchita di sostanze che non agiscono direttamente sulla trasmissione ma influenzano le fasi precedenti e susseguenti all'evento sinaptico. Oggi sono state infatti individuate sostanze che bloccano o facilitano la sintesi, la captazione, la liberazione e la distruzione dei vari trasmettitori e che, tramite questi meccanismi, influenzano le funzioni del s.n.v.

Nella tab. VIII sono schematizzate le varie possibilità che ha un farmaco di agire sulla trasmissione degli impulsi nervosi a livello del s.n.v.; per la trattazione dettagliata del meccanismo d'azione v. le varie voci.

Digitized by Google

TAB. VIII. MECCANISMI DELL'INFLUENZA DELLE VARIE SOSTANZE AUTONOMOTROPICHE SUL SISTEMA NERVOSO VEGETATIVO E CONSEGUENTI EFFETTI FARMACOLOGICI

(da *Goodman and Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1980, modificata)

Meccanismo d'azione	Sistema	Farmaci	Effetto
Interferenza con la sintesi dei trasmettitori	colinergico adrenergico	emicolinio α-metiltirosina (v. α-METIL-*p*-TIROSINA)	deplezione di acetilcolina deplezione di noradrenalina
Metabolismo del farmaco identico a quello del trasmettitore	adrenergico	α-metildopa (v.)	spostamento della noradrenalina dovuta al falso trasmettitore α-metilnoradrenalina
Blocco del sistema di captazione della membrana della terminazione nervosa	adrenergico	cocaina (v. COCAINA E SUCCEDANEI SINTETICI) imipramina (v. IMIPRAMINA E DERIVATI)	accumulo di noradrenalina a livello recettoriale
Blocco del sistema di trasporto e di accumulo intracellulare	adrenergico	reserpina (v.)	distruzione della noradrenalina da parte delle MAO mitocondriali e deplezione dai terminali adrenergici
Liberazione dei trasmettitori dalle terminazioni assoniche	colinergico adrenergico (rapido-breve) adrenergico (lento-prolungato)	carbacolo (v. ACETILCOLINA) anfetamina (v.) tiramina guanetidina (v.)	colinomimetico simpaticomimetico deplezione di noradrenalina dai terminali adrenergici
Blocco della liberazione dei trasmettitori	colinergico adrenergico	tossina botulinica bretilio	anticolinergico antiadrenergico
Effetti analoghi a quelli del trasmettitore sul recettore postsinaptico	colinergico: muscarinico nicotinico adrenergico: α β_{1-2} β_1 β_2	metacolina (v. ACETILCOLINA) nicotina (v.) fenilefrina isoproterenolo (v.) dobutamina terbutalina	colinomimetico simpaticomimetico β-mimetico non selettivo stimolante cardioselettivo inibizione selettiva dei muscoli lisci
Blocco dei trasmettitori endogeni a livello del recettore postsinaptico	colinergico: muscarinico colinergico: nicotinico adrenergico: α adrenergico: β β_1	atropina (v. ATROPINA E DERIVATI) D-tubocurarina (v. CURARO E SOSTANZE CURAROSIMILI) esametonio (v. GANGLIOPLEGICI FARMACI) fenossibenzamina (v. FENOSSIBENZAMINA E ANALOGHI) propranololo (v.) metoprololo	 blocco colinergico blocco α-adrenergico blocco β-adrenergico blocco cardioselettivo
Inibizione del catabolismo enzimatico del trasmettitore	colinergico adrenergico	eserina (v.) DFP (v. ANTICOLINESTERASICI FARMACI) inibitori MAO (v. MONOAMINOSSIDASI, INIBITORI DELLE): tranilcipromina, pargilina, nialamide	colinomimetico accumulo di noradrenalina in alcuni siti, potenziamento della tiramina

Bibliografia

Anderson P., Eccles J. C., Sears T. A., *J. Physiol.*, 1974, **174**, 370.
Ahlquist R. P., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1962, **139**, 38.
Bainbridge F. A., *J. Physiol.*, 1915, **50**, 65.
Bennet M. R., *Autonomic Neuromuscular Transmission*, 1972, Cambridge Univ. Press, London, p. 111.
Bloom F. E., *Brain Res.*, 1973, **62**, 299.
Bülbring E., Brading A. F. *et al.* eds., *Smooth Muscle*, 1970, Williams & Wilkins, Baltimore.
Burnstock G., *Pharmacol. Rev.*, 1972, **34**, 509.
Cannon W. B., *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage*, 1929, 2 ed., Appleton, New York, p. 404.

Digitized by Google

Cohen M. I., *How Respiratory Rhythm Originates: Evidence from Discharge Patterns of Brainstem Respiratory Neurones*, in *Breathing, Hering-Breuer Symposium CIBA*, 1970, Churchill, London, p. 125.
De Groat W. C., Lalley P. M., *J. Physiol.*, 1972, **226**, 289.
Doba M., Reis D. J., *J. Physiol.*, 1972, **227**, 729.
Evans M. H., McPhersn A., *J. Physiol.*, 1960, **150**, 105.
Falck B., Hillarp M. A. *et al.*, *J. Histochem. Cytochem.*, 1962, **10**, 348
Goodman Gilman A., Goodman L., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1980, 6 ed., Macmillan, New York.
Greengard P., *Nature*, 1976, **260**, 101.
Haefely W., *Handb. Exp. Pharmakol.*, 1972, **33**, 661.
Haylett D. G., Jenkinson D. H., in Rang H. P., *Drug Receptors*, 1973, Macmillan, London.
Hedqvist P., von Euler U. S., *Neuropharmacology*, 1972, **11**, 177.
Ijichi Y., Kiyohara T. *et al.*, *Brain Res.*, 1977, **128**, 69.
Iversen L. L., *Br. Med. Bull.*, 1973, **29**, 130.
Korn H., Wandt R., Albe-Fessard D., *Electroencephalogr. Neurophysiol.*, 1966, **21**, 209.
Korn H., *Brain Res.*, 1969, **16**, 23.
Lands A. M., Arnold A. *et al.*, *Nature*, 1967, **214**, 597.
Langer S. Z., *Br. J. Pharmacol.*, 1977, **60**, 481.
Levi-Montalcini R., *Science*, 1964, **143**, 105.
Levi-Montalcini R., Angeletti P. U., *Physiol Rev.*, 1968, **48**, 534.
Livingston K. E., Hornykiewicz, *Limbic Mechanisms*, 1978, Plenum, New York.
MacLean P. D., *The Triune Brain, Emotion and Scientific Bias*, in *Neurosciences Research Program*, 1970, Rockefeller Univ. Press, New York, Chapt. 23, p. 336.
Matthews M. R., Raisman G., *J. Anat.*, 1969, **105**, 255.
Nauta W. J. H., *Hypothalamic Nuclei and Fiber Connections*, in Haymaker W., Anderson E., Nauta W. J. H. eds., *The Hypothalamus*, 1969, Thomas, Springfield, p. 136.
Nauta W. J. H., in Hockman C. H. ed., *Limbic System Mechanisms and Autonomic Function*, 1972, Thomas, Springfield, p. 21.
Newman P. P., Wölstencroft J., *J. Physiol.*, 1960, **152**, 87.
Newman P. P., *Visceral Afferent. Functions of the Nervous System*, 1974, Arnold, London.
Nisimaru N., Yamamoto M., *Brain Res.*, 1977, **133**, 371.
Owman C., Sjöstrand N. O., *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.*, 1965, **66**, 300.
Patton H. D., Amassian V. E., *Am. J. Physiol.*, 1951, **167**, 815.
Pick J., *The Autonomic Nervous System. Morphological, Comparative, Clinical and Surgical Aspects*, 1970, Lippincon, Philadelphia.
Potter L. T., *J. Physiol.*, 1968, **206**, 145.
Rall T. W., *Pharmacol. Rev.*, 1972, **24**, 399.
Richardson K. C., *Am. J. Anat.*, 1964, **114**, 173.
Robison G. A., Butcher R. W., Sutherland E. W., *Cyclic AMP*, 1971, Academic Press, New York, p. 225.
Sillito A. M., Zbrozyna A. W., *J. Physiol.*, 1970, **211**, 767.
Smith A. D., *Br. Med. Bull.*, 1973, **29**, 123.
Snider R., in Hockman C. H. ed., *Limbic System Mechanisms and Autonomic Function*, 1972, Thomas, Springfield.
Starke K., *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 1977, **77**, 1.
Tyler D. B., Bard P., *Physiol. Rev.*, 1949, **29**, 311.
Vogt M., *Br. Med. Bull.*, 1973, **29**, 168.
Wang S. C., Borison H. L., *Gastroenterology*, 1952, **22**, 1.
Wang G., Borison V. W., *J. Neurophysiol.*, 1956, **19**, 564.
Whitby L. G., Axelrod J. *et al.*, *J. Pharmac. Exper. Therapy*, 1961, **132**, 193.
Wood J. D., *Physiol. Rev.*, 1975, **55**, 307.

BRUNELLO GHELARDUCCI

CENNI DI SEMEIOTICA GENERALE

La semeiotica del s.n.v. si avvale di una serie di test e di manovre volti alla verifica delle principali funzioni che sono da esso controllate, quali la regolazione della pressione arteriosa, del flusso ematico periferico, della sudorazione, della piloerezione, della secrezione gastrica, e la termoregolazione (v. sopra: *fisiologia*). Come risulta dalla tab. IX, le prove che tale esame clinico comprende sono basate su test farmacologici e strumentali (quali, ad es., la registrazione della pressione arteriosa, l'ECG, la pletismografia, la misurazione della temperatura cutanea) eseguiti dopo appropriate manovre.

La manovra di Valsalva viene comunemente usata per saggiare la funzionalità dei riflessi barocettivi. Consiste in uno sforzo espiratorio a glottide chiusa. L'aumento della pressione intratoracica dopo lo sforzo provoca un iniziale aumento della pressione arteriosa, seguito da una sua diminuzione per riduzione del ritorno venoso e della gettata cardiaca. La riduzione di pressione associata a quella dell'ampiezza del polso inibisce i barocettori, determinando quindi tachicardia e aumento delle resistenze periferiche. Quando la glottide si riapre, la pressione intratoracica e la gettata cardiaca ritornano nella norma, ma i vasi periferici sono ancora costretti e la pressione arteriosa sale quindi a livelli superiori alla norma (« effetto rimbalzo »). Ciò stimola i barocettori, determinando una bradicardia e il ritorno della pressione a un livello normale.

Anche il test che comporta l'applicazione di una pressione negativa alla parte inferiore del corpo è usato per saggiare la funzionalità dei barocettori. Viene generalmente adottato in pazienti che non possono mantenere una posizione eretta o nei casi in cui non è conveniente praticare la manovra di Valsalva.

Molto importanti sono anche tutte le manovre volte a saggiare i fenomeni di compenso della pressione arteriosa a variazioni della postura, quali, ad es., un rapido passaggio dal clino- all'ortostatismo, oppure l'inclinazione passiva di soggetti adagiati su una tavola. Tali manovre sono abitualmente impiegate nell'esame clinico dell'ipotensione ortostatica.

Nella semeiologia vegetativa vengono anche comunemente valutate le risposte del circolo periferico a manovre che inducono una vasocostrizione o una vasodilatazione, strettamente correlate, a loro volta, a tutte le manovre precedentemente trattate, volte a saggiare la regolazione della pressione arteriosa, la termoregolazione, etc.

Una vasocostrizione, ad es., è prontamente evocata nei vasi della mano in risposta a un singolo respiro profondo (Gilliatt, 1948). Uno stress emotivo, quale quello indotto da un calcolo aritmetico, causa un aumento della pressione arteriosa e un afflusso di sangue dal distretto splancnico e dalla cute al distretto muscolare (Fencl e coll., 1959).

L'applicazione di freddo causa una vasocostrizione locale. Lewis (1930) ha descritto fenomeni di vasodilatazione dopo un energico raffreddamento di alcune parti del corpo: dopo una breve immersione in acqua ghiacciata, la temperatura delle dita sale oltre i livelli di base; se la temperatura viene controllata dopo periodi di immersione più lunghi, si nota, dopo un iniziale aumento della temperatura, registrato dopo pochi minuti di raffreddamento, un'alternanza di vasodilatazione e vasocostrizione.

Nella malattia di Fabry, nelle lesioni vascolari, nelle lesioni midollari e nella sindrome dei neuromi multipli delle mucose si riscontrano sovente modificazioni alla triplice risposta di Lewis (1927).

Queste e altre manovre dell'esame semeiologico del s.n.v. vengono esposte nella tab. IX.

Bibliografia

Appenzeller O., *The Autonomic Nervous System. An Introduction to Basic and Clinical Concepts*, 1982, 3 ed., Elsevier, Amsterdam.
Fencl U., Hejl Z. *et al.*, *Clin. Sci.*, 1959, **18**, 491.
Gilliatt R. W., *J. Physiol. (Lond.)*, 1948, **107**, 76.
Lewis T., *The Blood Vessels of the Human Skin and their Responses*, 1927, Shaw, London.
Lewis T., *Heart*, 1930, 15, 177.

OTTO APPENZELLER

TAB. IX. ALCUNI TEST UTILI PER LA VALUTAZIONE DELLE FUNZIONI NEUROVEGETATIVE NELL'UOMO
(riprodotta per gentile autorizzazione della Elsevier Biomedical Press: da Appenzeller O., *The Autonomic Nervous System. An Introduction to Basic and Clinical Concepts*, 1982, 3 ed., revisionata e allargata)

Test	Metodi	Risposta normale	Sede della lesione	Quadro clinico	Risposte alterate
Variazione posturale della pressione arteriosa; manovra di Valsalva; applicazione di pressione negativa alla parte inferiore del corpo.	Sfigmomanometro; registrazione intrarteriosa della pressione arteriosa.	Assenza di variazioni della pressione arteriosa; « effetto rimbalzo » alla fine della manovra di Valsalva o dopo cessazione della pressione negativa.	Via afferente, centro o via efferente, del riflesso barocettivo.	Caduta sintomatica della pressione arteriosa in uno stadio acuto e solo raramente in stadi successivi.	Caduta della pressione arteriosa nella stazione eretta o durante il sollevamento verso l'alto; assenza di « effetto rimbalzo ».
Riscaldamento radiante del tronco.	Pletismografia o calorimetria della mano o dell'avambraccio.	Vasodilatazione, aumento del flusso sanguigno.	Recettori cutanei; afferenze; centro; efferenze o vasi sanguigni.	Anestesia nell'area riscaldata (?).	Nessun aumento del flusso sanguigno.
Applicazione di freddo ai piedi.	Pletismografia della mano; registrazione della pressione arteriosa.	Caduta riflessa del flusso sanguigno entro pochi secondi; adattamento del flusso; aumento della pressione arteriosa.		Anestesia nell'area raffreddata (?).	Assenza di variazioni del flusso sanguigno e di aumento della pressione arteriosa.
Misurazione della temperatura orale, rettale o del condotto uditivo esterno.	Riscaldamento o appropriate condizioni atmosferiche.	Temperatura normale.	Meccanismo centrale della termoregolazione; fibre sudoripare o vasomotorie; cute.	Confusione, coma, assenza di sudorazione, cute secca e calda.	Ipertermia.
	Raffreddamento o appropriate condizioni atmosferiche.		Strutture centrali della termoregolazione o connessioni vasocostrittrici efferenti, lesione metabolica.	Confusione, coma, cute fredda, rigidità, assenza di brivido.	Ipotermia.
	Pirogeno e.v.	Febbre.	Strutture centrali della termoregolazione o connessioni vasomotorie efferenti, lesione ipotalamica o spinale al di sopra del livello di emergenza del simpatico (?).		Assenza di febbre.
Riscaldamento prolungato di un arto.	Pletismografia o calorimetria della mano o dell'avambraccio.	Vasodilatazione, aumento del flusso sanguigno.	Strutture centrali della termoregolazione, connessioni vasomotorie efferenti o alterazioni vascolari.		Nessuna variazione del flusso sanguigno.

segue

Digitized by Google

TAB. IX. ALCUNI TEST UTILI PER LA VALUTAZIONE DELLE FUNZIONI NEUROVEGETATIVE NELL'UOMO
(riprodotta per gentile autorizzazione della Elsevier Biomedical Press: da Appenzeller O., *The Autonomic Nervous System. An Introduction to Basic and Clinical Concepts*, 1982, 3 ed., revisionata e allargata)

Test	Metodi	Risposta normale	Sede della lesione	Quadro clinico	Risposte alterate
Riscaldamento del corpo, monitoraggio della temperatura nel condotto uditivo esterno.	Misurazione della resistenza elettrica della cute od osservazione.	Caduta della resistenza cutanea, sudorazione.	Strutture centrali della termoregolazione, connessioni simpatiche sudomotorie efferenti o ghiandole sudoripare.	Patologia cutanea (?); intolleranza al calore.	Assenza di variazioni della resistenza cutanea e di sudorazione.
Calcolo aritmetico mentale, rumore, dolore.	Pletismografia della mano, registrazione intrarteriosa della pressione arteriosa.	Caduta del flusso nella mano, aumento della pressione arteriosa.	Fibre efferenti costrittrici ai vasi cutanei.		Nessuna variazione.
Elevazione passiva delle gambe in clinostatismo, respirazione negativa, accovacciamento.	Pletismografia dell'avambraccio.	Aumento del flusso sanguigno nell'avambraccio (diminuzione della vasocostrizione).	Fibre vasocostrittrici simpatiche ai vasi del muscolo scheletrico o ai vasi sanguigni.		Nessuna variazione del flusso sanguigno.
Passaggio dal clino- all'ortostatismo, respirazione a pressione positiva, manovra di Valsalva, accelerazione radiale, ipercapnia, esercizi delle gambe.	Idem.	Diminuzione del flusso nell'avambraccio (aumento di vasocostrizione).	Idem.		Nessuna variazione del flusso sanguigno.
Stimoli emotivi, paura, calcolo aritmetico mentale, dolore.	Idem.	Aumento del flusso nell'avambraccio.	Fibre colinergiche vasodilatatrici simpatiche al muscolo scheletrico o ai vasi sanguigni.		Nessuna variazione.
Osservazione dei peli.	Iniezione intradermica di acetilcolina.	Piloerezione.	Nervi simpatici postgangliari.		Nessuna variazione.
Iniezione di efedrina o metilanfetamina nell'arteria brachiale, 50-500 μg/min.	Pletismografia della mano.	Caduta del flusso nella mano.	Idem.	Mano calda e secca.	Nessuna variazione.
Misurazione della temperatura delle dita o dell'eliminazione di calore durante il raffreddamento delle dita.	Immersione in acqua fredda.	Alternanza di vasodilatazione e vasocostrizione, fenomeno di Lewis (v. sotto).	Vasi sanguigni.	Evidente patologia vascolare.	Nessuna variazione.

segue

TAB. IX. ALCUNI TEST UTILI PER LA VALUTAZIONE DELLE FUNZIONI NEUROVEGETATIVE NELL'UOMO
(riprodotta per gentile autorizzazione della Elsevier Biomedical Press: da Appenzeller O., *The Autonomic Nervous System. An Introduction to Basic and Clinical Concepts*, 1982, 3 ed., revisionata e allargata)

Test	Metodi	Risposta normale	Sede della lesione	Quadro clinico	Risposte alterate
Iniezione intrarteriosa (arteria brachiale) o e.v. di noradrenalina, 30-10 μg/min.	Pletismografia della mano o pressione arteriosa intrarteriosa.	Caduta del flusso, aumento della pressione arteriosa.			Nessuna variazione.
Iniezione intrarteriosa (arteria brachiale) di acetilcolina, 300-500 μg/min.	Pletismografia della mano, osservazione.	Aumento del flusso sanguigno o arrossamento.			Nessuna variazione.
Frequenza cardiaca.	Atropina e.v.	Aumento della frequenza cardiaca.	Nervo vago o suoi nuclei.	Tachicardia.	Nessuna variazione.
Acidità gastrica.	0,01 U di insulina/kg di peso corporeo.	Aumento dell'acidità gastrica.	Idem.		Nessuna variazione.
Frequenza cardiaca a riposo.	ECG.	60-80 battiti/min.	Danno parasimpatico.	Tachicardia 90-100 battiti/min.	
Intervallo fra un battito e l'altro (R-R); variazioni della frequenza cardiaca durante la respirazione profonda.	Respiri profondi (6/min); registrazione con videomonitoraggio della frequenza cardiaca; differenza fra le frequenze cardiache massima e minima.	≥ 15 battiti/min.	Danno parasimpatico.		≤ 10 battiti/min.
Rapporto 30/15.	Registrazione ECG; misurazione degli intervalli R-R al 15° e al 30° battito dopo assunzione della stazione eretta.	> 1,03.	Nervo vago.		≤ 1,00.
Rapporto di Valsalva.	Espirazione in un boccaglio connesso a un manometro: mantenimento di 40 mmHg per 10 sec; calcolo del rapporto fra il più lungo intervallo R-R dopo la manovra di Valsalva e il più breve intervallo R-R durante la manovra di Valsalva.	≥ 1,21.	Vie afferenti, efferenti o centrali del riflesso barocettivo.	Caduta sintomatica della pressione arteriosa immediatamente dopo l'assunzione della stazione eretta, raramente in tempi successivi.	1,11-1,20 (ai limiti della norma); ≤ 1,10.

segue

Digitized by Google

TAB. IX. ALCUNI TEST UTILI PER LA VALUTAZIONE DELLE FUNZIONI NEUROVEGETATIVE NELL'UOMO (riprodotta per gentile autorizzazione della Elsevier Biomedical Press: da Appenzeller O., *The Autonomic Nervous System. An Introduction to Basic and Clinical Concepts*, 1982, 3 ed., revisionata e allargata)

Test	Metodi	Risposta normale	Sede della lesione	Quadro clinico	Risposte alterate
Riflesso all'immersione.	Immersione del viso (in acqua fredda).	Bradicardia; apnea; aumento della pressione arteriosa.	Territorio di innervazione sensitiva del trigemino; glomi carotidei; riflessi vagali (polmonari); tronco dell'encefalo (neuroni inspiratori; centro cardioinibitore); efferenze vagali.	Arresto cardiaco riflesso durante intubazione o broncoaspirazione; asma; procedimenti odontoiatrici; insufficienza respiratoria cronica; apnea del sonno; sindrome di Pickwick; sindrome della maledizione di Ondina; sindrome di apnea-stridore laringeo-bradicardia.	Tachicardia o assenza di variazioni della frequenza cardiaca; nessuna variazione o caduta della pressione arteriosa.
Fenomeno della triplice risposta di Lewis.	Iniezione intradermica di istamina (soluzione 1:1000).	*a*) Vasodilatazione capillare: macchia eritematosa di qualche mm, che appare entro pochi sec e raggiunge il massimo in 1 min; *b*) ponfo che appare in 1-2 min nel punto dell'iniezione; *c*) vivido arrossamento, con estensione di ca. 1 cm intorno alla macchia eritematosa.	Lesione del simpatico.	Malattia di Fabry; sindrome dei neuromi multipli delle mucose; patologia vascolare; lesioni midollari.	Assenza del vivido arrossamento.

PATOLOGIA

SOMMARIO

Premessa

È assai arduo inquadrare in limiti ben definiti la patologia del s.n.v. La difficoltà nasce dalla complessità del ruolo svolto da questo sistema che interviene nella regolazione di tutte le funzioni viscerali dell'organismo, sicché risulta in qualche modo coinvolto in varie situazioni patologiche in cui queste funzioni sono alterate; dagli stretti rapporti che intercorrono tra esso e il sistema nervoso della vita di relazione, per cui malattie di quest'ultimo spesso si manifestano con turbe neurovegetative e viceversa; infine, dalle relazioni che il s.n.v. contrae con quello endocrino, integrandosi in quel sistema neuroendocrino (v. NEUROENDOCRINOLOGIA), le cui componenti nervosa e umorale sono strettamente correlate, non solo sul piano della fisiologia, ma anche su quello della patologia.

A tutto ciò si aggiungono la difficoltà delle interpretazioni patogenetiche e la scarsità e aspecificità dei reperti anatomopatologici (v. sotto), che rendono ancora più ardua una classificazione valida delle malattie del s.n.v.

Digitized by Google

Un tentativo di sistematizzazione può essere realizzato considerando i diversi livelli anatomofunzionali del s.n.v., a cominciare da quello corticale, per scendere a quello ipotalamico, troncoencefalico, midollare fino alle strutture nervose periferiche.

Si parla, infatti, di *sindromi vegetative corticali*: tali sindromi sono state riscontrate per lesioni del lobo frontale (modificazioni della pressione arteriosa; turbe vasomotorie; ipertermia e/o ipotermia, ad es. per *ictus* cerebrale; iperidrosi; disturbi del controllo della minzione; etc.); per lesioni della corteccia temporale e del sistema limbico (modificazioni del ritmo del respiro e delle funzioni cardiovascolari; alterazioni dell'attività motoria gastrointestinale; modificazioni istintivo-affettive nel quadro di turbe del comportamento; etc.).

Una patologia irritativa corticale con localizzazione non sicuramente precisata può essere responsabile di crisi epilettiche vegetative, classificate da Gastaut nel 1963, in rapporto all'apparato viscerale interessato, in *a*) crisi digestive; *b*) crisi enuretiche; c) crisi vasomotorie; *d*) crisi sessuali; *e*) crisi respiratorie.

Le *sindromi vegetative ipotalamiche* sono caratterizzate da una sintomatologia complessa e multiforme, in relazione alla molteplicità e varietà delle funzioni di regolazione vegetativa svolte dall'ipotalamo (v.). Possono, così, osservarsi: disturbi della termoregolazione, con ipotermia o ipertermia e turbe della sudorazione, con crisi di iperidrosi e acrocianosi; alterazioni della motilità e del trofismo del tubo gastroenterico (accelerazione o ritardo del transito, iper- o iposecrezione, etc.); alterazioni della vasomotilità, della frequenza e del ritmo del cuore; disturbi del sonno; disordini del senso di fame e di sete, con obesità o magrezza da anoressia e con turbe dell'equilibrio idrico; anomalie del comportamento, con crisi periodiche di rabbia violenta o sintomi di ipersessualità. Gli intimi, reciproci rapporti funzionali tra ipotalamo e ipofisi e la stessa contiguità anatomica tra queste due strutture rendono, poi, ragione del frequente coinvolgimento della sfera endocrino-ormonale, fino alla comparsa di quadri morbosi di chiara o prevalente matrice endocrina, come il diabete insipido, la pubertà precoce o ritardata, gli ipogonadismi, etc. (v. anche: IPOTALAMO, *generalità di fisiopatologia*; *cenni di patologia*).

Lesioni che interessino il tronco dell'encefalo possono dar luogo a *sindromi vegetative del tronco encefalico* per compromissione, sia di vie discendenti ipotalamiche, sia di centri per il controllo di varie funzioni viscerali (circolatoria, respiratoria, digerente, della motilità pupillare). Anche in questi casi la sintomatologia è varia e complessa a seconda del numero e del significato funzionale delle strutture coinvolte.

Sindromi vegetative midollari possono osservarsi per qualunque tipo di lesione del midollo spinale, più spesso per offese di natura traumatica e raramente per lesioni neoplastiche o vascolari. Tipica è la sindrome di Claude Bernard-Horner da lesioni midollari a livello CVIII-TII (V. BERNARD-HORNER, SINDROME DI).

Le turbe vegetative riguardano i territori innervati dai segmenti midollari sottostanti alla lesione. Nella fase acuta, ad alterazioni della temperatura cutanea (in genere nel senso di un aumento) si accompagnano scomparsa dei riflessi pilomotori e sudorali e paralisi vescicale e rettale. Nella fase cronica, o nel caso di lesioni che si instaurino con lenta gradualità, la temperatura cutanea è diminuita, si evoca un vivace riflesso pilomotore dallo stesso lato della stimolazione e il riflesso sudorale è limitato al territorio interessato dall'anestesia. Il comportamento della vescica e del retto varia a seconda del livello della lesione.

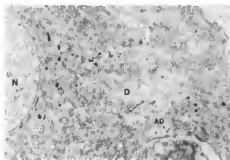



Fig. 60. Neurone simpatico normale. N) Nucleo; D) dendrite con contatti assodendritici (AD). Nel citoplasma sono visibili il reticolo endoplasmatico granulare e numerosi mitocondri. 12.000 ×. (*Osservazione Appenzeller*).

Lesioni della *catena simpatica paravertebrale*, se localizzate a livello cervicale, provocano una sindrome di Claude Bernard-Horner se la patologia è lesionale, mentre se questa è irritativa causano una sindrome di Pourfour Du Petit, con midriasi, allargamento della rima palpebrale, esoftalmo. Una lesione all'altezza del ganglio stellato provocherà un quadro da paralisi simpatica a livello del capo, del collo, dell'arto superiore e della parte superiore del torace (sindrome di Bernard-Horner, vasodilatazione del viso e del braccio con modificazioni della temperatura cutanea, scomparsa dei riflessi pilomotorio e sudorale al viso, al collo e al braccio). Per lesioni che interessino livelli inferiori, alterazioni vasomotorie e perdita dei riflessi pilomotorio e sudorale si manifesteranno in corrispondenza delle zone innervate dai gangli lesi. Ancora, lesioni di radici e di nervi periferici provocano perdita delle funzioni vegetative nelle zone innervate.

Nel 1971 Bannister ha addirittura affermato che solo tre sindromi (di Riley-Day, di Shy-Drager, di Adie) sarebbero provocate da una *primitiva* degenerazione del

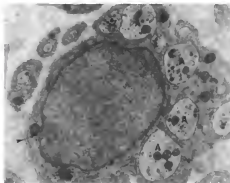



Fig. 61. Cellula di Schwann normale, della catena simpatica paravertebrale, che inguaina vari assoni (A). La membrana basale (indicata dalla freccia) circonda l'intero complesso. 13.000 ×. (*Osservazione Appenzeller*).

Digitized by Google

s.n.v. Esistono tuttavia molte altre forme morbose in cui è stata ipotizzata una primitiva compromissione neurovegetativa. Nel caso dell'*adiposità dolorosa* (alterata distribuzione del tessuto sottocutaneo) si è posta l'ipotesi di una lesione ipotalamica, e così nella *lipodistrofia progressiva*, nonostante non vi siano reperti anatomopatologici sicuri. In alcune forme di *emiatrofia facciale progressiva* è stata ipotizzata una lesione dei centri trofici vegetativi; nella *sindrome di Melkersson* (edema di Quincke localizzato alla faccia, paralisi ricorrente del VII di tipo periferico e lingua scrotale) è stata ipotizzata una lesione del s.n.v. data la sua associazione con altri disturbi, quali il megacolon. Tali sindromi, insieme alla malattia di Reynaud, all'edema di Quincke, all'eritromelalgia, all'acrocianosi essenziale, hanno però una etiopatogenesi più complessa per cui, per la loro trattazione, si rimanda alle singole voci: ACROCIANOSI (I, 356); ERITROMELALGIA (VI, 95); MELKERSSON-ROSENTHAL, MALATTIA DI (IX, 762); QUINCKE, EDEMA ANGIONEUROTICO DI; RAYNAUD, MORBO DI.

Fig. 62. Microascessi (*freccia*) nella catena simpatica paravertebrale di paziente con setticemia. Colorazione ematossilina-eosina. 120 ×. (*Osservazione Appenzeller*).

Fig. 63. Infiltrati perivenosi non specifici, linfocitari e plasmacellulari, nella catena simpatica paravertebrale di individuo anziano. Colorazione ematossilina-eosina. 200 ×. (*Osservazione Appenzeller*).

Fig. 64. Infiltrati diffusi di linfociti e di polimorfonucleati nella catena simpatica paravertebrale di paziente affetto da febbre maculosa delle Montagne Rocciose. Colorazione cresilvioletto e violetto. 290 ×. (*Osservazione Appenzeller*).

Reperti istopatologici nella patologia del sistema neurovegetativo

Le reazioni istopatologiche del sistema nervoso sono, in generale, piuttosto stereotipe: cioè il sistema nervoso reagisce con un numero relativamente limitato di alterazioni morfologiche a una grande varietà di fattori patogeni. Anche nel s.n.v. (figg. 60 e 61), quindi, le alterazioni istopatologiche sono, generalmente, aspecifiche (figg. 62-69).

Per gli aspetti istopatologici relativi ai tumori del s.n.v., si rinvia al capitolo *tumori* (col. 1013).

Nello studio delle colonne intermediolaterali del midollo nella sindrome di Shy-Drager e nella degenerazione multisistemica è stata riscontrata, rispetto ai controlli, una diminuzione del numero dei neuroni. Tuttavia, sono necessari accurati studi quantitativi per poter confermare la presenza e determinare l'entità della perdita neuronale. I neuroni simpatici dei gangli autonomi di pazienti affetti da neuropatia diabetica o alcolica mostrano delle alterazioni notevoli. È stato riscontrato un gran numero di anomali neuroni giganti, rigonfiati da materiale rifrangente. Questo materiale è positivo alla reazione dell'ac. periodico di Schiff, ma non si colora con colorazioni per i grassi. I granuli di pigmento normalmente presenti nei neuroni, possono scomparire in quelli colpiti. Questi neuroni giganti si colgono in tutti gli stadi del processo di degenerazione, a volte ridotti a una capsula vuota. Non è stata ancora dimostrata una relazione diretta fra queste alterazioni morfologiche in pazienti con neuropatia diabetica o alcolica e la sintomatologia neurovegetativa osservata. È da rilevare, inoltre, che tali neuroni sono anche stati occasionalmente descritti in gangli di pazienti deceduti in età avanzata, senza aver mai sofferto di neuropatia diabetica o alcolica.

Nell'amiloidosi primitiva del sistema nervoso periferico con grave compromissione vegetativa, si riscontrano depositi di amiloide nei nervi somatici e autonomi, ma, ancora una volta, questi reperti non sono in stretta relazione con i disturbi neurovegetativi. Ciononostante, la scomparsa di fibre correlate alla funzionalità vegetativa, in particolare del nervo surale, che può essere determinata mediante un'analisi quantitativa dei nervi periferici, mostra una certa correlazione con la sintomatologia clinica.

La presenza di fasci nervosi giganti nei plessi mienterici di pazienti affetti dalla malattia di Charcot-Marie-Tooth

giustifica la sintomatologia clinica di compromissione vegetativa che si riscontra in questa malattia. L'assenza di catecolamine, individuabili con metodiche di istofluorescenza, in nervi vasomotori di pazienti affetti da ipotensione ortostatica idiopatica, può rappresentare il substrato istopatologico della compromissione delle risposte vasocostrittrici e della concomitante ipersensibilità da denervazione. Questa assenza specifica è anche dimostrabile nei plessi nervosi perivascolari dei vasi dei muscoli scheletrici nella neuropatia diabetica e in altre neuropatie. Una deficienza analoga è stata confermata anche da studi ultrastrutturali dei plessi perivascolari della vena safena.

Sono stati fatti studi quantitativi sullo splancnico, per valutare il numero delle fibre emergenti dal midollo, nella sindrome di Shy-Drager e nell'ipotensione ortostatica

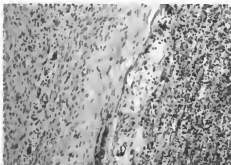



Fig. 65. Infiltrazione di cellule leucemiche nell'epinevrio della catena simpatica paravertebrale. Colorazione ematossilina-eosina. 80 ×. (*Osservazione Appenzeller*).

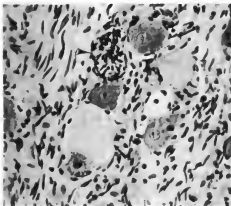



Fig. 66. Neurone simpatico gigante (*freccia*). In alto è visibile un nodulo gliale (*punta di freccia*), che è tutto ciò che resta di un neurone degenerato. Il reperto si riferisce alla catena simpatica paravertebrale di un soggetto diabetico con neuropatia del sistema autonomo. Colorazione ematossilina-eosina. 400 ×. (*Osservazione Appenzeller*).

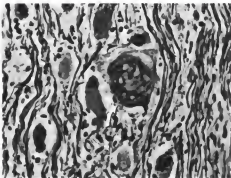



Fig. 67. Neurone simpatico in degenerazione, dopo irradiazione mediastinica con raggi X, che presenta alterazioni granulo-vacuolari (*freccia*). Catena simpatica paravertebrale di un soggetto con miastenia grave. Colorazione all'argento di Bodian. 400 ×. (*Osservazione Appenzeller*).

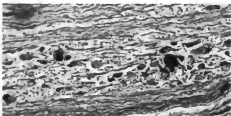



Fig. 68. Formazioni sferiche argentofile simili a corpi di Lewy. Catena simpatica paravertebrale di un paziente con demenza senile. Colorazione all'argento di Bodian. 160 ×. (*Osservazione Appenzeller*).

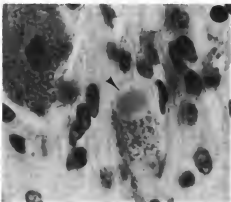



Fig. 69. Corpo di Lewy (*freccia*) in un neurone simpatico di un paziente con morbo di Parkinson. Colorazione ematossilina-eosina. 650 ×. (*Osservazione Appenzeller*).

Digitized by Google

idiopatica. L'efferenza splancnica è importante nel mantenimento della pressione arteriosa. Nel VII segmento midollare toracico è stata riscontrata una riduzione del 17%, rispetto ai controlli, dei corpi cellulari dei neuroni neurovegetativi pregangliari e dei loro assoni nei pazienti con sindrome di Shy-Drager; la riduzione raggiungeva valori del 52%, rispetto ai controlli, nell'ipotensione ortostatica idiopatica. In questi pazienti sono anche numericamente ridotte le fibre B delle radici spinali ventrali, ma, sorprendentemente, la comparsa di ipotensione nella stazione eretta non si verifica fino a quando non risultano perduti più della metà dei neuroni autonomi pregangliari. Questi reperti sono a favore dell'opinione che nella sindrome di Shy-Drager vi sia una degenerazione multisistemica e non siano quindi colpiti solo i neuroni correlati al s.n.v.

Alterazioni del controllo cardiovascolare e ipotensione arteriosa posturale

Nell'ortostasi, il mantenimento della pressione arteriosa dipende da impulsi nervosi che, generati nei barocettori, raggiungono il centro cardiovascolare del tronco dell'encefalo. Si verifica un'inibizione del tono parasimpatico e una stimolazione del simpatico cardiovascolare, con liberazione di neurotrasmettitori simpatici dalle terminazioni nervose periferiche: si verificano vasocostrizione venosa e arteriolare ed effetti cardiaci inotropo e cronotropo positivi, dovuti, questi ultimi, oltre che alla liberazione di noradrenalina, alla diminuzione del tono vagale. È infine necessaria un'adeguata volemia per mantenere la gittata cardiaca ed evitare l'ipotensione posturale sintomatica.

Nella stazione eretta, la componente neurogena primaria della risposta circolatoria è rappresentata da un aumento del tono simpatico dovuto alla liberazione di noradrenalina e da essa mediato. Soggetti con ipotensione posturale di varia origine hanno quasi sempre delle risposte anormali all'ortostasi e all'esercizio fisico, che dipendono dai livelli di noradrenalina: sulla base di questi ultimi si possono avanzare delle ipotesi patogenetiche sulla caduta pressoria posturale sintomatica. È stata trovata una marcata diminuzione del contenuto di noradrenalina delle fibre che innervano i vasi in pazienti con ipotensione ortostatica idiopatica dovuta a patologia isolata del sistema nervoso autonomo. Se si somministra a tali pazienti la tiramina, una sostanza che stimola la liberazione di noradrenalina, essi non reagiscono con l'aumento dei valori di noradrenalina ematica che ci si aspetterebbe normalmente. In tali pazienti i livelli di noradrenalina sono bassi anche nella posizione clinostatica.

Anche in individui con neuropatie periferiche si verifica una diminuzione della secrezione di noradrenalina in risposta all'ortostasi e sono stati segnalati bassi valori di noradrenalina nel clinostatismo.

Alcuni pazienti con integrità funzionale del s.n.v. presentano un alterato controllo cardiovascolare a causa dell'inadeguato funzionamento di strutture centrali impegnate in questo controllo. L'ipotensione posturale, con normale aumento di noradrenalina in seguito alla somministrazione di tiramina, sono reperti comuni nella sindrome di Shy-Drager (v. sotto e v. anche: SHY-DRAGER, SINDROME DI), o in pazienti con patologia cerebrovascolare, oppure nella sindrome di Parkinson o nella degenerazione strionigrica. I livelli di noradrenalina sono normali a riposo, ma la risposta alla stazione eretta è assente. Tali pazienti hanno altri segni di patologia del S.N.C. e la somministrazione di farmaci che interferiscono con l'attività del s.n.v. può considerevolmente aggravare, o addirittura far precipitare, l'ipotensione ortostatica sintomatica.

Farmaci antipertensivi, o altre condizioni che abitualmente interferiscono con la vasocostrizione o con l'attività della noradrenalina, inducono un'ipotensione ortostatica sintomatica basata su meccanismi simili a quelli che si notano in individui con forte diminuzione della volemia. I farmaci più comunemente implicati sono gli alfabloccanti, quali la clorpromazina, e le sostanze che agiscono direttamente sui vasi causando una vasodilatazione, come, ad es., l'alcol. Se questi farmaci non esercitano un'azione diretta sui betarecettori, il passaggio alla stazione eretta sarà accompagnato da una marcata tachicardia; il che può chiarire la natura dell'ipotensione ortostatica. L'ipotensione ortostatica sintomatica, che si evidenzia con una sensazione di stordimento all'assunzione della stazione eretta, può spesso essere classificata sulla base dei valori di noradrenalina a riposo e nella stazione eretta, e ciò consente di impostare un'adeguata terapia. Naturalmente, una concomitante valutazione del quadro neurologico può fornire utili indicazioni. Sia che riconosca come causa l'azione di farmaci oppure di situazioni patologiche, l'ipotensione posturale può essere correlata, dal punto di vista patogenetico a compromissione di strutture periferiche del s.n.v., a coinvolgimento delle strutture centrali, o a forte diminuzione della volemia.

La maggior parte dei farmaci utilizzati nel trattamento dell'ipertensione riduce o abolisce i riflessi di compenso circolatorio a cadute della gittata cardiaca, quali quelli indotti dalla stazione eretta. Dosi anche modeste di tali farmaci, somministrate a pazienti nei quali la funzionalità dei barocettori è abolita o ridotta, possono provocare cadute anche drammatiche della pressione arteriosa. Essi devono quindi essere evitati in diabetici e in alcolisti con neuropatia periferica, nei quali la funzionalità dei barocettori è spesso compromessa. Nella fase acuta successiva a un accidente cerebrovascolare, in cui l'attività dei barocettori può essere temporaneamente abolita, non deve essere praticata terapia ipotensiva finché la funzionalità neuronale non sia, almeno in parte, ripristinata. L'esame di pazienti postictali mediante la manovra di Valsalva ha dimostrato che l'« effetto rimbalzo » è diminuito o assente.

In un gran numero di soggetti anziani la funzionalità dei barocettori è ridotta, anche se non hanno sofferto in precedenza di accidenti cerebrovascolari (Johnson *et al.*, 1965). In tali individui, i barbiturici, i farmaci psicoterapici e ipotensivi, l'alcol, devono essere accuratamente evitati, data l'azione che essi esercitano sull'attività reflessogena barocettiva.

Il meccanismo barocettivo in patologia

La via efferente del riflesso barocettivo può essere interrotta a seguito di interventi chirurgici o della somministrazione di ganglioplegici. I barocettori possono essere compromessi in alcune situazioni patologiche: è stato visto, ad es., che, nella tabe dorsale, la manovra di Valsalva non causa l'« effetto rimbalzo » che si riscontra normalmente a carico della pressione arteriosa. In pazienti affetti da tabe dorsale, il riscaldamento dei piedi può causare una normale risposta di vasodilatazione a livello delle mani e un respiro profondo può indurre la prevista vasocostrizione cutanea. Se ne è dedotto che le efferenze ai vasi sanguigni rimangono integre e che, nella tabe dorsale, la via del riflesso barocettivo risulta interrotta nella sua branca afferente (Sharpey-Schafer, 1956). Studi simili nella polineuropatia diabetica hanno mostrato che, in alcuni pazienti, l'« effetto rimbalzo », alla fine della manovra di Valsalva, è assente e che la risposta vasomotoria periferica nella mano è normale, proprio come nella tabe

dorsale. Anche nella polineuropatia diabetica, quindi, le vie del riflesso barocettivo possono essere interrotte nella loro branca afferente.

I meccanismi dell'ipotensione ortostatica sintomatica nella neuropatia diabetica possono, tuttavia, coinvolgere più di un fattore, il che giustifica la variabilità dei sintomi in ogni singolo paziente e influisce anche sulla scelta terapeutica relativa alla causa principale dell'ipotensione posturale. In generale si verifica una compromissione delle fibre simpatiche vasocostrittrici, soprattutto nel distretto splancnico, nei muscoli, nella cute. Inoltre, si può verificare mancanza o diminuzione della risposta della renina plasmatica alla stazione eretta, risposta che nel normale consiste in un aumento dell'attività reninica del plasma: ciò probabilmente deriva, almeno in parte, da una compromissione dell'innervazione simpatica del distretto iuxtaglomerulare (Christlieb, 1974). È stata riscontrata una diminuzione dei livelli di noradrenalina nella posizione sia supina che eretta, e tale diminuzione contribuisce all'ipotensione. In alcuni pazienti si può verificare un'ipotensione posturale iperadrenergica, nella quale i livelli di noradrenalina sono elevati nella posizione eretta. Tale situazione è probabilmente conseguente a un'ipovolemia ed è generalmente associata a un'imprevista tachicardia nella stazione eretta.

Il termine *autovagotomia* viene usato per descrivere i sintomi dovuti a una grave neuropatia del parasimpatico vagale in pazienti affetti da diabete. In tali individui la secrezione di succo gastrico acido può non essere stimolata dal vago o dall'ipoglicemia, ma può ancora venire attivata in risposta ad agenti umorali, quali la pentagastrina. Meccanismi vagali colinergici sono implicati nella stimolazione della secrezione gastrica da parte dell'ormone polipeptidico pancreatico, attivato sia spontaneamente che durante l'assunzione di cibo. Ma in pazienti con neuropatia parasimpatica diabetica questo effetto può essere del tutto abolito, proprio come in seguito a vagotomia chirurgica.

La renina plasmatica è stata studiata nell'ipotensione ortostatica idiopatica, in pazienti che presentavano un blocco nella via afferente o in quella efferente del riflesso barocettivo. Nella sindrome di Holmes-Adie, è stato visto che il test che comporta inclinazioni ripetute del paziente causa un progressivo aumento della concentrazione di renina plasmatica. In tale situazione il blocco è sito nella via efferente del riflesso barocettivo. In altri pazienti con ipotensione ortostatica, nei quali la via simpatica era interrotta ugualmente nella branca efferente del riflesso barocettivo, non sarebbe stato dimostrato tale aumento della concentrazione plasmatica di renina in risposta a inclinazioni ripetute. Sembra, quindi, che la liberazione di renina dipenda da alcune componenti della via efferente simpatica del riflesso barocettivo. In pazienti con transezioni alte del midollo spinale e ipotensione ortostatica, una variazione della postura dovuta a inclinazione può indurre un aumento della concentrazione di renina plasmatica; tali pazienti possono presentare alti livelli di renina a riposo. Ciò può giustificare le risposte di adattamento circolatorio che nel tempo si osservano nei paraplegici, i quali possono essere capaci di assumere la posizione eretta senza presentare cadute sintomatiche della pressione arteriosa.

La funzione dei barocettori è compromessa anche nell'ultimo stadio di una patologia renale. È stata spesso documentata un'inadeguata funzionalità del riflesso barocettivo in pazienti in emodialisi cronica con grave ipotensione. In tali pazienti può venire evidenziata, dal punto di vista sia clinico che elettrodiagnostico, una neuropatia periferica, e un'alterata funzionalità del sistema autonomo può svolgere un ruolo negli episodi ipotensivi da cui essi sono affetti.

L'ipotensione ortostatica è un sintomo comune nell'amiloidosi primaria e può rappresentare un indizio per una corretta diagnosi precoce (Kyle, Kottke, Schirger, 1966). L'ipotensione posturale è un reperto comune in un gran numero di pazienti, nei quali invece non si osservano in misura rilevante disturbi della sudorazione. All'esame autoptico, depositi di amiloide vengono generalmente riscontrati in nervi somatici e autonomi e, in alcuni pazienti, anche in aree perivascolari del S.N.C.

Anche la malattia di Charcot-Marie-Tooth può essere associata ad anomalie delle funzioni autonome, incluse le reazioni alla manovra di Valsalva e le variazioni della frequenza del polso e della pressione sistolica in risposta alla stazione eretta: alterazioni delle funzioni vascolari riflesse sono state accertate in una percentuale considerevole di tali pazienti. Charcot e Marie avevano certamente individuato delle anomalie vasomotorie nei cinque casi da essi originariamente descritti, poiché avevano notato il colorito bluastro o rossastro e le chiazze nei piedi e nelle mani che comunemente si osservano in tali pazienti.

L'ipotensione posturale è stata riscontrata anche nella malattia di Wernicke. Contrariamente a quanto si potesse prevedere sulla base delle lesioni rilevabili in questa malattia a carico dell'ipotalamo, del mesencefalo e dei nuclei del tetto del IV ventricolo, i dati fisiologici suggeriscono che il disturbo all'origine dell'ipotensione posturale possa risiedere nella via simpatica efferente, probabilmente a livello dei neuroni simpatici della colonna intermedio-laterale o dei nervi periferici (Birchfield, 1964).

Terapia dell'ipotensione posturale

Indipendentemente dalla sua etiopatogenesi, l'ipotensione posturale può essere invalidante. Sono stati fatti tentativi terapeutici con tartrato di ergotamina, con succedanei del plasma e con molti altri farmaci. Tutti questi provvedimenti terapeutici hanno avuto in alcuni casi buoni risultati. È stata riscontrata una certa efficacia degli inibitori delle prostaglandine (inclusa l'indometacina), ma non è stato accertato se tale efficacia sia dovuta all'azione inibitoria che essi esercitano sulla sintesi delle prostaglandine, che hanno una potente azione vasodilatatrice, oppure un effetto diretto sui vasi sanguigni basato su una riduzione della sintesi di prostacicline nella parete vasale. Le prostaglandine possono anche agire sui barocettori renali che, a loro volta, possono modulare la liberazione di renina e alleviare quindi l'ipotensione posturale.

Nei rari casi in cui l'ipotensione ortostatica è accompagnata da una grave tachicardia, quest'ultima può essere bloccata dalla somministrazione di propranololo, che può anche migliorare l'ipotensione stessa. Sembra, quindi, che i farmaci betabloccanti siano efficaci in alcuni casi di ipotensione ortostatica sintomatica.

La metoclopramide, un inibitore dopaminergico, è stata utilizzata con successo nell'ipotensione ortostatica di notevole entità. Nei pazienti che rispondono a tale terapia, manca l'aumento della noradrenalina plasmatica non coniugata nel passaggio alla stazione eretta. In tali pazienti sono stati riscontrati anche alti livelli di dopamina plasmatica, che vengono ulteriormente incrementati passando alla stazione eretta, il che rappresenta una risposta patologica. La metoclopramide può essere, perciò, particolarmente efficace in pazienti che presentano un'ipotensione posturale con un eccesso documentato di dopamina.

Digitized by Google

Sono stati ottenuti dei miglioramenti transitori con l'uso di tiramina o di L-DOPA, o di inibitori delle monoaminossidasi (tranilcipromina); sono state provate anche le amine simpaticomimetiche (idrossianfetamine), che, però, hanno un'efficacia limitata in quanto richiedono, per essere efficaci, un'integra innervazione postgangliare dei vasi di capacità.

Sono stati impiegati anche, in combinazione, la tranilcipromina e il metilfenidato; tra i cortisonici, il composto più impiegato è stato il 9α-fluoroidrocortisone.

In pazienti che non presentano la normale accelerazione cardiaca nel passaggio alla stazione eretta e sono soggetti a grave ipotensione posturale, è stata anche provata con successo l'applicazione di un *pacemaker* acceleratore della frequenza cardiaca. Questo incremento artificiale della frequenza aumenta la gittata cardiaca, sia in clino- che in ortostatismo, e migliora la pressione circolatoria a livello encefalico.

Dati sull'efficacia del nalossone (un antagonista sintetico degli oppiacei) nel correggere l'ipotensione associata a varie situazioni, quali lo shock settico, lo shock spinale sperimentale, lo shock emorragico, inclusa l'ipotensione dovuta alla somministrazione di endotossine, suggeriscono che esso possa essere utilmente impiegato anche nella terapia dell'ipotensione ortostatica. Vari antagonisti degli oppiacei possono, quindi, essere efficacemente somministrati in pazienti affetti da questa condizione. È da attendersi che a trarre maggior beneficio dagli antagonisti degli oppiacei siano coloro che presentano un aumento della liberazione di catecolamine nel passaggio alla stazione eretta e in particolare quelli affetti da grave neuropatia diabetica del s.n.v.

Schirger *et al.* (1981) hanno impiegato recentemente con successo, nel trattamento dell'ipotensione ortostatica idiopatica e della sindrome di Shy-Drager, la midodrina, un agonista alfa-adrenergico.

Sindromi cliniche caratterizzate da cospicua sintomatologia neurovegetativa

In aggiunta alle alterazioni del controllo cardiovascolare e all'ipotensione ortostatica, su cui ci siamo soffermati nel capitolo precedente, segnaliamo tutta una patologia caratterizzata da una cospicua sintomatologia neurovegetativa.

Citiamo l'ipotesi che la cosiddetta *angina variante*, forma particolarmente grave di *angina pectoris*, sia da attribuire a variazioni dell'attività adrenergica.

Uno spasmo arterioso sarebbe anche responsabile della sintomatologia clinica nell'emicrania, che è anche associata, durante i prodromi degli attacchi, a una presunta fase di vasocostrizione cerebrale, e nella sindrome di Raynaud. In queste situazioni si può ottenere un miglioramento della sintomatologia mediante bloccanti adrenergici e, nella sindrome di Raynaud, mediante simpatectomia o stimolazione beta-adrenergica. È, quindi, evidente che il sistema nervoso simpatico è in qualche misura implicato in tali situazioni.

L'esame di un numeroso gruppo di pazienti affetti da angina ha dimostrato che il numero di soggetti che lamentano emicrania e sindrome di Raynaud è significativamente più alto che nei controlli. È quindi possibile che un'accurata ricerca delle manifestazioni vasospastiche in pazienti con ipersensibilità da denervazione vascolare condurrebbe all'identificazione di un significativo numero di casi di angina, emicrania e fenomeni vasospastici periferici, quali il morbo di Raynaud. La possibile presenza, nell'ipotensione posturale, di vasospasmo dovuto a ipersensibilità da denervazione, è convalidata dalla variazione spontanea della pressione arteriosa in clinostatismo, ben nota nell'insufficienza cronica del s.n.v.

In pazienti affetti da ipotensione posturale vi è anche una notevole variabilità, nel passaggio alla stazione eretta, della sintomatologia di ischemia cerebrale. In tali pazienti, i sintomi che si accompagnano a modificazioni della vascolarizzazione encefalica sono variabili, e anche cadute considerevoli dalla pressione arteriosa possono occasionalmente essere tollerate senza dare manifestazioni cliniche. Tali pazienti possono aver presentato per molti anni una bassa pressione vascolare nel distretto circolatorio cerebrale; a ciò sono stati attribuiti gli occasionali reperti istopatologici di arteriosclerosi cerebrale lievissima o totalmente assente.

Misurazioni del flusso ematico cerebrale per pressioni sistoliche fra i 40 e i 170 mmHg, in pazienti con ipofunzione cronica del s.n.v. e diffusi deficit del simpatico efferente, hanno dimostrato che l'ipotensione da variazioni posturali dà origine a un'adeguata autoregolazione cerebrale, che mantiene un flusso idoneo e assicura l'irrorazione encefalica entro una vasta gamma di valori pressori sistolici. In tali pazienti, l'autoregolazione cerebrale non viene meno fino a che la pressione sistolica non sia scesa a un livello di 16 mmHg, che è di molto inferiore a quello in cui, in soggetti con funzionalità integra del s.n.v., si verifica una significativa caduta del flusso cerebrale. I limiti inferiori dell'efficacia dell'autoregolazione, con conseguente comparsa di sintomi da diminuita vascolarizzazione cerebrale, sarebbero ulteriormente abbassati da una funzionalità simpatica deficitaria: ciò spiega l'assenza di sintomi che occasionalmente si riscontra nell'ipotensione posturale di notevole entità.

Sindrome di Shy-Drager

La sindrome di Shy-Drager è una rara malattia che compare in età media ed è caratterizzata da ipotensione ortostatica cui si associano alterazioni del S.N.C. (segni cerebellari ed extrapiramidali). L'ipotensione sarebbe determinata da mancata risposta vasomotoria per alterazione dei centri simpatici della colonna midollare intermedio-laterale. È presente, inoltre, una alterazione del sistema renina-aldosterone per mancata stimolazione del sistema iuxtaglomerulare da parte della vasocostrizione renale.

I pazienti con sindrome di Shy-Drager possono, anche se raramente, presentare una grave *angina pectoris*. Ciò può avvenire in relazione alla postura e a uno sforzo fisico anche di lieve entità, in assenza di lesioni delle arterie coronarie.

Per la terapia della sindrome di Shy-Drager, v. sopra a col. 995; per più ampie informazioni, v. anche: SHY-DRAGER, SINDROME DI.

Sindrome di Adie

La sindrome di Adie (o di Holmes-Adie) è caratterizzata da alterazione della motilità pupillare, cosiddetta *pupilla tonica* (per degenerazione della via parasimpatica postgangliare), associata, a volte, ad abolizione dei riflessi tendinei degli arti inferiori. V. anche: ADIE, SINDROME DI.

Iperbradichininemia

Sono stati descritti stordimento e sincope associati a cadute posturali della pressione del polso e aumento della frequenza cardiaca. Cinque pazienti che presentavano, dopo assunzione della stazione eretta, eritema della faccia e del collo e un colorito porpora agli arti inferiori, avevano anche alti livelli plasmatici di bradichinina. La sindrome è, in alcuni casi, familiare e gli elevati livelli di bradichinina derivano da una sua inadeguata degradazione nel sangue circolante. È stato osservato un notevole

Digitized by Google

miglioramento della sintomatologia in seguito a trattamento con propranololo, fludrocortisone o ciproeptadina.

Disautonomia e prolasso della valvola mitrale

Il prolasso della mitrale ha assunto un notevole rilievo negli ultimi anni a seguito dell'affinamento delle metodologie diagnostiche. Sono stati identificati molti pazienti affetti da tale sindrome. Non sono stati però completamente chiariti gli aspetti clinici, anatomici e fisiologici che sono alla base di questa malattia. Il quadro sintomatologico di molti pazienti con prolasso della mitrale permette di prospettare la possibilità di un'abnorme attività del s.n.v. Ad es., sono stati spesso descritti normali arteriogrammi delle coronarie, con depressione del tratto ST durante un esercizio submassimale, e una normale assunzione di tallio-201 da parte del miocardio in associazione a dolore di tipo anginoso. I pazienti accusano anche facile faticabilità, diminuita tolleranza allo sforzo e instabilità vasomotoria. Un gran numero di tali pazienti lamenta anche emicrania. Inadeguate reazioni cardiache in corso di anestesia generale, aumentata tendenza alla fibrillazione ventricolare in corso di angiografia coronarica, sono state considerate manifestazioni di possibili anomalie del sistema autonomo in tale situazione patologica.

Fibrosi cistica e funzione del sistema neurovegetativo

È stato riscontrato che disturbi del sistema autonomo fanno parte del quadro clinico della fibrosi cistica. La regolazione alfa-adrenergica della pupilla è alterata. Le risposte beta-adrenergiche nei leucociti sono deficitarie e la reazione ad agenti colinergici nella ghiandola sottomascellare e nella muscolatura bronchiale liscia è abnorme. Poiché sembra che siano coinvolte quasi tutte le funzioni del sistema autonomo, è possibile che la fibrosi cistica sia, almeno in parte, il risultato di un'abnorme reattività degli organi che sono da esso regolati.

È stato inoltre descritto che molti pazienti affetti da fibrosi cistica presentano, rispetto ai controlli, ridotta sensibilità cardiovascolare alla stimolazione beta-adrenergica e aumentata sensibilità all'inalazione di metacolina. Sono state anche riscontrate ipertrofia e iperplasia dell'apparato mucosecernente dell'albero respiratorio e altre alterazioni, simili a quelle rilevate in pazienti affetti da asma allergico.

Disautonomia familiare (sindrome di Riley-Day)

Questa malattia congenita è caratterizzata da una disfunzione neurogena, in particolare del sistema nervoso autonomo. Gli individui che ne sono affetti presentano: ridotta lacrimazione, iperidrosi, eritema cutaneo, che può anche essere transitorio, anomalie dei riflessi tendinei, compromissione dei riflessi vestibolari, labilità della pressione arteriosa e turbe del controllo della temperatura.

Si rilevano, inoltre: instabilità emotiva associata a gravi attacchi di vomito, scarsa coordinazione motoria, relativa insensibilità al dolore. Nella maggior parte, i casi sono stati osservati in figli di genitori di razza ebraica. La sindrome è stata descritta fin dal 1927 (Vollmer, 1927).

L'assenza di lacrime durante il pianto è un'importante caratteristica della malattia. Tuttavia, i bambini normalmente non producono lacrime prima di 6 o 8 settimane di vita e la loro assenza non può quindi essere usata come unico criterio per una diagnosi precoce. In questi pazienti, la lacrimazione può essere indotta mediante acetilbetametilcolina e neostigmina (Kroop, 1956).

Nella disautonomia familiare il controllo vasomotorio è fortemente deficitario. Si verificano, infatti, delle imprevedibili variazioni della pressione arteriosa e le emozioni provocano dei rialzi pressori sia sistolici che diastolici. Il passaggio dal clinostatismo all'ortostatismo provoca forti cadute della pressione arteriosa. Tale labilità della pressione arteriosa è particolarmente marcata nella seconda infanzia.

Un'ulteriore manifestazione di turbe della funzionalità vasomotoria è rappresentata dall'eritema cutaneo. Quest'ultimo si evidenzia con macchie rosse, spesso nettamente delineate e a volte simmetriche, che compaiono sul viso e sulla parte superiore del torace e, a volte, su tutto il corpo. Questo eritema maculare viene indotto, per lo più, dall'assunzione di cibo o da stati di eccitazione. Le macchie scompaiono rapidamente dopo il pasto.

In coincidenza con stati emotivi, si può verificare anche una marcata vasocostrizione periferica, che può produrre una cianosi persistente ed è stata messa in relazione al decesso di almeno uno dei pazienti. Durante le « crisi » i pazienti sono molto irritabili, gridano, non riescono a concentrarsi e hanno una particolare ipersensibilità localizzata ai capelli (che possono anche drizzarsi in testa), ai genitali e ai piedi. Durante i pasti si può verificare sudorazione della testa e del dorso, ma non del palmo delle mani o della pianta dei piedi. Sono anche alterate le risposte ventilatorie e circolatorie all'ipossia. Sono state osservate bradicardia e ipotensione (invece delle fisiologiche risposte di tachicardia ed ipertensione) in risposta all'ipossia senza un aumento della ventilazione. Nella disautonomia familiare l'attivazione dei chemocettori nell'ipossia avviene normalmente, ma viene resa inefficace da un'inadeguata risposta respiratoria centrale. Questi dati possono spiegare anche l'alto tasso di mortalità che si verifica in corso di anestesia e i prolungati attacchi sincopali e di spasmo della glottide che sono stati spesso osservati nella disautonomia familiare (Edelman *et al.*, 1967). È stata inoltre spesso riscontrata un'eccessiva sudorazione accentuantesi soprattutto in corso di stati emotivi.

Il controllo della temperatura corporea è alterato e i bambini affetti da disautonomia familiare possono presentare un'ipertermia in corso di processi infettivi, o possono andare incontro a episodi febbrili senza alcuna causa apparente. Non è stato tuttavia chiarito se ciò sia dovuto a un'alterazione dei meccanismi centrali di termoregolazione o a un alterato controllo vasomotorio.

Le difficoltà della nutrizione iniziano di solito fin dalla nascita: per i primi mesi può essere necessario alimentare i pazienti con una sonda.

Una volta cresciuti, sembra che i bambini mastichino eccessivamente il cibo prima di deglutirlo e, per la maggior parte, presentano una marcata scialorrea. In alcuni pazienti, è stata dimostrata mediante fluoroscopia (Linde e Westover, 1962), un'alterata motilità esofagea ed è stata segnalata l'assenza di papille linguali fungiformi. La funzionalità intestinale è per lo più normale, ma alcuni pazienti vanno incontro ad attacchi ripetuti di crampi addominali, nausea e vomito (Engel e Aring, 1945).

La maggior parte dei pazienti presenta areflessia osteotendinea: si possono, a volte, evocare dei torpidi riflessi rotulei.

I bambini sono generalmente goffi, lenti e spesso ritardati nell'acquisizione delle prestazioni motorie. La produzione della voce è alterata e la parola è spesso nasale, monotona e tendente ad affievolirsi. Pur essendo l'udito normale, le prestazioni linguistiche, nella disautonomia familiare, sono spesso scadenti (Riley, 1957). Più della metà dei pazienti sono affetti da scoliosi e alcuni di essi presentano un piede cavo. Molti pazienti camminano bene in punta di piedi, ma, per la maggior parte, non

Digitized by Google

riescono a camminare sui talloni. Gli episodi convulsivi non sono caratteristici di questa sindrome. I pazienti presentano turbe della sensibilità, con una relativa indifferenza al dolore e anestesia corneale. Le caratteristiche genetiche della malattia non sono ancora del tutto chiare, ma è stato ipotizzato che vi sia una trasmissione autosomica recessiva (McKusick *et al.*, 1967).

La diagnosi può venire posta nel periodo neonatale misurando l'escrezione urinaria di ac. omovanillico, che è aumentata, e di ac. vanillilmandelico, che è diminuita. Queste alterazioni possono essere identificate fin dalla 1ª settimana di vita mediante un esame cromatografico dell'urina (Geltzer *et al.*, 1964). Inoltre, anche la dopamina-β-idrossilasi è diminuita nella maggior parte dei pazienti affetti da disautonomia (anche se questo non è un reperto costante). Sono state anche descritte, in tale sindrome, disfunzioni colinergiche, quali, ad es., ipersensibilità parasimpatica della pupilla.

La somministrazione di noradrenalina causa, in soggetti affetti da disautonomia, eccessivo aumento della pressione arteriosa e tachicardia (Smith e Dancis, 1964).

In soggetti normali, la somministrazione, a digiuno, di 0,1 unità di insulina per chilogrammo di peso corporeo causa una riduzione del 50% della glicemia entro 1/2 h, con ripristino dei livelli normali entro 2 h. Nei soggetti affetti da disautonomia familiare, questo test mostra una caduta della glicemia, entro 30 min, pari all'80% o più, e la glicemia è ancora del 40% al di sotto dei livelli di base dopo 2 h. Tali pazienti presentano anche un'assenza dell'arrossamento nella triplice risposta di Lewis, evocata dall'iniezione intracutanea di istamina. Ciò può essere correlato alla parziale insensibilità al dolore di tali pazienti, poiché è stato dimostrato che l'arrossamento è assente anche nei soggetti con insensibilità congenita generale al dolore, nei quali mancano del tutto le piccole fibre mieliniche, rivestite da una sottile guaina, dei gangli delle radici dorsali (Swanson *et al.*, 1963).

Nella disautonomia familiare, sono stati descritti reperti istopatologici di vario tipo, ma non del tutto chiariti. Nella maggior parte dei casi non sembra vi siano alterazioni del S.N.C.

In alcuni casi sono state descritte alterazioni dei gangli autonomi, che non possono, però, giustificare da sole tutto il quadro sintomatologico. Sono state anche osservate, nella lingua, una diminuzione degli assoni sottomucosi e, in alcuni pazienti, una totale assenza di boccioli gustativi. Inoltre, è stata descritta una riduzione del numero di neuroni nei gangli delle radici dorsali, con isolate aree di degenerazione e con diminuzione del volume dei gangli. Anche i gangli simpatici sono ridotti di volume e presentano segni di riduzione numerica dei neuroni. Nel nervo surale, accuratamente studiato su un paziente da Aguayo *et al.* (1971), è stata descritta una marcata riduzione del numero di fibre amieliniche, con assenza totale di fibre mieliniche di diametro superiore a 12 μm. Lo studio delle singole fibre del nervo ha rilevato degli internodi abnormemente brevi in fibre con diametro dai 6 ai 12 μm. Soprattutto diminuite di numero le fibre mieliniche di diametro inferiore a 5 μm. Studi basati sull'isofluorescenza per le catecolamine non hanno evidenziato assoni contenenti noradrenalina nel nervo o nei plessi nervosi perivascolari (Pearson *et al.*, 1974).

La correlazione fra i dati clinici e istopatologici può spiegare solo alcune delle caratteristiche della disautonomia familiare. La compromissione del gusto può essere attribuita alla diminuzione dei boccioli gustativi linguali. Inoltre, considerando le alterazioni del nervo surale, rappresentative di un processo che coinvolge tutto il sistema nervoso periferico, esse possono giustificare l'ipotensione posturale, le alterazioni dell'escrezione dei metaboliti delle catecolamine, l'ipersensibilità alla denervazione adrenergica, l'eritema cutaneo e le alterazioni della termoregolazione. Le alterazioni delle sensibilità dolorifica e termica e l'assenza del riflesso corneale e dei riflessi assonici possono essere attribuite alla diminuzione di fibre C amieliniche nei nervi periferici. Inoltre, l'indebolimento o l'abolizione dei riflessi osteotendinei, dipendenti dalle afferenze muscolari fusali che decorrono lungo le grosse fibre mieliniche, sarebbe dovuta alla perdita di fibre mieliniche di grosso calibro.

Il *Nerve Growth Factor* è stato implicato, in via ipotetica, nella patogenesi della disautonomia familiare, ma i dati relativi sono ancora insufficienti.

Altre malattie ereditarie possono dare un quadro clinico indistinguibile da quello della disautonomia familiare. Questa possibilità deve essere tenuta presente nel caso in cui si debba formulare una diagnosi in bambini che presentino un grave quadro clinico. Alcune malattie dismetaboliche danno quadri fenotipici simili alla disautonomia familiare. Fra queste vi è, ad es., l'iperammoniemia dovuta a deficit di propionil-coenzima A-carbossilasi. In tal caso sono state riscontrate delle alterazioni nelle risposte alla metacolina e all'istamina e un'abnorme escrezione urinaria di catecolamine. Il deficit enzimatico è stato individuato in seguito a biopsia epatica. Il paziente è trattato, con successo, con una dieta a basso tenore proteico, arricchita con aminoacidi essenziali.

Non vi è terapia specifica della disautonomia familiare. Si può praticare un trattamento sintomatico dei disturbi gastrointestinali e comportamentali con sedativi e fenotiazine. Le ulcerazioni corneali e le infezioni polmonari rispondono a un'appropriata terapia antibiotica. È senz'altro sconsigliato l'uso di farmaci ipotensivi nel trattamento delle crisi ipertensive, a causa delle alterazioni vasomotorie che tali pazienti presentano.

Pandisautonomia acuta

Si tratta di una sindrome acquisita, caratterizzata da ipotensione posturale, frequenza cardiaca fissa, assenza di sudorazione, secchezza delle congiuntive e delle mucose nasale e orale, pupille non reagenti e in posizione intermedia, e assenza di motilità dei visceri, inclusa una vescica ipotonica. La curva di tolleranza al glicoso è, in alcuni casi, di tipo diabetico e vi può essere un aumento delle proteine nel liquor. L'attività mentale, la funzionalità dei muscoli extraoculari, la forza e la coordinazione dei muscoli scheletrici e i riflessi osteotendinei e superficiali sono nella norma. La sensibilità è normale ed anche i parametri ematochimici sono nella norma.

La malattia va generalmente incontro a regressione spontanea, anche se rimane, in alcuni casi, una lieve compromissione del sistema autonomo che non è generalmente invalidante dal punto di vista clinico. La malattia è rara.

Nelle biopsie del nervo surale è stato riscontrato che le fibre mieliniche di piccolo calibro sono normalmente mielinizzate ma presentano un rigonfiamento della membrana basale, mentre le fibre mieliniche di maggior calibro sono diminuite di numero. È stato inoltre descritto che le fibre amieliniche sono più numerose della norma, racchiuse, per la maggior parte, in bande di cellule di Schwann il cui citoplasma è ammassato in zolle. Lo studio ultrastrutturale ha evidenziato che la maggior parte degli assoni amielinici sono normali e che lo spettro del loro diametro è deviato verso sinistra. Precedenti descrizioni, riportate nella letteratura, di una simile compromissione acuta del s.n.v. periferico erano generalmente associate a un carcinoma (Ivy, 1961).

I vari test di funzionalità neurovegetativa evidenziano, nei pazienti affetti da pandisautonomia acuta, segni inequivocabili di

disfunzione autonoma postgangliare. Inoltre, in un caso, la morfometria del nervo surale ha evidenziato, a distanza di alcuni anni dalla guarigione, un notevole aumento numerico dei piccoli assoni amielinici, il che costituisce un reperto indicativo di fenomeni di rigenerazione. Sono stati segnalati inoltre reperti, anche se non cospicui, di rimielinizzazione di fibre amielinizzate e non sono stati riscontrati segni di degenerazione assonale acuta. Questi reperti istologici, insieme ai risultati dei test funzionali, stanno a indicare che le fibre postgangliari amieliniche erano state primitivamente colpite e che la patologia era forse limitata a queste ultime.

Il quadro clinico, insieme alla documentata ripresa funzionale e alla degenerazione delle fibre amieliniche, suggerisce che la malattia abbia una base immunologica.

L'aumento delle proteine, dissociato da quello delle cellule, che in molti casi si verifica nel liquido cefalorachidiano, indica una possibile relazione con la sindrome di Landry-Guillain-Barré. Anche la ben nota associazione della pandisautonomia con una patologia maligna è a favore di questa interpretazione. La pandisautonomia acuta è simile anche a una patologia sperimentale indotta nel coniglio dall'iniezione di tessuto simpatico umano con adiuvante di Freund (Appenzeller *et al.*, 1965). Questa neuropatia autonoma evidenzia ulteriormente la possibilità che le fibre autonome postgangliari possano essere colpite da una patologia su base immunitaria.

Altre patologie associate a compromissione del sistema nervoso autonomo

Malattia di Fabry

La malattia di Fabry è caratterizzata dall'accumulo intracellulare del glicolipide triesosildiceramide nel sistema nervoso, inclusi i neuroni del sistema autonomo, e da una neuropatia. Quest'ultima colpisce soprattutto le fibre mieliniche di piccolo calibro e quelle amieliniche. È ormai accertato che in questa malattia la compromissione del sistema autonomo si manifesta con alterazioni della sudorazione, anomalie del corrugamento della cute indotto dall'immersione in acqua calda e con la mancanza del vivido arrossamento cutaneo nella *triplice risposta di Lewis* (tab. IX). Nella maggior parte dei pazienti sono state riscontrate anomalie delle reazioni pupillari alla pilocarpina, ridotta produzione di saliva e di lacrime e abnormi risposte cardiovascolari, inclusa una diminuzione dell'incremento riflesso della noradrenalina plasmatica. In questa condizione morbosa sono compromesse sia la funzione del simpatico che quella del parasimpatico, e ciò è stato attribuito alla patologia che colpisce le fibre di piccolo calibro dei nervi periferici. La malattia di Fabry è quindi un disordine metabolico generalizzato nel quale si evidenzia anche, a un esame accurato, una compromissione del sistema nervoso autonomo.

Sindrome dei neuromi multipli delle mucose

In una rara condizione morbosa caratterizzata da neuromi multipli delle mucose, e che può presentarsi associata a feocromocitoma, carcinoma della tiroide (sindrome di Sipple), una parte dei pazienti presenta disautonomia e alterazione della triplice risposta di Lewis all'iniezione intradermica di istamina.

Tale malattia ha probabilmente una trasmissione ereditaria di tipo autosomico dominante e viene attribuita a turbe della formazione della cresta neurale (coinvolge formazioni derivate embriologicamente dalla cresta neurale, tra cui il sistema nervoso autonomo).

Botulismo

Si può verificare una compromissione del sistema nervoso autonomo anche in corso di botulismo acuto con effetti prevalenti sulle funzioni autonome colinergiche (Jenzer *et al.*, 1975). Si verificano: paresi dell'accomodazione, secrezione di saliva e lacrime, stipsi, anomalie pupillari e turbe urinarie.

Disturbi della funzionalità vescicale

Disfunzioni neurogene della vescica

I disturbi neurogeni della funzionalità vescicale sono stati variamente denominati, sicché viene a volte adottata una diversa terminologia per designare patologie simili. La disinibizione vescicale è associata a una lesione encefalica o a interruzione incompleta delle vie spinali (McLellan, 1929). Questo tipo di patologia vescicale è caratterizzato, dal punto di vista clinico, da minzione imperiosa, bassa soglia allo svuotamento e pollachiuria senza urina residua. Non vi è incontinenza. Clinicamente, questa sintomatologia viene attribuita a « liberazione » dall'inibizione corticale, che si ritiene raggiunga la vescica tramite il fascio corticospinale o fibre a esso adiacenti. Dal punto di vista fisiologico, tale sintomatologia sembrerebbe però più probabilmente dovuta a facilitazione da parte di strutture troncoencefaliche. L'iperreflessia del detrusore è una condizione definita dalla comparsa di contrazioni del detrusore con una pressione di più di 15 cm di acqua durante una cistometria da riempimento.

Si verifica in varie condizioni, inclusa la neuropatia vescicale. Si riscontra, però, anche in corso di patologia ostruttiva, in donne con incontinenza urinaria in assenza di una patologia neurologica, e in soggetti giovani che presentano una persistente enuresi senza altra patologia. Questa condizione è associata clinicamente alla sensazione di dover urinare urgentemente o a incontinenza, e le contrazioni vescicali si verificano in momenti inappropriati. Per designare tale patologia sono stati usati anche altri termini, quali: *dissinergia del detrusore, vescica instabile, vescica neurogena riflessa* o *disinibita*. In alcuni individui, variazioni di posizione o di attività possono accentuare o addirittura indurre delle anomale contrazioni vescicali, e l'incontinenza che si verifica in alcuni atleti in condizioni di particolare affaticamento, al termine di una competizione prolungata, può essere dovuta a iperreflessia del detrusore. Questa si osserva comunemente anche in pazienti affetti da sclerosi multipla, soprattutto nei casi che lamentano minzione imperiosa, pollachiuria e incontinenza. Questa patologia vescicale in corso di sclerosi multipla può spesso essere migliorata abbassando il tono parasimpatico e aumentando il tono simpatico, che regolano la minzione, con l'uso di un'associazione di imipramina e propantelina.

La *vescica automatica*, denominata anche a volte come *vescica spastica neurogena riflessa, vescica neurogena sopranucleare* o *vescica spinale* è caratterizzata dall'assenza della sensazione dello stimolo a urinare; il paziente può tuttavia riconoscere la contrazione vescicale da fenomeni neurovegetativi che sono a essa concomitanti, quali la sudorazione, la piloerezione, l'arrossamento cutaneo. La cistometria evidenzia, generalmente, una normale capacità vescicale, ma lo svuotamento è incompleto. Una variante di questa vescica automatica viene a volte denominata *vescica neurogena riflessa spastica irritabile*. In questa condizione la vescica si svuota completamente a intervalli frequenti e brevi, con minzioni precipitose, e ha caratteristicamente una capacità inferiore a 100 ml. In tali pazienti lo svuotamento della vescica si verifica in genere senza alcun preavviso e il controllo della minzione è assai problematico. Questo tipo di patologia vescicale si riscontra spesso in pazienti con spasticità degli arti.

Digitized by Google

Nella spina bifida occulta si possono verificare turbe della minzione attribuite a fenomeni di degenerazione dei livelli midollari caudali e delle radici nervose.

I bambini con meningocele possono presentare disturbi della minzione dovuti a stiramento delle radici sacrali.

In seguito a interventi chirurgici in regione pelvica si osserva generalmente una transitoria ritenzione urinaria che viene attribuita a interferenze con il plesso vescicale, e che solo raramente diviene permanente.

In pazienti affetti da diabete mellito si può verificare una patologia vescicale neurogena dovuta probabilmente ad alterazioni degenerative delle cellule gangliari della parete vescicale.

Una grave lesione del midollo sacrale causa vescica automatica. La minzione volontaria e riflessa è abolita, ma rimane un certo grado di sensibilità vescicale, soprattutto la sensazione del riempimento e quella prodotta dall'irrigazione dell'uretra. Osservazioni sulla rigenerazione di fibre nervose dopo lesioni del midollo sacrale hanno permesso di rilevare fenomeni degenerativi a carico dei fasci spinotalamico e spinobulbare (Marcuse, 1919).

La vescica neurogena da lesione del sistema autonomo viene anche denominata *disfunzione vescicale neurogena internucleare, vescica decentralizzata* o *vescica denervata*. La minzione volontaria e quella riflessa sono assenti. Le residue contrazioni del detrusore hanno scarsa ampiezza, anche se si possono occasionalmente verificare delle forti contrazioni (Denny-Brown e Robertson, 1933; Biemond, 1952). La capacità vescicale, ampia in uno stadio immediatamente successivo alla lesione, ritorna normale in un secondo tempo. Questo tipo di patologia vescicale deriva dall'interruzione delle vie afferenti ed efferenti parasimpatiche conseguente a lesioni del cono midollare, della cauda equina, delle radici sacrali, dei nervi pelvici, o del plesso ipogastrico inferiore. L'origine delle contrazioni vescicali in questo tipo di patologia è controversa. Secondo alcuni, esse deriverebbero dai plessi intramurali; secondo altri le contrazioni sarebbero miogene.

La cosiddetta *vescica tabetica* o *vescica neurogena atonica* risulta dall'interruzione delle radici sacrali posteriori e si verifica soprattutto in soggetti con radici anteriori intatte. In tali pazienti può persistere una sensazione di riempimento vescicale anche quando, in realtà, essi non debbono urinare. Non vi sono contrazioni riflesse del detrusore e sono generalmente presenti un cospicuo residuo di urina e incontinenza. La parete vescicale è sottile; in questo tipo di patologia non è mai stata chiarita l'assenza di attività dei plessi intramurali. L'atonia è conseguente a una sovradistensione per l'inadeguatezza del riflesso della minzione.

Sincope minzionale

Gli svenimenti durante la minzione si verificano tipicamente in uomini giovani o di mezza età, in buona salute, generalmente quando si alzano dal letto durante la notte o nelle prime ore della sera. Mentre urinano, essi avvertono un'improvvisa sensazione di vertigine e stordimento, che è seguita da perdita di coscienza, generalmente di breve durata. Questa si verifica subito dopo la minzione e in genere regredisce spontaneamente. L'obiettività clinica, inclusi gli esami elettrocardiografico ed elettroencefalografico, è negativa. La maggior parte dei soggetti presentano degli episodi isolati, per lo più associati a ingestione di alcol cui non sono abituati, a fatica, disappetenza, o infezioni recenti.

Tale condizione è stata attribuita a una forte stimolazione vagale e ad aumento del tono parasimpatico da parte della contrazione vescicale, con conseguente inibizione dell'attività cardiaca. Sono stati anche chiamati in causa fenomeni di stimolazione vagale da parte di afferenze viscerali dovuti alla distensione della vescica. Altre possibili cause ipotizzate sono: un alterato effetto della distensione vescicale sulla pressione arteriosa, un'ostruzione del collo della vescica, l'aumento notturno del tono vagale, l'ipotensione posturale, un'attività vasovagale e vasodepressoria, l'ostacolo al ritorno venoso nella posizione lordotica che si assume durante la minzione, la manovra di Valsalva (atto del ponzare), il fatto di trattenere il respiro durante la minzione, uno squilibrio del sistema autonomo, o una scarica epilettiforme.

La maggior parte dei casi di sincope minzionale sono stati descritti da personale medico per l'assistenza aerospaziale e si erano verificati in piloti, altrimenti sani, le cui prestazioni lavorative non erano state limitate da questo inconveniente.

Funzioni sessuali e lesioni del sistema nervoso

Dopo una sezione trasversa midollare a livello toracico, nell'uomo, la stimolazione del glande del pene o del perineo tramite palpazione o contatto provoca erezione, retrazione dello scroto e contrazione dei muscoli addominali. Si verifica inoltre una flessione bilaterale degli arti inferiori e, in alcuni pazienti, sudorazione della palma delle mani e della cute del tronco innervate dai segmenti sottostanti al livello della lesione. Questa risposta è stata denominata *riflesso del coito* (Riddoch).

In molti studi sull'effetto di una sezione trasversa midollare sulla potenza sessuale nell'uomo è risultato chiaro che l'erezione si esplica, come negli animali da esperimento, a un livello midollare puramente segmentale e può quindi attuarsi indipendentemente da strutture superiori (Ellenberg e Weber, 1966). In tali pazienti, la manipolazione del glande evoca impulsi che decorrono lungo i nervi pudendi interni fino al midollo, dal II al IV segmento sacrale, e da qui lungo fibre parasimpatiche raggiungono i vasi dei corpi cavernosi e spongioso, inducendo vasodilatazione e congestione, oppure, sempre lungo il nervo pudendo interno, provocano contrazione dello sfintere uretrale esterno e compressione dei vasi venosi reflui dal pene, seguita da erezione. È stato riscontrato che solo le lesioni neurologiche del midollo sacrale, della *cauda equina* o dei nervi pelvici parasimpatici, compromettono l'erezione.

È necessaria l'integrità delle vie simpatiche dei livelli toracico inferiore e lombare superiore perché si verifichi l'eiaculazione, che tuttavia può avvenire anche dopo sezioni trasverse midollari al di sopra dei livelli indicati. Gli impulsi che avviano l'eiaculazione passano attraverso fibre simpatiche; tale dato spiega la perdita della capacità di eiaculare in pazienti con rizotomie dorsolombari, giacché in questi interventi, sono sezionate tutte le radici lombari, la I sacrale e dalla X alla XII radice toracica anteriore. Tuttavia, data l'ampia sovrapposizione dell'innervazione simpatica della muscolatura liscia delle vescichette seminali, del deferente e dei dotti eiaculatori, anche dopo una così ampia denervazione le efferenze simpatiche possono risultare non

Digitized by Google

completamente interrotte e si può verificare, in alcuni pazienti, l'eiaculazione.

Nella seconda parte dell'eiaculazione, che comporta l'emissione del seme dall'uretra, sono implicati impulsi che raggiungono i segmenti sacrali attraverso i nervi pudendi interni e provocano quindi la contrazione dello sfintere uretrale esterno. Lesioni del midollo sacrale o della *cauda equina* possono, quindi, sopprimere l'eiaculazione. L'orgasmo è assente in tutti i pazienti con sezione trasversa del midollo spinale.

In malattie metaboliche, quali il diabete, e in alcuni casi di sclerosi multipla, vi può essere impotenza. Tuttavia, le lesioni midollari rappresentano i casi più frequenti di sintomatologia neurologica associata a problemi sessuali.

La fertilità è compromessa negli uomini che presentano lesioni midollari complete al di sopra dei segmenti lombari o sacrali. Anche se essi possono eiaculare, vi sono pochi spermatozoi mobili nell'eiaculato. La causa della diminuzione della produzione di spermatozoi, anche se sconosciuta, è stata attribuita a infezioni intercorrenti della vescica o a compromissione della funzione termoregolatrice nello scroto nei paraplegici.

Anche se la maggior parte dei dati sulle funzioni sessuali nella paraplegia sono stati raccolti in individui maschili è necessario tenere presente che gli organi genitali femminili hanno un'innervazione simile a quelli maschili. Non è stato accertato se nella donna vi siano centri riflessi midollari che governano le funzioni sessuali similmente a quanto avviene nel maschio. Donne con sezioni trasverse sovrastanti ai segmenti sacrali del midollo hanno scarsa o nulla sensibilità durante i rapporti sessuali, ma, al contrario dei maschi paraplegici, la loro fertilità e la possibilità di concepire e di condurre a termine una gravidanza non sembrano compromesse.

Nella neuropatia diabetica, l'impotenza può comparire precocemente, mentre, in altri casi, l'erezione e l'orgasmo si verificano normalmente ma non ha luogo l'eiaculazione. È stato riscontrato che in questi pazienti si può verificare un'*eiaculazione retrograda*, cioè il seme può essere spinto verso la vescica (Ellenberg e Weber, 1966). Un'emissione normale di sperma comporta la fuoriuscita del liquido seminale dall'uretra posteriore, dovuta a contrazione della muscolatura liscia delle vescichette seminali. Lo sperma viene poi eiaculato all'esterno dalle forti contrazioni del muscolo bulbocavernoso. Se il collo della vescica non si chiude durante l'eiaculazione, come invece accade normalmente, il liquido seminale viene sospinto all'indietro nella vescica e si verifica quindi la cosiddetta *eiaculazione retrograda*. Il sistema nervoso simpatico regola sia la chiusura del collo della vescica che la contrazione delle vescichette seminali durante l'eiaculazione. Tuttavia, in alcuni soggetti diabetici, il collo della vescica non si contrae anche se l'innervazione autonoma del sistema genitale è, per il resto, indenne. I pazienti diabetici affetti da questo disturbo notano generalmente del materiale schiumoso nell'urina dopo i rapporti sessuali. In tali pazienti vengono abitualmente riscontrati segni di neuropatia periferica e una compromissione diffusa del sistema nervoso autonomo, che si manifesta con ipotensione ortostatica, diarrea notturna e vescica ipertonica, con ampia capacità e urina residua. La maggior parte di questi pazienti è affetta da diabete insulinodipendente di vecchia data, con retinopatia diabetica. Il substrato morfologico di queste turbe sessuali sarebbe rappresentato da demielinizzazione dei nervi splancnici e da degenerazione di fibre amieliniche di questi nervi.

Gli alcolisti cronici sono spesso impotenti. In questi pazienti sono stati rilevati deficit clinici delle funzioni autonome e demielinizzazione delle fibre mieliniche simpatiche paravertebrali, ma, non sono però state riscontrate alterazioni dei nervi splancnici. Quindi, anche se, in questi pazienti, si possono rilevare alterazioni delle strutture nervose autonome, l'impotenza è così comune negli alcolisti cronici da dover essere ascritta, almeno in parte, alla malattia stessa.

Impotenza si riscontra abitualmente nella sclerosi multipla, in cui è stata attribuita a lesioni midollari, e nella tabe dorsale, in cui sono compromesse le radici spinali. È stato inoltre riferito che turbe delle funzioni sessuali possono essere associate a lesioni encefaliche, quali i traumi cranici, la malattia di Alzheimer, l'encefalopatia postraumatica. Si verifica impotenza anche in seguito a elettroshockterapia, probabilmente a causa di un danno cerebrale a essa conseguente. Impotenza è stata anche occasionalmente osservata in pazienti affetti da epilessia temporale, mentre non sembra che si verifichi in altri tipi di epilessia.

Turbe del sistema nervoso autonomo nella paraplegia e tetraplegia

Fisiopalogia e sintomatologia

La sintomatologia clinica delle turbe del s.n.v. nelle lesioni del midollo spinale è correlata, come in tutti i quadri di patologia neurologica, all'organizzazione anatomica delle strutture interessate e all'interruzione funzionale dell'attività integrata dei neuroni neurovegetativi che rimangono intatti al di sotto del livello della lesione. Naturalmente, il tipo di disturbo dipende dal livello della lesione e dalla sua estensione, sia in senso trasversale (lesione totale o parziale) che longitudinale. In alcune patologie degenerative in cui sono soprattutto colpiti i neuroni neurovegetativi, le manifestazioni cliniche della disfunzione del s.n.v. possono essere accompagnate solo da altri sintomi di modesta entità, ed è rara un'alterazione dei riflessi neurovegetativi accompagnata a segni di compromissione motoria o sensitiva. Il sintomo principale può essere rappresentato, in tali pazienti, da perdita di funzioni viscerali.

Nel trattamento della paraplegia e della tetraplegia, da qualsiasi causa dipendano, è necessario accertare la presenza e la gravità di una paralisi vasomotoria, in presenza della quale si possono verificare grossi ritardi nella riabilitazione. Nei pazienti che, a causa del danno midollare, presentano una compromissione della funzionalità dei barocettori, la pressione media del polso dopo la manovra di Valsalva torna lentamente ai valori di base e non vi è, quindi, né « effetto rimbalzo », né bradicardia riflessa.

Alcuni pazienti, soprattutto quelli con lesioni cervicali alte, non possono effettuare la manovra di Valsalva. In tali casi i polmoni possono essere insufflati passivamente con un opportuno dispositivo che libera adeguati volumi di aria alla pressione desiderata ovviando così alla impossibilità di eseguire la manovra di Valsalva. In pazienti con una funzionalità barocettiva deficitaria e con un'affezione o un trauma midollare, gli effetti della gravità possono causare ipotensione in ortostatismo, e in quelli che presentano una lesione midollare alta può prodursi in pochi secondi una perdita di coscienza se vengono mantenuti in posizione eretta. Sia il blocco delle risposte alla manovra di Valsalva che l'ipotensione ortostatica sono entrambi segni di un disturbo della regolazione riflessa della funzione circolatoria, e si verificano

Digitized by Google

spesso insieme, anche se possono essere presenti separatamente in alcuni pazienti neurologici.

Nei paraplegici vi è un miglioramento progressivo della risposta pressoria a improvvise variazioni della postura, dalla posizione orizzontale a quella verticale.

La vasodilatazione riflessa dei vasi della mano in risposta a un riscaldamento del torace è assente in alcuni pazienti con lesioni midollari. Tuttavia la vasodilatazione che viene indotta nei vasi della mano dall'arrivo del sangue riscaldato alle strutture centrali ipotalamiche non è in genere modificata. Data la compromissione delle risposte vasomotorie riflesse, marcate variazioni della temperatura ambientale sono mal tollerate da pazienti con lesioni midollari.

In pazienti in cui la lesione è localizzata al di sopra dell'emergenza del simpatico non è compromessa la vasocostrizione inspiratoria riflessa, un riflesso puramente spinale che si esplica completamente a livello toracico. Uno stress emotivo causa vasocostrizione riflessa (in particolare nei distretti splancnico e cutaneo) ed aumento della pressione arteriosa. Si ha nello stesso tempo vasodilatazione del territorio muscolare con aumento del flusso a questo livello. Le variazioni della pressione arteriosa dipendono dall'equilibrio fra la vasocostrizione in alcuni distretti vascolari e la vasodilatazione nei muscoli. Quest'ultima è mediata dalle fibre colinergiche vasodilatatrici che innervano i vasi dei muscoli e dalla liberazione di una sostanza ormonale che è molto probabilmente rappresentata dall'adrenalina. La vasocostrizione nei vasi della cute è un meccanismo puramente nervoso, indipendente da ormoni circolanti, e dovuto all'attività di fibre simpatiche vasocostrittrici, a sua volta avviata da strutture corticali.

In pazienti con trauma midollare acuto, che possono trovarsi in condizioni di disidratazione, la somministrazione di liquidi, che induce la sudorazione, può compromettere la termoregolazione, e ciò in particolare in quelli in cui un disturbo della termoregolazione è già presente a causa della lesione spinale. Poiché l'esercizio muscolare induce in via riflessa la sudorazione entro pochi secondi dall'inizio dell'esercizio stesso, questo riflesso può essere importante negli sforzi fisici che i paraplegici compiono nelle fasi iniziali della riabilitazione, dato che l'attività muscolare di arti normalmente innervati è uno dei maggiori stimoli per la sudorazione. Vi può essere, in alcuni pazienti, una dissociazione fra la sudorazione e altre funzioni simpatiche, dovuta ad una parziale compromissione della colonna intermediolaterale in lesioni midollari incomplete. Una profusa sudorazione può produrre la cianosi di un arto, fenomeno che ricorda la causalgia. Una sudorazione riflessa può essere evocata anche da distensione della vescica e questo riflesso ha un'origine spinale e non svolge apparentemente alcuna funzione nella termoregolazione.

Poiché i pazienti con lesioni midollari alte sono incapaci di termoregolare, nei climi caldi essi devono essere tenuti in ambienti con aria condizionata, dato che sono simili ai poichilotermi e si possono verificare dei disastrosi incrementi della temperatura corporea con conseguenti turbe metaboliche. D'altra parte, si può anche verificare un'ipotermia in climi freddi, soprattutto nelle fasi acute di lesioni cervicali, a causa della paralisi vasomotoria che impedisce la vasocostrizione cutanea ai fini della termoregolazione. In condizioni di profonda ipotermia, la cute innervata dai segmenti midollari al di sotto del livello della lesione presenta un'anestesia al freddo. In pazienti con lesioni midollari, l'aumento del tono muscolare con l'ipotermia può essere evidente solo nei territori al di sopra del livello della lesione. Altri pazienti presentano una rigidità generalizzata nell'esposizione al freddo. In tale situazione, il brivido è caratteristicamente assente, anche nei muscoli innervati da segmenti sovrastanti alla lesione. Per quanto un'accidentale ipotermia e le sue complicanze non siano frequenti nella patologia midollare, tutti coloro che sono chiamati ad assistere pazienti con lesioni spinali devono essere addestrati a trattare questi fenomeni poiché alcuni di questi pazienti possono presentarli al momento del ricovero.

Il controllo della temperatura non pone problemi di rilievo nella maggior parte dei pazienti con lesioni localizzate al di sotto dei segmenti cervicali, mentre è sempre necessario tenere presente l'eventualità di turbe della termoregolazione nei pazienti con lesioni al di sopra di questi livelli.

Vi sono, nell'uomo, meccanismi centrali che inducono il brivido se diminuisce la temperatura centrale del sangue. Il *brivido* nei pazienti con lesioni midollari è limitato ai muscoli innervati dai segmenti sovrastanti alla lesione. Questo tipo di brivido viene quindi evidentemente avviato dall'azione di strutture centrali, e non da un effetto periferico sui muscoli. Inoltre, è degno di nota il fatto che, nei pazienti emiplegici, il brivido connesso alla termoregolazione può essere limitato all'emicorpo sano, almeno nelle fasi più precoci successive all'*ictus* cerebrale.

Sfortunatamente, l'effetto dell'*interruzione dell'innervazione estrinseca dell'intestino* non è stato studiato in dettaglio nell'uomo. Sono state fatte, nei paraplegici, registrazioni della pressione intracolica. In pazienti con lesioni del midollo cervicale e toracico superiore, l'attività a riposo è diminuita, e non si registra l'onda peristaltica periodica abitualmente presente nel colon sigmoideo. Le lesioni che colpiscono i segmenti lombari sono associate a un'iperattività colica; ciò indica che i segmenti lombari esercitano normalmente un effetto inibitore sulla motilità colica. È opinione comune che l'aumento dell'attività peristaltica, che normalmente si registra dopo i pasti, o il cosiddetto riflesso gastrocolico, dipendano dall'integrità dei segmenti toracolombari. Tuttavia, nei soggetti paraplegici l'attività colica è, come nei normali, aumentata dopo i pasti.

Nelle gravi lesioni acute midollari si verifica stitichezza. Nelle lesioni croniche la defecazione diventa automatica: manca, cioè, il bisogno soggettivo di defecare. Varie reazioni vegetative possono precedere o accompagnare la defecazione e la distensione del retto o della vescica.

Nei pazienti con lesioni midollari alte la defecazione può essere compromessa a causa della paralisi di muscoli respiratori.

Anche le lesioni midollari basse, o della *cauda equina*, possono interferire con la defecazione, che però si può ancora verificare automaticamente. Nei paraplegici, si possono identificare delle « zone grilletto » nelle aree sacrali, che, una volta stimolate, possono avviare la defecazione. Queste zone possono essere di grande aiuto nell'assistenza ai pazienti paraplegici e possono essere usate per indurre la defecazione nei momenti più idonei. Girare regolarmente i pazienti su un fianco o sull'altro e approfittare del riflesso gastrocolico, che si verifica normalmente, può facilitare un'adeguata educazione intestinale dei pazienti.

Bisogna anche tenere presente che, nei tetraplegici, la distensione dell'intestino dovuta all'accumulo delle feci può spingere in alto il diaframma e ostacolare ulteriormente la respirazione, soprattutto se la lesione è al di sopra del VI segmento toracico, e lo spasmo dei muscoli addominali e dello sfintere rettale esterno può ulteriormente rendere difficile un'efficace espulsione delle feci.

Digitized by Google

Le lesioni basse, che coinvolgono il midollo e le radici lombosacrali, causano un disturbo del tipo da compromissione del secondo motoneurone, con ano flaccido, disteso, compressione delle feci e incontinenza da sovradistensione. Questo tipo di disturbo richiede una decompressione manuale a intervalli frequenti e l'assistenza di questi malati è particolarmente difficile.

Nelle lesioni midollari sono state riscontrate delle *anomalie della reattività pupillare*. Nelle sezioni complete del midollo cervicale è spesso presente una sindrome di Bernard-Horner mono- o bilaterale. Questa sindrome è dovuta all'interruzione di fibre pupillari che hanno origine nell'ipotalamo e discendono nelle colonne anterolaterali del midollo spinale. La miosi è particolarmente marcata in seguito a lesione della VII e VIII radice cervicale e della I toracica, oppure in seguito alla rimozione del ganglio simpatico cervicale inferiore, ma si può anche verificare per una lesione puramente midollare. Il riflesso alla luce, all'accomodazione e convergenza, il riflesso palpebrale e quello psicosensoriale sono mantenuti. La miosi più marcata si verifica, di solito, subito dopo l'interruzione dell'innervazione simpatica, ed è dovuta alla prevalenza dell'innervazione parasimpatica. Con l'andare del tempo si verifica una progressiva midriasi nella pupilla ipsilaterale alla lesione, anche se questa rimane in genere un po' più miotica che dal lato controlaterale. Anche nel caso in cui la pupilla diventi uguale a quella del lato integro, i fenomeni di denervazione possono essere individuati mediante l'instillazione di gocce di dopamina, che dilata la pupilla dal lato normale mentre non ha alcun effetto dal lato della lesione.

In alcuni pazienti affetti da lesioni del midollo cervicale, si può verificare un'eccessiva dilatazione riflessa della pupilla, che può causare una grave fotofobia. Inoltre, negli stadi acuti di lesioni del midollo cervicale, con sindrome di Bernard-Horner bilaterale, vi può essere un blocco della pervietà nasale a causa della paralisi vasomotoria e della marcata vasodilatazione delle mucose. Ciò può ulteriormente ostacolare la respirazione nei soggetti già colpiti, a causa della lesione midollare, da una compromissione dei muscoli intercostali.

Un fenomeno degno di rilievo nella tetra- o paraplegia è il rischio precoce della formazione di *piaghe da decubito*, fenomeno che non è stato ancora chiarito del tutto. A differenza delle lesioni midollari non selettive, la paralisi prodotta da un'affezione che colpisca le cellule delle corna anteriori non si accompagna a questo tipo di complicanze. Ad es., i pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica non presentano piaghe da decubito. Nella quadriplegia, nell'osteoporosi, nella calciuria, i fenomeni distrofici della cute sono stati correlati alle turbe metaboliche che si verificano precocemente nella degradazione del collageno. La cute e l'osso contengono, oltre al collageno, glicosaminoglicani. Nella quadriplegia vi è una cospicua escrezione urinaria di queste sostanze. L'escrezione di oligosaccaridi, che aumenta immediatamente dopo la lesione, va poi diminuendo qualche tempo dopo. Molti costituenti macromolecolari del tessuto connettivo sono colpiti nella quadriplegia, sia subito dopo la lesione che nelle settimane successive. Queste alterazioni non possono essere attribuite unicamente all'immobilizzazione; altri fattori, attualmente sconosciuti, devono essere implicati nella degradazione del collageno e quindi nella patogenesi delle piaghe da decubito.

Lo *shock spinale* immediatamente successivo a una lesione midollare ha molti aspetti, inclusa l'ipotensione, che non sono stati finora esaminati in dettaglio. Dati sperimentali su animali indicano che le endorfine possono svolgere un ruolo importante nella patogenesi dello shock endotossico e ipovolemico, anche nella regolazione della pressione arteriosa nello shock spinale. La somministrazione di nalossone ad animali precedentemente sottoposti a sezione trasversa midollare produce un miglioramento dell'ipotensione, dell'ipoventilazione e dell'ipotermia. Questi positivi effetti sono apparentemente mediati dal blocco dell'attività delle endorfine sui recettori degli oppiacei del S.N.C. Tali studi indicano che il considerevole aumento della pressione arteriosa media, successivo allo shock spinale acuto, che è indotto dalla somministrazione del nalossone, può essere utile nel trattamento terapeutico delle lesioni midollari nell'uomo, migliorando la vascolarizzazione del midollo spinale e, forse, riducendo l'ischemia.

Contrariamente all'esperienza dell'*arto fantasma* in soggetti che hanno subito amputazioni, gli arti fantasma paraplegici o tetraplegici sono molto raramente, o mai, dolorosi e generalmente non danno problemi di sorta. Nelle lesioni midollari, la qualità dell'esperienza dell'arto fantasma è spesso influenzata o determinata dalla situazione degli arti prima dell'insorgere della paraplegia. Se, in tali pazienti, si rende successivamente necessaria l'amputazione di un arto, le sensazioni soggettive non vengono alterate.

Le sezioni trasverse midollari possono influenzare la triplice risposta di Lewis. Nei dermatomeri privi di sensibilità il vivido rossore della triplice risposta è ridotto o assente. Inoltre, le lesioni del S.N.C. tendono a influenzare il rossore. Nell'esame di pazienti con lesioni midollari, la diminuzione del rossore nella triplice risposta può costituire un criterio utile a determinare il livello superiore della lesione. Se si esercita un'energica pressione sulla cute, a partire da zone sovrastanti al livello di lesione e scendendo nelle zone prive di sensibilità, si osserva, generalmente, una brusca riduzione dell'estensione del rossore nei dermatomeri sottostanti alla lesione. Questa diminuzione si verifica, di regola, uno o due dermatomeri al di sopra dei limiti superiori dell'anestesia, determinati dall'obiettività clinica.

Iperreflessia neurovegetativa

In uno stadio immediatamente successivo alla paralisi flaccida da lesione midollare, compare un'iperreflessia nell'apparato somatico neuromuscolare e nel sistema vegetativo neuroeffettore. Queste anomale risposte neurovegetative si riscontrano abitualmente nelle lesioni del midollo cervicale e toracico e anche in tutti i casi con lesioni al di sopra del VI segmento toracico, almeno nelle fasi iniziali successive alla lesione.

L'abnorme risposta vegetativa può essere scatenata da stimoli cutanei o da altri stimoli somatici, ma si verifica spesso anche per distensione vescicale o rettale, durante i rapporti sessuali o durante il travaglio di parto. In casi con lesioni midollari alte, si può verificare un'iperreflessia neurovegetativa anche in assenza di stimoli o manipolazioni del corpo; ciò fa presumere che un'attività peristaltica, improvvise variazioni della temperatura ambientale e altri stimoli meno consueti, possono indurre una scarica neurovegetativa.

L'iperreflessia neurovegetativa consiste in vasocostrizione nel distretto corporeo paralizzato, piloerezione, sudorazione e conseguente abbassamento della temperatura cutanea nei dermatomeri sottostanti alla lesione. La vasocostrizione di un'ampia area cutanea ostacola la perdita di calore; la temperatura corporea centrale si può elevare, nel qual caso induce un tentativo di termoregolazione mediante vasodilatazione nei dermatomeri innervati

Digitized by Google

dai segmenti al di sopra della lesione. Questi meccanismi, tuttavia, sono spesso inefficaci e si verificano quindi spesso dei rialzi febbrili. La vasodilatazione induce delle chiazze rosse sulla cute del volto e del collo e spesso un blocco della pervietà del naso. La vasocostrizione di larghi settori dei vasi di resistenza induce una cospicua ipertensione, ed è associata a bradicardia, dovuta all'attività dei barocettori dei grandi vasi e all'azione del vago sul cuore. Sono anche comuni le aritmie cardiache.

Durante tali episodi vengono avvertiti: sensazioni di ansia, malessere nei livelli sottostanti alla lesione, cefalea martellante con brivido e pelle d'oca; vi può essere midriasi.

La patogenesi della cefalea non è chiara, poiché essa non si verifica sempre in una precisa successione temporale rispetto all'improvviso incremento della pressione arteriosa. È stato anche riscontrato un aumento dell'adrenalina o della noradrenalina circolanti, con conseguente diminuzione del flusso ematico nei muscoli, e si verifica sempre una costrizione venosa.

Il trattamento dei pazienti che presentano un'iperreflessia neurovegetativa implica molta attenzione nel manipolarli, nella prevenzione delle piaghe da decubito, delle contratture e delle contrazioni vescicali ripetute da disinibizione. Ciò è importante per la profilassi di un'abnorme scariea neurovegetativa. L'iperreflessia autonoma può anche dare la sensazione di una catastrofe addominale imminente, quale si può riscontrare in un perforato, o può presentarsi nelle ultime fasi del travaglio in donne paraplegiche gravide con lesioni del midollo cervicale alto e integrità delle connessioni del nervo frenico sul S.N.C. Il frenico può mediare impulsi nocicettivi insiti nel diaframma e trasmetterli ai segmenti midollari sovrastanti alla lesione. Quindi in situazioni di emergenza sottodiaframmatica, un dolore alla spalla può costituire un avvertimento e deve sempre indurre i medici a praticare un accurato esame dell'addome.

Nelle lesioni midollari croniche al di sopra di Tv la sensibilità viscerale non è del tutto assente. Possono quindi essere avvertiti impulsi afferenti indotti da spasmo intestinale, distensione vescicale, contrazioni dell'utero durante il travaglio, crampi mestruali, coliche ureterali o altri stimoli simili.

Gli impulsi sembrano viaggiare lungo vie simpatiche extramidollari, raggiungono il midollo a livelli sovrastanti la lesione e quindi il livello di coscienza, anche se le sensazioni vengono generalmente avvertite in modo alterato. Un vago malessere e strane sensazioni in una parte del corpo sottostante alla lesione richiedono un attento esame e uno studio appropriato per chiarirne la causa.

La sensazione di un aumento della resistenza alla respirazione, che tali pazienti denunciano, deve essere correlata a impulsi afferenti che decorrono lungo il vago, poiché il vago è, in tali individui, l'unico nervo che mette in connessione il torace con l'encefalo.

Si possono verificare dolori intollerabili e iperpatia nelle zone cutanee di confine fra i dermatomeri normali e quelli che presentano anestesia. In questa zona possono essere avvertite sensazioni di costrizione, bruciori, intolleranza ai vestiti, con chiazze rosse della cute, piloerezione, sudorazione. Questi fenomeni si aggravano durante gli episodi di iperreflessia neurovegetativa.

Sono stati rilevati cospicui incrementi dei livelli di noradrenalina e di adrenalina durante episodi parossistici di ipertensione neurogena in soggetti tetraplegici, nei quali i valori basali di queste due sostanze sono significativamente più bassi che nei controlli. Non è ben chiaro se l'incremento dei livelli di adrenalina durante l'iperreflessia neurovegetativa possa essere responsabile della cefalea, spesso concomitante, o possa essere importante anche nella patogenesi della cefalea associata al coito. Nel soggetto tetraplegico viene liberata dopamina-β-idrossilasi dai terminali nervosi simpatici durante la loro attivazione, come avviene negli individui normali, e ciò si verifica da 3 a 5 min dopo che è stato raggiunto il picco dei valori pressori durante gli episodi di iperreflessia vegetativa.

L'attività simpatica influenza anche le concentrazioni plasmatiche di prostaglandina E. Durante episodi di ipertensione neurogena sono stati costantemente riscontrati alti livelli di prostaglandina E_2, ma non di prostaglandina F_2. Poiché le prostaglandine sono importanti nell'omeostasi della pressione arteriosa, si dovrebbe valutare, ciò che non è ancora stato fatto, l'eventualità dell'uso di inibitori della sintesi di prostaglandine nel trattamento dell'iperreflessia vegetativa.

Bibliografia

Aboulker P., Sabatier J., *J. Chir. (Paris)*, 1955, **71**, 697.
Aguayo A. J., Nair C. P. V., Bray G. M., *Arch. Neurol.*, 1971, **24**, 106.
Allen E. V., Barker N. W., Hines E. A. jr., *Peripheral Vascular Disease*, 1955, Saunders, Philadelphia.
Appenzeller O., *The Autonomic Nervous System. An Introduction to Basic and Clinical Concepts*, 1982, 3 ed., Elsevier, Amsterdam.
Appenzeller O., Arnason B. G., Adams R. D., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1965, **26**, 510.
Bannister R., *Autonomic Failure*, 1982, Oxford Univ. Press, Oxford.
Bannister R., *Lancet*, 1971, **II**, 175.
Berry P. R., *N. Z. Med. J.*, 1975, **81**, 427.
Biemond A., *Kindergeneesk.*, 1952, **20**, 289.
Birchfield R. I., *Am. J. Med.*, 1964, **36**, 404.
Bradbury S., Eggleston C., *Am. Heart J.*, 1925, **1**, 73.
Brocklehurst J. C., *Gerontol. Clin.*, 1967, **9**, 289.
Christlieb A. R., Choodappasetty M., Braaten J. T., *Diabetes*, 1974, **23**, 835.
De Jong R. N., *The Neurologic Examination*, 1976, 4 ed., Harper & Row, New York.
Denny-Brown D., Meyer J. S., *Neurology (Minneap.)*, 1957, **7**, 567.
Denny-Brown D., Robertson E. G., *Brain*, 1953, **56**, 149.
Di Sant'Agnese P. A., Darling R. C., Perera G. A., Shea E., *Pediatrics*, 1953, **12**, 549.
Edelman N. H., Richards E. C., Fishman A. P., *J. Clin. Invest.*, 1967, **46**, 1051.
Ellenberg M., Weber H., *Ann. Intern. Med.*, 1966, **65**, 1237.
Emmett J. L., *Minn. Med.*, 1955, **38**, 320.
Engel G. L., Aring C. D., *Arch. Neurol. Psychiatry*, 1945, **54**, 37.
Geltzer A. I., Gluck L. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1964, **271**, 436.
Gillilan L. A., *Clinical Aspects of the Autonomic Nervous System*, 1954, Little, Brown, Boston.
Ivy H. K., *Arch. Intern. Med.*, 1961, **108**, 47.
Jenzer G., Mumenthaler M. *et al.*, *Neurology (Minneap.)*, 1975, **25**, 150.
Johnson R. H., Smith A. C. *et al.*, *Lancet*, 1965, **1**, 731.
Johnson R. H., Spalding J. M. K., *Disorders of the Autonomic Nervous System*, 1974, Davis, Philadelphia.
Kroop I. G., *J. Pediatr.*, 1956, **48**, 328.
Kyle R. A., Kottke B. A., Schirger A., *Circulation*, 1966, **34**, 833.
Linde L. M., Westover J. L., *Pediatrics*, 1962, **29**, 303.
Marcuse E., *Neurol. Zentralbl.*, 1919, **38**, 738.
Marshall J., *Lancet*, 1964, **1**, 10.
McCrea L. E., Bacon H. E., *Am. J. Surg.*, 1956, **92**, 752.
McKusick V. A., Norum R. A. *et al.*, *Isr. J. Med. Sci.*, 1967, **3**, 372.
McLellan F. C., *The Neurogenic Bladder*, 1929, Thomas, Springfield.
Munro D. H., Horne H. W. jr., Paull D. P., *N. Engl. J. Med.*, 1948, **239**, 903.
Pearson J., Axelrod F., Dancis J., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1974, **228**, 288.
Riddoch G., *Brain*, 1917, **40**, 264.
Riley C. M., *Adv. Pediatr.*, 1957, **9**, 157.
Schirger A. *et al.*, *Mayo Clinic Proc.*, 1981, **56**, 429.
Schoenberg B. S., Kuglitsch J. F., Karnes W. E., *J.A.M.A.*, 1974, **229**, 1631.

Digitized by Google

Sharpey-Schafer E. P., *J. Physiol. (Lond.)*, 1956, **134**, 1.
Smith A. A., Dancis J., *N. Engl. J. Med.*, 1964, **270**, 704.
Spalding J. M. K., *The Autonomic Nervous System*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 2, 1969, North-Holland, Amsterdam.
Swanson A. G., Buchan G. C., Alvord E. P. jr., *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 1963, **88**, 99.
White J. C., Smithwick R. H., Simeone F. A., *The Autonomic Nervous System*, 1952, Macmillan, New York.

OTTO APPENZELLER

TUMORI

SOMMARIO

Generalità

La porzione centrale del s.n.v. (ipotalamo, sistema limbico, nuclei aminergici del peduncolo cerebrale, colonna intermedio-laterale del midollo spinale) può essere sede di neoplasie che non hanno nulla di specifico e che non differiscono dai tumori descritti nella voce ENDOCRANICI TUMORI. Solo raramente i tumori di queste sedi producono una sintomatologia neurovegetativa.

Nella porzione periferica (gangli, nervi) possono svilupparsi tumori a cellule nervose, tumori delle cellule di sostegno e tumori dei recettori.

Può fornire un'idea della loro rilevanza clinica il dato che i tumori a cellule nervose e i tumori delle cellule di sostegno rappresentano ca. il 30% delle neoplasie mediastiniche (secondo Ringertz e Lidholm il 37%).

Tumori a cellule nervose

Per motivi di ordine embriogenetico, compaiono prevalentemente a carico dei tronchi simpatici e nella midollare del surrene. Infatti le cellule nervose del s.n.v. originano dalla cresta neurale e migrano lungo i rami viscerali delle radici spinali anteriori fino ai plessi intramurali dei visceri ed al surrene. Durante la migrazione si possono manifestare difetti di sviluppo, con persistenza di forme immature in grado di proliferare.

Lo sviluppo dei neuroblasti vegetativi procede attraverso tre tappe: stadio I, o dei *simpatogoni*, con cellule a nucleo ricco in cromatina, con sottile alone di citoplasma, che formano rosette e cordoni solidi e sono uniti fra loro da fini fasci di fibrille; stadio II, o dei *simpatoblasti*, con cellule più grandi, con nucleo più vescicoloso, talora producenti assoni; stadio III, o delle *cellule gangliari simpatiche*, contenenti fibrille e sostanza di Nissl, multipolari, con processi ramificati.

Il *simpatogonio* può, in via collaterale, differenziarsi in *cellula cromaffine*.

Su questa base vengono considerati tre tipi di tumore a cellule non cromaffini, corrispondenti ai tre stadi: il *simpatogonioma*, o *neuroblastoma*; il *simpatoblastoma*, o *ganglioneuroblastoma*; il *ganglioneuroma*. Dalle cellule cromaffini originerebbe il *feocromocitoma*.

Il *neuroblastoma* è il più comune tumore maligno dei tessuti molli dalla nascita a 6 anni; le sedi preferite sono i gangli retropleurici e retroperitoneali e la midollare del surrene. Può originare anche in altre stazioni gangliari (rinofaringe, fosse nasali, seni paranasali, regione sacrococcigea).

La crescita del tumore primitivo è tumultuosa, con precoce effetto di massa addominale e toracica. La prima localizzazione produce, inizialmente, un'asimmetria dell'addome e solo tardivamente ascite e reticoli venosi da ipertensione portale; in questa sede il tumore va differenziato dal tumore di Wilms, dal feocromocitoma e dai linfomi maligni. La localizzazione toracica determina una sindrome mediastinica e, se il tumore penetra nel canale vertebrale tramite un forame di coniugazione, una sindrome da compressione midollare. In tale sede la diagnosi differenziale deve essere posta soprattutto con il linfoma maligno.

Fig. 70. Neuroblastoma. Elementi a nucleo ipercromatico a varia densità. Colorazione ematossilina-eosina. 230 ×. (*Osservazione Schiffer*).

Caratteristica è la secrezione, da parte del tessuto neoplastico, di noradrenalina, dopamina, nonché di precursori e derivati dell'adrenalina, dato che il corredo enzimatico di questi tumori è incompleto. Le catecolamine producono alcuni sintomi e segni tipici: diarrea seguita da sindrome da malassorbimento; più raramente vi sono: ipertensione arteriosa, tachicardia, iperidrosi. L'ac. vanilmandelico e omovanillico, la dopamina e i suoi metaboliti urinari sono quasi sempre al di sopra della norma.

Istologicamente, questo tumore risulta costituito da elementi piccoli, con nucleo ipercromatico (fig. 70), tendenti a formare rosette. Inizialmente è capsulato; poi supera la capsula invadendo i tessuti vicini e metastatizzando. Le metastasi per via linfatica raggiungono il fegato, producendo una cospicua epatomegalia (modalità tipo Pepper); quelle ematogene si diffondono allo scheletro (modalità tipo Hutchinson), dove compaiono noduli parostali poco dolenti, duri, oppure infiltrazione diploica diffusa. Quest'ultima è causa di dolori ossei e produce una tipica immagine radiografica di osso marezzato, per contemporanei processi di osteolisi e osteocondensazione; evolve sempre verso un'invasione del midollo osseo.

La prognosi è molto grave. Recentemente la terapia chirurgica, seguita da trattamento radiante e chemioterapico, ha dato talora discreti risultati, anche in presenza di metastasi. Bisogna inoltre ricordare che il neuroblastoma può evolvere verso la maturazione e trasformarsi addirittura in un ganglioneuroma, perdendo ogni carattere di malignità (V. NEUROBLASTOMA).

Il *ganglioneuroma* è un tumore benigno, capsulato, che compare anche nell'infanzia e fanciullezza, ma ha la massima incidenza nell'età adulta. Sede preferenziale è il mediastino posteriore; più raro nelle altre stazioni gangliari simpatiche.

È costituito da cellule gangliari mature e tessuto gliale. È responsabile di una sintomatologia compressiva impo-

Digitized by Google

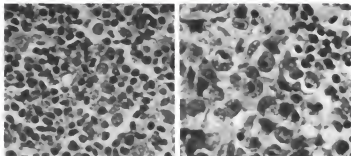



Fig. 71. Ganglioneuroblastoma. *A sinistra*, area con grande prevalenza di simpatogoni. *A destra*, area con prevalenza di simpatoblasti. (*Osservazione Schiffer*).

nente, perché spesso raggiunge cospicue dimensioni; occasionalmente secerne catecolamine responsabili di una diarrea indomabile.

Il *ganglioneuroblastoma* o *simpatoblastoma* (fig. 71) è una entità tumorale intermedia, sia come malignità che come aspetto istologico. Si ammette che derivi o dal neuroblastoma, per differenziazione, o dal ganglioneuroma per sdifferenziazione. Compare nella fanciullezza e nell'adolescenza, è costituito da neuroblasti a differenti gradi di maturazione e può dare metastasi.

Il *feocromocitoma* (v.) è il tumore di origine simpatica più comune nell'età adulta; ha la massima incidenza nel 5° decennio, anche se può comparire dalla nascita fino agli 80 anni. Nell'età infantile è spesso bilaterale, più maligno e familiare. La localizzazione surrenalica è 10 volte più frequente di quelle extrasurrenaliche, che sono, in ordine di frequenza, l'ilo del rene, i gangli periaortici, la pelvi, la vescica, il simpatico toracico; i tumori extrasurrenalici sono anche detti *paragangliomi*.

Sono tumori piccoli o piccolissimi, multipli nel 15% dei casi, capsulati; microscopicamente presentano una configurazione alveolare in uno stroma ricco di vasi. Molti elementi sono cromaffini, altri sono di aspetto meno differenziato con nucleo ipercromatico. Non rare sono le cellule giganti multinucleate. La presenza di polimorfismo anche nei feocromocitomi benigni, che rappresentano il 90% del totale, rende difficile il riconoscimento delle forme maligne. Queste, che si caratterizzano per spiccata immaturità cellulare e aspetti similsarcomatosi, danno metastasi nei linfonodi satelliti, fegato, polmone, scheletro.

Il tumore si accompagna a una ricca sintomatologia neurovegetativa. Il segno più classico del feocromocitoma, dovuto all'adrenalina e noradrenalina secrete, è l'ipertensione sistodiastolica arteriosa. L'ipertensione è permanente nel 70% dei casi e a crisi nei restanti casi. Le crisi sono scatenate da sforzi fisici, o emozioni, o svariate situazioni, e accompagnate da cefalee violente, sudorazione, dispnea, angoscia, della durata di pochi minuti o alcune ore, seguite talora da scompenso cardiaco, infarto miocardico o morte.

Si osservano anche: ipotensione ortostatica, per attenuazione dei normali riflessi circolatori; ipermetabolismo; stipsi; diabete, per l'azione antinsulinica delle catecolamine. Nella popolazione totale degli individui ipertesi, solo lo 0,5% è portatore di feocromocitoma; tuttavia, esso è facilmente riconoscibile mediante la determinazione urinaria delle catecolamine libere, della metanefrina, della normetanefrina, dell'ac. vanilmandelico.

Dopo aver localizzato il tumore mediante esami strumentali vari (retropneumoperitoneo, angiografia selettiva, scintigrafia, ecografia) è sempre indicata l'asportazione chirurgica, perché l'ipertensione recede, a meno che non si siano instaurate lesioni vasali stabili ipertensiogene, oppure non sia presente un altro tumore passato inosservato (v. FEOCROMOCITOMA).

Tumori delle cellule di sostegno

Le cellule non nervose dei nervi vegetativi, come dei nervi somatici, sono le cellule di Schwann e i fibroblasti.

Per molto tempo i tumori non neurali nei nervi periferici sono stati considerati multi-istogenetici con partecipazione di entrambi i citotipi, i quali hanno un'origine embrionale differente: dalla cresta neurale le cellule di Schwann; dal mesoderma i fibroblasti. Per questa ragione la terminologia di questi tumori è stata quanto mai ampia e confusa: sono stati chiamati *fibromi, neuromi, neurofibromi, neurinomi, fibrogliomi, gliomi periferici, schwannomi*, etc. Attualmente si ammette l'esistenza di due tipi di tumori distinti: il *neurinoma* (v.) e il *neurofibroma* (v.).

Con il primo nome, equivalente a *schwannoma*, si intende un tumore benigno, capsulato, costituito da cellule di Schwann. Nel nervo periferico è estremamente più raro che nelle radici spinali. Macroscopicamente si caratterizza per la netta delimitazione e la consistenza soda; può essere sferico o elissoidale o multinodulare, da pochi millimetri fino a molti centimetri.

Istologicamente è costituito da cellule allungate, con nucleo «a sigaro» disposte compattamente in fasci variamente intrecciati; una fine rete di reticolina racchiude singolarmente gli elementi. Struttura caratteristica del tumore sono le «palizzate», costituite dall'allineamento parallelo dei nuclei (v. NEURINOMA, fig. 1). I vasi possono essere molto abbondanti, a tipo di lacune rivestite di solo endotelio, oppure di gomitoli neoformati. Il tumore può andare incontro a fenomeni regressivi a tipo degenerazione microadiposo-cistica, che conferisce al tessuto un aspetto rilassato e agli elementi un aspetto similastrocitario; possono anche formarsi grosse cisti, accumuli di pigmento, macro- e microemorragie.

A differenza del neurinoma delle radici craniche e spinali, quello periferico della malattia di von Recklinghausen può occasionalmente evolvere verso forme maligne.

Siti preferenziali sono il mediastino posteriore e il tratto intratoracico del nervo vago. Frequentemente fanno parte della malattia di von Recklinghausen (v. NEUROFIBROMATOSI); sono stati descritti anche a carico dello stomaco, dove devono essere differenziati dai più comuni leiomiomi, con i quali condividono l'atteggiamento a palizzate dei nuclei. Neurinomi multipli originanti dalle

Digitized by Google

fibre distali del sistema autonomo gastrointestinale costituiscono un'entità clinica separata dal morbo di von Recklinghausen.

Per quanto riguarda il *neurofibroma*, lo si considera oggi costituito prevalentemente da cellule di origine schwannica. I fibroblasti possono essere presenti nelle forme a più alta cellularità e le fibre collagene sono un elemento cospicuo di questi tumori; tuttavia evidenze ultrastrutturali e prove colturali hanno confermato, da un lato che il citotipo principale del tumore è strettamente affine alle cellule di Schwann, d'altro lato che il neurofibroma è un'entità distinta dal neurinoma.

Solitario, molto raro, è stato descritto nello spazio retroperitoneale in soggetti di età superiore a 20 anni; si distingue dal ganglioneuroma della stessa sede perché più piccolo e più lassamente aderente ai tessuti circostanti. Più frequentemente interessa il s.n.v. (gangli e plessi viscerali) nella neurofibromatosi multipla di von Recklinghausen. Il suo rinvenimento deve sempre fare sospettare tale malattia, sia come una variante, sia come l'unica manifestazione evidente.

Macroscopicamente si presenta come un tumore non capsulato, diffuso, inseparabile dal nervo, che è allargato o di aspetto moniliforme; talora può raggiungere dimensioni cospicue nel collo, nel mediastino, nello spazio retroperitoneale. Si differenzia dallo schwannoma perché è meno circoscritto, in continuità con il nervo, e di consistenza soffice, elastica. Talora ha un aspetto a fascicoli intrecciati (neurofibroma plessiforme).

L'aspetto istologico (v. NEUROFIBROMA, fig. 1) è quello di un tumore a bassa densità cellulare, di elementi bi- o tripolari con lunghi processi nastriformi e anguilliformi e nucleo allungato. Le cellule sono immerse in abbondante collagene. Le fibre nervose, mieliniche e non, del nervo forniscono una qualche impalcatura agli elementi tumorali, che, di per sé, non producono alcuna architettura particolare. Non è raro trovare nel tumore aree di neurinoma, cosa che non stupisce dato che la cellula di Schwann è capostipite di entrambi i tumori.

Occasionalmente il *neurofibroma plessiforme* può contenere strutture simili alle cosiddette «lamine fogliacee» dei corpuscoli di Meissner: si tratta di ordinamenti paralleli di numerosissimi strati di membrana basale mista a fibrille collagene e formanti una rete interdigitata con i lunghi processi cellulari.

È descritta anche una rara variante maligna di questo tumore, detta *neurifibrosarcoma*, nelle stesse sedi della forma benigna ma apparentemente non derivante da malignizzazione di questa. Può crescere per infiltrazione, sia lungo il nervo che intorno ad esso, oppure dare metastasi per via ematica; se sito nel sistema enterico può diffondersi al fegato. Recidiva dopo asportazione.

Macroscopicamente si presenta come una dilatazione del nervo, nell'ambito della quale è impossibile riconoscere il decorso del nervo stesso, strettamente aderente ai tessuti circostanti. All'esame istologico risulta costituito da una proliferazione ad alta densità di elementi fusiformi, formanti fasci intrecciati variamente; la reticolina circonda le singole cellule.

Rari tumori, in senso lato, del nervo periferico sono anche: *granulomi della lebbra, neuriti gommose, granulomi da sutura, nodi di neurite interstiziale ipertrofica, nodi di amiloidosi, neuromi d'amputazione, neuromi viscerali* (appendice), *malformazioni vasali*, la *neurofibromatosi multipla di von Recklinghausen.*

Altri rari tumori sono: *lipomi, fibromi, osteocondromi, xantomi, rabdomiomi* e *rabdomiosarcomi.*

I nervi autonomi periferici, infine, possono anche essere interessati da un'invasione da parte di cellule di carcinomi locali o di linfomi o leucemie, più frequentemente sotto forma di carcinomatosi diffuse che di metastasi localizzate.

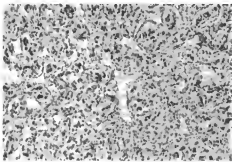



Fig. 72. Chemodectoma; aspetto lobulato. Colorazione ematossilina-eosina. 300 ×. (*Osservazione Schiffer*).

Tumori dei recettori

Il *chemodectoma* origina dalle formazioni glomiche, o glomi, organuli chemorecettoriali situati lungo l'arco aortico, alla biforcazione dell'arteria carotide comune, nel golfo della vena giugulare, lungo il ramo timpanico del nervo glossofaringeo, nel connettivo intorno al ganglio nodoso del nervo vago. I glomi consistono in un intreccio di capillari fra i quali si trovano abbondanti terminazioni nervose mieliniche e cellule di aspetto epiteliale, con citoplasma espanso contenente numerose vescicole a contenuto fortemente riducente, ma non cromaffine. Queste cellule trasformano in impulso nervoso centripeto le informazioni che ricevono dal sangue sulla concentrazione di CO_2 e la pressione parziale di O_2, inserendosi in un circuito di regolazione della circolazione encefalica, del ritmo respiratorio e cardiaco.

I glomi giugulare, carotideo e timpanico sono le più frequenti sedi del chemodectoma, tumore raro, che si sviluppa preferenzialmente in giovani adulti, nel 3° o 4° decennio, senza preferenza di sesso, talora con incidenza familiare e non raramente multiplo. È capsulato e in genere aderisce tenacemente alla parete carotidea, per cui risulta di difficile asportazione chirurgica. Si manifesta con segni di compressione delle strutture nervose circostanti (ultimi nervi cranici); può crescere invadendo le cavità craniche. Non si accompagna mai ai segni neurovegetativi. Solo raramente è stata descritta una sintomatologia sincopale per compressione del seno carotideo.

L'aspetto istologico (fig. 72) ripete le strutture del glomo normale; le cellule, rotonde o fusate, hanno un abbondante citoplasma eosinofilo e sono immerse in uno stroma ricco in vasi; le mitosi sono scarsissime e molto rara è l'eventualità di metastasi a distanza (polmone, fegato, scheletro).

In molti tumori sono state osservate cellule con granuli argentaffini, ritenute in grado di secernere serotonina; per questo fatto si è a lungo ritenuto che i tumori glomici fossero apparentati con i feocromocitomi-paragangliomi. Attualmente li si considera un'entità tumorale autonoma, con un'origine istogenetica da elementi chemorecettoriali non cromaffini.

V. anche: GLOMO CAROTIDEO (VII, 456).

Digitized by Google

Bibliografia

Arcangeli P., Bartoli V., *Malattie del sistema neurovegetativo*, in *Patologia medica*, II, 1981, Piccin, Padova, p. 3485.
Christensen E., *Nerve Cell Tumor (Central and Peripheral)*, in Minckler J. ed., *Pathology of the Nervous System*, II, 1971, McGraw-Hill, New York, p. 2081.
Minckler J., *Supporting Cell Tumors of Peripheral Nerves*, in Minckler J. ed., *Pathology of the Nervous System*, II, 1971, McGraw-Hill, New York, p. 2093.
Mulligan R. M., *Distal Neurogenic Tumors*, in Minckler J. ed., *Pathology of the Nervous System*, II, 1971, McGraw-Hill, New York, p. 2214.
Russell D. S., Rubinstein L. J., *Pathology of Tumours of the Nervous System*, 1977, 4 ed., Arnold, London.
Schiffer D., Fabiani A., *I tumori cerebrali*, 1975, Pensiero Scientifico, Roma.
Symmers V. St C. ed., *Systemic Pathology*, IV, 1971; V, 1979, 2 ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York.

MARIA TERESA GIORDANA E DAVIDE SCHIFFER

CHIRURGIA

SOMMARIO

PREMESSA

La chirurgia del simpatico investe le diverse componenti della linea vegetativa, vale a dire i *rami comunicanti bianchi*, la *catena del simpatico*, i *rami periarteriosi*, al fine di attuare modificazioni della linea vegetativa stessa.

Le indicazioni a questi interventi devono pervenire da un'esatta valutazione dei dati di ordine anatomico e fisiopatologico.

In questa sede, accanto alla descrizione delle tecniche di blocco funzionale delle strutture neurovegetative mediante infiltrazione e delle loro indicazioni, vengono trattati i principali interventi chirurgici sul sistema ortosimpatico attualmente in uso. Per la chirurgia del parasimpatico, oggi rappresentata essenzialmente dagli interventi di enervazione vagale dell'apparato digerente, si rimanda il lettore alla voce VAGOTOMIA. Per la chirurgia della midollare del surrene, v. SURRENALI GHIANDOLE.

GENERALITÀ DI ANATOMIA E FISIOPATOLOGIA CHIRURGICA

Cenni generali sull'origine e decorso delle linee simpatiche distrettuali

Vengono qui riassunti i dati più generali sull'origine delle linee vegetative dei diversi distretti corporei rilevando l'origine assile, il decorso nei rami comunicanti, l'eventuale sede conosciuta di innesto gangliare.

Innervazione simpatica del capo, del collo e fibre oculopupillari: origina dai metameri TI e TII, talvolta anche da CVIII, TIII e TIV con fibre pregangliari ascendenti nella catena. La sinapsi fra fibre pre- e postgangliari avviene nel ganglio cervicale superiore, salvo qualcuna che avviene nel ganglio cervicale medio.

Le fibre postgangliari seguono la carotide interna per le formazioni orbitarie, la carotide esterna per la cute del capo e le ghiandole salivari, e il plesso cervicale per la cute del collo.

L'asportazione del ganglio stellato rappresenta quindi una ramisezione completa pregangliare per le fibre simpatiche del capo e del collo: ciò provoca una scomparsa della sudorazione, diminuzione del tono vasomotorio e la sindrome di Bernard-Horner (v. BERNARD-HORNER, SINDROME DI).

Innervazione simpatica dell'estremità superiore: origina dai metameri midollari che vanno da TII a TVIII e può estendersi a TI e TX con fibre pregangliari ascendenti nella catena. La sinapsi gangliare avviene nel ganglio stellato o nel ganglio cervicale medio o eventualmente nei primi gangli toracici.

Le fibre postgangliari passano con rami comunicanti grigi nelle radici del plesso brachiale: va ricordato, inoltre, il nervo di Kuntz, presente nel 20% dei casi, che va dal II ganglio toracico al plesso brachiale, e quello descritto da Kirgis e Kuntz che è presente in alcuni casi e che, provenendo dal III ganglio toracico, raggiunge il nervo di Kuntz.

La rimozione chirurgica del ganglio stellato e dei gangli toracici superiori rappresenta quindi un intervento postgangliare. Il vero intervento pregangliare è l'asportazione del II ganglio toracico, che, nell'80% dei casi, non fornisce rami postgangliari all'estremità superiore. Nei casi in cui è presente il nervo di Kuntz è naturalmente necessario asportare qualche fibra postgangliare: in rari casi la presenza di fibre che giungono direttamente dal I metamero midollare toracico (Ray) rende incompleta l'operazione.

Innervazione simpatica dell'estremità inferiore: origina dai metameri midollari fra TX e LII con fibre pregangliari discendenti nella catena. Raramente un ramo arriva direttamente da LIII. La sinapsi avviene nei gangli da LI a SV: dai primi 3 gangli partono le fibre destinate alla coscia e alla faccia mediale della gamba.

Le fibre postgangliari si gettano nel nervo femorale e in quello otturatore provenendo dai gangli LI-LIII e le altre nello sciatico. Il II ganglio lombare è quindi fondamentale perché da esso passano tutte le vie simpatiche che si dirigono alle estremità inferiori: asportandolo, nella maggior parte dei casi si ha una enervazione del piede e della gamba, che sarà sicuramente com-

pleta con l'asportazione del III. L'asportazione del I ganglio ottiene anche l'enervazione della coscia, ma riduce le vie eiaculatorie spermatiche.

Innervazione simpatica degli organi endotoracici: origina dai metameri da TI a TV-TVI con fibre pregangliari in parte ascendenti ai gangli cervicali; le altre sono dirette alla catena toracica. Le fibre pregangliari, con grande prevalenza, si arrestano nei gangli del tratto toracico e cervicale della catena, dai quali originano i rami lunghi cardiaci; altri rami arrivano alla formazione prevertebrale toracica tramite la quale si estendono ai diversi visceri.

Le fibre afferenti sensitive della sensibilità cardiaca hanno le cellule di origine nei primi 3 gangli toracici intervertebrali: il ramo periferico della divisione a T segue il percorso dei nervi cardiaci arrivando alla catena con i rami comunicanti bianchi. Il ramo centrale segue la radice posteriore per entrare nel midollo spinale. I punti di aggressione sono quindi i gangli toracici, i rami comunicanti bianchi oppure le radici spinali.

Innervazione simpatica dei visceri addominali: origina dai metameri fra TIII-V e LI-II con fibre pregangliari che, passate attraverso i rispettivi gangli formano i nervi splancnici, mentre quelle provenienti da LI e LII raggiungono direttamente il plesso aorticorenale. La sinapsi avviene nel plesso solare e le fibre postgangliari si portano ai visceri ed ai grossi vasi.

Asportando i gangli da TVIII a LII si interrompono le grandi radici splancniche, ma non le fibre che formano il plesso esofageo e quello aortico; estendendo in alto l'asportazione fino a TIII queste fibre vengono interrotte e fino a TII si interrompono fibre simpatiche che, risalendo fino al ganglio cervicale superiore, si portano poi nel frenico e con esso fino al ganglio celiaco.

Questi schemi rappresentano, a nostro avviso, la base delle demolizioni limitate o estese del sistema nervoso simpatico.

Per più ampie notizie sull'anatomia, v. sopra coll. 858-936.

Sensibilizzazione da enervazione simpatica

Il principio di Claude Bernard « l'eccitabilità di tutti i tessuti sembra aumentata quando sono privati dell'influenza nervosa che li domina » trova nella fisiologia del simpatico un'importante dimostrazione. Da numerose indagini di fisiologia, confermate da ricerche clinicosperimentali, risulta che, mentre la sezione dei nervi motori cerebrospinali paralizza le fibre muscolari striate, la sezione dei nervi simpatici, non solo non paralizza le fibre muscolari lisce, ma le sensibilizza alle eccitazioni periferiche e agli ormoni circolanti. La sensibilizzazione agli ormoni simpaticomimetici è più marcata dopo la sezione delle fibre postgangliari che non dopo quella delle fibre pregangliari.

Da questi fatti deriva il concetto che le simpaticectomie pregangliari darebbero dei risultati più duraturi di quelle postgangliari.

Rigenerazione del simpatico

I nervi simpatici recisi degenerano come i nervi cerebrospinali. Sembra che le fibre cosiddette amieliniche degenerino più rapidamente di quelle mieliniche; la rigenerazione, invece, avrebbe velocità inversa. Pare, infatti, che la rigenerazione delle fibre pregangliari sia assai rapida, mentre quella delle fibre postangliari è più lenta e di tipo aberrante.

D'altra parte, la rigenerazione effettiva di tronchi simpatici nell'uomo è sicuramente documentata da alcune ricerche sperimentali, come già ebbe a dimostrare A. M. Dogliotti a proposito dell'innervazione renale. Tali ricerche dimostrarono, non solo la rigenerazione anatomica, ma anche un completo ripristino della funzione vasomotoria dei nervi del peduncolo renale 3-4 mesi dopo la loro resezione chirurgica.

In qualche caso appare quindi non del tutto superflua l'adozione di particolari accorgimenti per impedire la rigenerazione; tuttavia va tenuto presente che la facile rigenerazione collaterale delle fibre innervanti i territori contigui può condurre ad almeno una parziale reinnervazione del territorio denervato.

Interdipendenza dei distretti vascolari

È noto da tempo che una simpaticectomia di un distretto vascolare provoca modificazioni funzionali in altri distretti. Le simpaticectomie bilaterali contemporanee non danno effetti uguali nei due distretti vascolari enervati. Questo fatto è tanto più evidente nelle lesioni obliteranti delle arterie, in cui si osserva, e si può dimostrare, che l'effetto sull'arto maggiormente leso è minore di quello sull'arto con lesioni meno estese. L'aumento della velocità di circolo e l'aumento del flusso sono tanto maggiori quanto più è capace il distretto denervato, il che provoca una deviazione di flusso a spese di altri distretti e quindi anche in quelli contemporaneamente denervati ma a capacità più scarsa.

GENERALITÀ DI SEMEIOTICA CHIRURGICA DEL SIMPATICO

Il metodo da noi preferito per lo studio dell'attività del simpatico, è quello della *pletismografia digitale,* condotto in camera isotermica con grado di umidità compreso fra il 40 e il 60%, paziente in condizioni di base, successivamente sottoposto a riscaldamento corporeo indiretto per immersione di un arto (il superiore destro o sinistro se ad essere esaminati sono gli arti inferiori, e viceversa) in acqua a 45 °C per 30 min al fine di neutralizzare l'azione vasocostrittrice della linea nervosa (simpaticolisi termica) e differenziare quindi la componente organica e la componente funzionale nell'ambito di una sindrome vascolare arteriosa.

La vasodilatazione dei soli arti inferiori la otteniamo con la peridurale. In alcuni casi, qualora ci interessi la vasodilatazione selettiva di un arto, sostituiamo le tecniche precedenti col blocco anestetico del tratto pertinente della catena del simpatico, riservando l'agopuntura ai soggetti estremamente delicati, soprattutto sotto il profilo cardiaco.

Dei tracciati pletismografici registrati, di base e dopo simpaticolisi, prendiamo in considerazione il volume del polso e il volume digitale ottenuto colla stasi venosa, raffrontando i secondi ai primi: se la risposta è buona non esistono remore a porre l'indicazione alla simpaticectomia, il cui esito favorevole è così documentato a priori (fig. 73). Un semeiologo esperto, sulla base di questi dati, può quantizzare con buona approssimazione il miglioramento dell'intervallo libero che si otterrà con l'intervento.

L'opportunità di eseguire una vasodilatazione selettiva di un arto, sia chimica, e quindi temporanea, sia chirurgica, e quindi definitiva, può essere suggerita dalla pletismografia digitale stessa quando la simpaticolisi termica o la peridurale evidenziano un « furto » da parte dell'arto sano a danno del controlaterale ammalato.

Un farmaco vasodilatatore trova nella metodica pletismografica digitale il sistema più valido e più semplice per stabilire il dosaggio ottimale al fine di evitare effetti collaterali dannosi, soprattutto nell'ambito dell'attività cardiaca.

Il dubbio se il caso in esame sia stato in precedenza sottoposto a simpaticectomia, o se questa sia tuttora funzionante, in assenza di altri dati obiettivi può essere risolto dall'esame pletismografico, in quanto la simpaticolisi termica determina, eventualmente, un aumento del volume del polso e del volume digitale del lato non ope-

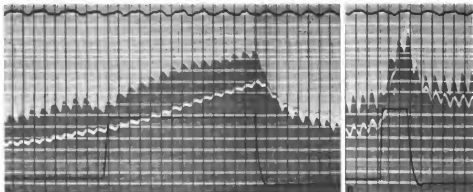



Fig. 73. Obliterazione aterosclerotica dell'arteria femorale superficiale sinistra. *A*) Tracciato di base che documenta la riduzione del volume del polso dell'alluce sinistro (in basso); *B*) tracciato dopo riscaldamento corporeo indiretto: evidente aumento del volume del polso e del volume digitale sinistro. Indicazione alla gangliectomia lombare sinistra. (*Osservazione Tardito*).

rato, mentre non provoca variazioni del lato gangliectomizzato poiché questo già trovasi in condizioni di massima vasodilatazione (fig. 74).

Abbiamo scritto poco sopra, « una vasodilatazione chirurgica, e quindi definitiva »: a questo proposito, la pletismografia digitale, eseguita, ben inteso, colle modalità indicate, rende ragione dei risultati negativi lamentati un tempo da noi stessi e oggi ancora da alcuni chirurghi, della simpaticectomia soprattutto toracica alta.

Quando nel tracciato di base compaiono curve respiratorie che lasciano il posto a un tracciato normale dopo simpaticolisi termica e ad essere esaminato è un soggetto giovane, in prevalenza di sesso femminile, che non presenta alterazioni del calibro delle arterie degli arti all'esame Doppler direzionale, né alterazioni delle strutture ossee, né alterazioni di ordine ematochimico o immunologico, la sindrome di Raynaud che lo ha portato alla nostra osservazione è quasi certamente espressione di alterazioni vegetative di ordine psicosomatico, vale a dire a partenza parieto-temporo-occipitale (fig. 75). Sia scritto per inciso, noi non operiamo più questi casi, ma li inviamo allo psicologo con ottimi risultati immediati e a distanza.

La semeiotica del simpatico, della quale abbiamo voluto dare una sintetica esemplificazione rimanendo nell'ambito dell'argomento in oggetto, che è la « chirurgia del simpatico », investe problemi di diagnostica vascolare ben più ampi. Trascurata o sottovalutata da molti è sem-

A

B

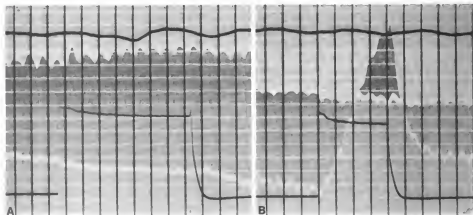



Fig. 74. Gangliectomia lombare destra (II, III ganglio) per obliterazione aterosclerotica dell'arteria femorale superficiale destra. Pletismografia di controllo 4 mesi dopo l'intervento. *A*) Tracciato di base; *B*) dopo riscaldamento corporeo indiretto. Alluce destro in alto, sinistro in basso. La gangliectomia è funzionante poiché la simpaticolisi termica non agisce sul lato destro mentre a sinistra vi è aumento del volume del polso e del volume digitale. (*Osservazione Tardito*).

Digitized by Google

pre stata da noi ritenuta uno dei capitoli più affascinanti della fisiologia e della fisiopatologia vascolare.

GENERALITÀ SULLA CHIRURGIA E I BLOCCHI DEL SIMPATICO

Premessa

Goetz afferma che per ottenere un successo nelle operazioni sul simpatico bisogna che l'intervento sia:

1) anatomicamente completo;
2) di tipo pregangliare;
3) sufficientemente esteso per impedire la rigenerazione.

In senso teorico generale questi asserti sono accettabili, ma contrastano con alcuni dati della pratica.

Fondamentale è il primo asserto: *una denervazione simpatica deve essere estesa e funzionalmente completa.* Se queste parole condannano i piccoli interventi su un ganglio o sulla terminazione degli splancnici, esse devono pur sempre essere interpretate con buon senso. Il concetto di reticolo simpatico sparso, con possibilità di riorganizzazione, e l'enorme importanza funzionale di questo nella regolazione della vita vegetativa in condizioni anormali e di emergenza pongono indubbiamente dei limiti al concetto di completezza anatomica. È compito quindi dell'operatore di scegliere con oculatezza il tipo di intervento in rapporto al risultato che egli vuole ottenere o che si può ottenere, non creando egli stesso delle anormalità funzionali, fonte di sofferenza per il suo paziente.

Se il concetto di migliori possibilità dell'intervento pregangliare sembra imporre la legge delle denervazioni pregangliari, anche ciò deve essere interpretato con buon senso. Vi sono gangliectomie di tipo pre- e postgangliare, come l'asportazione del I e del II ganglio toracico, che danno risultati buoni nelle obliterazioni arteriose dell'arto superiore, mentre interventi complessi, come la denervazione pregangliare toracica di Smithwiek, danno risultati talvolta nettamente insufficienti nel morbo di Raynaud. Vi sono quindi fattori ormonali e chimici, oltre a quelli puramente nervosi, che l'esperienza dell'operatore deve soppesare nella scelta delle indicazioni.

Particolari di tecnica

La tecnica della chirurgia del simpatico non differisce dalla comune chirurgia nelle vie di aggressione: richiede invece una particolare delicatezza e pazienza da parte dell'operatore per l'accurata dissezione delle formazioni nervose, spesso così variabili di forma, di grandezza e di sede. La dissezione dei tessuti deve essere il più possibile a secco, senza emorragie, che per la profondità del campo e la delicatezza degli organi interessati sono difficili da dominare e ostacolano il riconoscimento delle formazioni anatomiche. Nel torace bisognerà ricordare i rapporti con le vene intercostali; sulla colonna lombare, la presenza delle vene lombari, che, in notevole numero di casi, sorpassano a ponte la catena gangliare: è bene eseguire un'*emostasi preventiva* con lacci passati al passalaccio, con l'elettrocoagulazione o con clip.

Quando le formazioni nervose sono ben isolate, e ciò viene facilitato dallo stiramento della catena e dei rami con uncini ottusi, si può procedere alla recisione con tutta tranquillità.

Fig. 75. Donna di 24 anni. Sindrome di Raynaud, degli arti superiori, di natura psicosomatica. Pletismografia digitale del 2° dito della mano. *A)* Tracciato di base che documenta la presenza delle curve respiratorie; *B)* tracciato dopo riscaldamento corporeo indiretto, con caratteristiche di normalità. (*Osservazione Tardito*).

L'*uso temporaneo di tessuti emostatici* assicura l'emostasi del connettivo adiposo che circonda le formazioni simpatiche.

L'*armamentario per la chirurgia del simpatico*, oltre ai ferri comuni, deve possedere *divaricatori molto profondi* che debbono essere utilizzati o foderati di tela, o protetti con panni di garza, in modo da non ledere gli organi importanti con i quali vengono a contatto. Sono utili *pinze anatomiche lunghe* e *sottili, lunghi uncini ottusi*, forbici leggere a branche lunghe, lampade su portalampade modificabili di forma e lunghezza.

L'*armamentario per il blocco del simpatico* utilizza aghi fini e flessibili che variano dagli 8 ai 16 cm di lunghezza, a bisello corto, di 0,7-1 mm di diametro, forniti di man-

Digitized by Google

drino. È bene preparare il punto di infissione con un ponfo anestetico intradermico ottenuto con ago finissimo. Nelle infiltrazioni molto profonde, per le quali bisogna attraversare un cospicuo strato muscolare, è utile infiltrare di anestetico il tragitto dell'ago passo per passo. L'introduzione dell'ago nella direzione voluta si fa con ago non montato con siringa, ma fornito di mandrino: questo va tolto in vicinanza delle formazioni profonde in modo da segnalare immediatamente la penetrazione in un vaso o in un manicotto meningeo. L'introduzione dei liquidi deve essere sempre preceduta da un'aspirazione ripetuta per evitare un'iniezione intravasale o sottoaracnoidea.

I liquidi da utilizzare sono vari: in quasi tutti i casi è sufficiente l'introduzione di *xilocaina all'1% senza adrenalina.* Le infiltrazioni ripetute hanno un effetto prolungato nel tempo e talora duraturo, nel senso che l'apertura del circolo collaterale diviene permanente: questo risultato si acquisisce non infrequentemente con un solo ciclo di 10-12 blocchi anestetici.

Di un certo interesse l'introduzione, del tutto recente (1976), dell'*agopuntura* nel blocco del simpatico lombare. Aghi di acciaio vengono infissi in zona paravertebrale, 3 cm lateralmente alla linea dei processi spinosi, lungo il « meridiano di Vescica » con tecnica simile a quella dell'introduzione dell'ago nel blocco farmacologico.

Per la grande sottigliezza degli aghi il dolore da infissione non viene pressoché avvertito dal paziente, cosa che invece accade con gli aghi di regola usati per il blocco mediante sostanze anestetiche.

Si attraversano successivamente cute, sottocutaneo, indi lo strato dei muscoli paravertebrali e si dirigono gli aghi verso la parte anteriore del rachide, per una profondità di 5-6 cm ca. a seconda della costituzione fisica del paziente. I primi due aghi vengono infissi bilateralmente a livello del passaggio fra I e II vertebra lombare, gli altri due aghi, sempre bilateralmente, uno spazio più in basso. Ogni coppia di aghi viene quindi collegata con uno stimolatore elettrico, che nella moderna tecnica di agopuntura ha sostituito la stimolazione manuale, di per sé valida anch'essa, ma più dolorosa. La stimolazione viene mantenuta, con leggere variazioni dell'intensità e della frequenza per impedire l'assuefazione della zona di infissione, per 20 min ca.

Al termine dell'applicazione si nota un'intensa simpaticolisi che, traducendosi in un aumento di flusso, modifica la situazione ischemica locale.

INTERVENTI SUL SIMPATICO CERVICALE

Nel simpatico cervicale comprendiamo, oltre al ganglio cervicale superiore e al ganglio cervicale medio, il ganglio cervicale inferiore, che, unito al I toracico, forma, come è noto, il ganglio stellato. Nello stesso capitolo vanno pure compresi il seno carotideo e le ramificazioni simpatiche avventiziali della carotide che hanno un'individualità funzionale di notevole importanza chirurgica.

Generalità di anatomia chirurgica

Il simpatico cervicale è formato da una catena gangliare che si distingue da quella degli altri distretti per il fatto che i gangli sono soltanto 3: esso si estende dalla base del cranio all'orifizio superiore del torace con un cordone nervoso assai esile. Posa sul piano prevertebrale in uno sdoppiamento della fascia prevertebrale, e più precisamente sul muscolo lungo del capo fino alla VI vertebra cervicale, quindi sul muscolo lungo del collo.

Ha rapporto, anteriormente, con il fascio vascolonervoso del collo e corrisponde in gran parte alla faccia posteriore dell'arteria carotide. Il vago, dapprima posto all'esterno, lo incrocia e diventa interno. I rapporti con la carotide si fanno assai stretti verso l'alto, tanto che il ganglio cervicale superiore e il filetto che da esso si diparte in direzione della cavità cranica sono aderenti alla faccia posteriore della carotide.

Il *ganglio cervicale superiore* si estende dalla base del cranio per 3-4 cm ca. fino a livello dell'angolo mandibolare e corrisponde alla II e III vertebra cervicale. Ha rapporto diretto, in avanti, con la carotide interna; in avanti e all'interno, con il vago e il suo ganglio plessiforme. Il polo inferiore è poco al di sopra della biforcazione della carotide comune. È in connessione con i primi 3 nervi cervicali ai quali fornisce i rami comunicanti: a differenza degli altri gangli, esso trasmette soltanto impulsi motori e non è attraversato da assoni sensitivi. Fornisce rami postgangliari alle arterie carotide interna ed esterna, al seno carotideo, alle ghiandole tiroide, lacrimali e salivari e al nervo cardiaco superiore.

Il *ganglio cervicale medio.* È presente in ca. il 50% dei casi, raramente è più grosso di un pisello, ed è posto in corrispondenza del tubercolo di Chassaignac. Esso è di solito in stretto contatto con l'arteria tiroidea inferiore, che può anche circondare con un'ansa, da cui il nome di ganglio tiroideo di Haller. Ha i noti rapporti con il fascio vascolonervoso.

Il *ganglio stellato.* È formato dall'unione del ganglio cervicale inferiore e del I ganglio toracico, raramente unito anche al II ganglio toracico. Si presenta separato in due masse: il ganglio intermedio ed il ganglio stellato propriamente detto; è di forma molto variabile: le due masse sono separate dall'arteria vertebrale e unite dai filetti nervosi che circondano da ogni lato l'arteria.

Esso è profondamente situato nel triangolo o piramide sopraclaveare (pozzo scaleno-vertebro-pleurico di Yonnesco): è adagiato indietro sul collo della I costa e in avanti, con la sua porzione inferiore, sull'arteria succlavia a cui è connesso dall'ansa di Vieussens. È connesso con rami comunicanti alle 3 ultime radici cervicali e alla I dorsale: fornisce il nervo vertebrale, rami anastomotici col vago e col frenico, rami vascolari per la succlavia e l'ascellare, rami viscerali all'esofago, alla cupola pleurica, all'ilo polmonare e il nervo cardiaco inferiore.

Il *seno carotideo.* Il seno, o bulbo, carotideo è una dilatazione terminale della carotide comune o dell'inizio della carotide interna, cui corrisponde una riduzione di spessore della parete arteriosa e in particolare della media. Di interesse chirurgico sono la regione della biforcazione della carotide comune e il glomerulo intercarotico o glomo carotideo (v. anche: GLOMO CAROTIDEO). Quest'ultimo avrebbe sede, o nella zona dell'angolo intercarotico (Leger), o, secondo Rieffel, nella zona retrocarotica, 1 cm al di sotto del punto di divisione reale della carotide primitiva. Il glomo carotideo ha un aspetto rotondeggiante od ovoidale, raggiunge di solito i 5 mm ed è fissato ai vasi da un tessuto fibroelastico condensato nel legamento di Mayer.

L'innervazione del seno carotideo è molteplice: proviene da rami del vago derivanti sia dal ganglio plessiforme che dal laringeo superiore, da rami simpatici del ganglio cervicale superiore, da rami del glossofaringeo fra cui il nervo carotideo vero e proprio o nervo sinusale di Hering. Il tutto forma un ricco plesso che circonda tutta la zona della biforcazione.

Gangliectomia cervicale superiore

Il paziente è in decubito supino con il collo in iperestensione, favorita da un « salsicciotto » posto sotto le spalle, e con la testa ruotata dal lato sano. L'anestesia locoregionale ha lasciato il posto all'anestesia generale, sotto monitoraggio elettrocardiografico, indotta con barbiturici a rapida eliminazione, anche nei casi di notevole compromissione cardiaca, nei quali si fa uso di flunitrazepam (Roipnol ®).

Eseguita l'intubazione, si chiudono e proteggono le palpebre del paziente per evitare l'insorgenza di ulcere corneali traumatiche.

Il mantenimento dell'anestesia è agevolato dall'impiego di una miscela di N_2 e O_2 al 50% che veicola vapori di etrano allo 0,8-1 di MAC. È conveniente praticare l'infiltrazione sottoavventiziale del glomo carotideo con xilocaina all'1%, senza epinefrina per evitare bradicardia, dissociazioni elettromeccaniche, extrasistolie da eccitamento.

La via classica di aggressione del ganglio cervicale su-

Digitized by Google

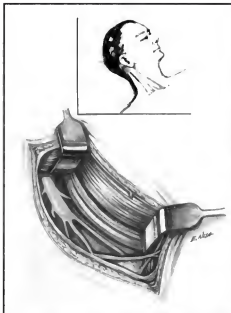



Fig. 76. Gangliectomia cervicale superiore. *In alto, in rosso*, la linea d'incisione. (*Da Tardito e Bairati*).

periore è la retrosternocleidomastoidea di Jaboulay-Yonnesco che evita l'evenienza di lesioni da compressione del nervo facciale.

L'incisione, di ca. 8 cm, segue il bordo posteriore del muscolo sternocleidomastoideo nella sua metà superiore e, partendo dalle inserzioni mastoidee, interessa la cute, il sottocutaneo e il platisma. Nella preparazione del bordo posteriore del muscolo, che viene spostato in avanti, bisogna isolare e rispettare il nervo accessorio spinale che si trova nell'angolo inferiore della ferita e ledere il minor numero possibile delle ramificazioni del plesso cervicale. Con lo spostamento del muscolo sternocleidomastoideo anche il fascio vascolonervoso del collo si lascia spostare nello stesso senso, scoprendo il piano prevertebrale e la fascia aponeurotica dei muscoli lungo del capo e lungo del collo, sotto la quale si trova il ganglio cervicale superiore. L'isolamento di questo è agevole nei due terzi inferiori e possono anche essere isolati il nervo cardiaco superiore e i rami di connessione con il vago, l'ipoglosso, l'accessorio spinale, il glossofaringeo e i nervi cervicali. Si recidono i vari rami e si asportano i due terzi inferiori del ganglio, quando non ne sia possibile l'asportazione totale (fig. 76).

Blocco del ganglio cervicale superiore (tecnica di Orsoni)

L'ammalato è posto seduto, con la testa diritta, lo sguardo fisso di fronte a sé. I punti di repere sono: il margine anteriore della mastoide e l'angolo della mandibola. L'ago viene introdotto sulla linea verticale abbassata dal margine anteriore della mastoide, 1 cm al di sopra dell'angolo della mandibola (fig. 77).

L'ago posto orizzontalmente penetra perpendicolarmente al piano cutaneo fino a 4-5 cm di profondità, ove incontra l'apofisi trasversa della II vertebra cervicale. Si ritira di poco l'ago e quindi dolcemente lo si spinge anteriormente fino a che non trova più resistenza, quindi lo si fa procedere per 1 cm. Controllata la pervietà dell'ago e la mancanza di emorragia si iniettano 10-15 cm^3 di liquido anestetico.

Indicazioni. – L'asportazione e il blocco del ganglio cervicale superiore sono utili nelle paralisi del facciale per ovviare in parte, con la sindrome di Bernard-Horner, alle conseguenze della paralisi dell'orbicolare; nelle cheratiti neuropatiche; nelle ulcere torpide dell'ala nasale; nelle simpatalgie dopo neurotomia retrogasseriana; nell'iperidrosi facciale.

Gangliectomia cervicale media

La maggior parte degli AA. non prende in considerazione questo intervento, limitando invece le aggressioni al ganglio cervicale superiore e allo stellato.

L'intervento segue la medesima via usata per l'asportazione del ganglio cervicale superiore.

L'isolamento del ganglio deve essere molto accurato, in modo da evitare di ledere l'arteria tiroidea inferiore.

Il blocco anestetico del ganglio cervicale medio si ottiene in-

A B

Fig. 77. Blocco anestetico del ganglio cervicale superiore. *A*) Introduzione dell'ago; *B*) rappresentazione schematica con il collo in sezione. (*Da Tardito e Bairati*).

Digitized by Google

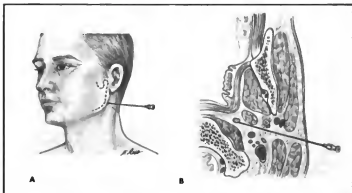
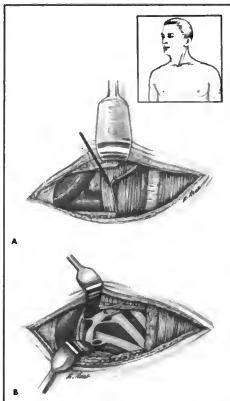



Fig. 78. Stellectomia e gangliectomia cervicale superiore per via anteriore. *A*) Il piano del muscolo anteriore e suoi rapporti con la succlavia. Nel particolare *in alto, in rosso*, la linea di incisione. *B*) Il ganglio stellato è stato isolato. (*Da Tardito e Bairati*).

troducendo un ago, orizzontalmente, 3 dita trasverse sopra la clavicola, dietro il bordo posteriore del muscolo sternocleidomastoideo. Alla profondità di 3-5 cm si tocca l'apofisi trasversa della V vertebra cervicale, e ci si porta leggermente in avanti per ca. 1 cm. La puntura del ganglio dà una sensazione di bruciore alla laringe.

Indicazioni. – Associata alla gangliectomia cervicale, l'asportazione del ganglio cervicale medio ha le medesime indicazioni della precedente, a cui si aggiungono i tentativi, spesso seguiti da successo, di miglioramento della circolazione cerebrale. Stesso fine persegue il blocco anestetico del ganglio cervicale medio.

Interventi sul ganglio stellato

Il ganglio stellato può essere aggredito per via anteriore o posteriore: descriveremo la seconda a proposito della gangliectomia alta e della nevrectomia pregangliare alla Smithwick. La stessa via anteriore che serve per la semplice stellectomia viene utilizzata per l'asportazione dei primi 3 gangli toracici e la descriveremo in questa sede.

Le incisioni proposte sono numerose: l'incisione di Leriche verticale obliqua, che passa fra il capo sternale e il capo clavicolare dello sternocleidomastoideo; l'incisione di Yonnesco lungo il bordo posteriore del muscolo sternocleidomastoideo; l'incisione orizzontale parallela alla clavicola, usata per primo da Pieri, poi da Wertheimer, e nota sotto il nome di Gask e Ross. Essa è ormai da tutti adottata e rappresenta oggi la migliore via di aggressione del ganglio stellato, dei primi gangli toracici e per la nevrectomia pregangliare di Telford.

Stellectomia e gangliectomia cervicotoracica secondo Pieri-Gask e Ross

Intervento in anestesia generale con la tecnica descritta per la gangliectomia cervicale superiore, non necessaria in genere l'infiltrazione anestetica del glomo carotideo.

L'incisione (fig. 78), di 8 cm, passa parallelamente alla clavicola 1 dito trasverso al di sopra di essa, dalla faccia anteriore del capo clavicolare del muscolo sternocleidomastoideo al margine interno del muscolo trapezio. Incisi la cute, il sottocutaneo, il platisma, si incide il capo clavicolare del muscolo sternocleidomastoideo, mettendo così in evidenza il grasso e le linfoghiandole cervicali la cui dissezione deve essere molto accurata fino al piano del muscolo scaleno anteriore.

Su questo muscolo è visibile il nervo frenico che lo attraversa obliquamente al di sotto della sua fascia (fig. 78, *A*): si libera il nervo e lo si retrae medialmente e si incide il muscolo scaleno anteriore alla sua inserzione sulla I costola.

Quando le fibre di questo muscolo si retraggono, l'arteria succlavia può essere seguita fino nel torace. La preparazione dell'arteria tiroidea inferiore, che talora è necessario sezionare fra due legature, permette di mettere in evidenza la parte inferiore della carotide. Isolata in basso la carotide, l'origine posteriore della vertebrale si rende visibile: medialmente a essa è il ganglio stellato, aderente ai corpi vertebrali della VII cervicale e della I toracica (fig. 78, *B*).

Dal lato sinistro è facile venire a contatto con il dotto toracico, la cui posizione deve essere individuata per poterlo proteggere durante i tempi ulteriori dell'intervento. Così bisognerà evitare di ledere la vena succlavia, che passa immediatamente al davanti dell'arteria, e la cupola pleurica.

Il ganglio stellato, accuratamente isolato, dopo recisione di alcuni dei suoi rami viene caricato sull'apposito uncino delicatamente allontanato dal corpo vertebrale e dall'arteria vertebrale; quindi i rimanenti rami vengono recisi.

Quando l'intervento non si limita alla stellectomia, ma deve diventare una *gangliectomia cervicotoracica* o una *gangliectomia toracica alta*, i tempi iniziali sono uguali. Invece di recidere la catena simpatica fra ganglio stellato e II ganglio toracico, si afferra il ganglio isolato, stirandolo anteriormente per mettere in evidenza la catena toracica. Si può procedere poi con la manovra consigliata da Telford, di stirare verso l'alto e posteriormente l'arteria succlavia a mezzo di due blefarostati (fig. 79). In questo modo si domina bene l'entrata del cavo toracico, si isola con facilità il sacco pleurico fino alla III costola. L'anestesista avrà l'accortezza di controllare il respiro manualmente per facilitare all'operatore il distacco del legamento sospensore della pleura, l'isolamento e il successivo allontanamento, o meglio abbassamento, del sacco pleurico.

Quando l'asportazione comprende il ganglio stellato, questo viene isolato per primo e quindi scrociato al di sotto dell'arteria succlavia; nel caso, invece, di sola gan-

Digitized by Google

A B C D

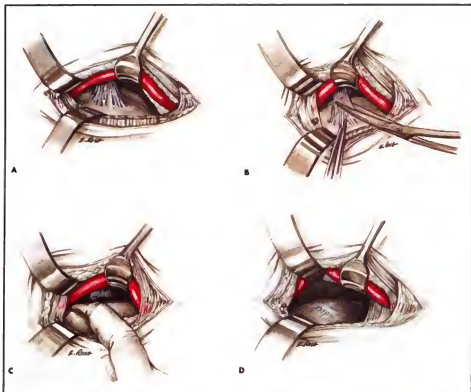



Fig. 79. Gangliectomia toracica. Tempi iniziali. *A*) È stato isolato l'arco dell'arteria succlavia in tutta la sua estensione e mobilizzato verso l'alto con la manovra di Telford. È ora visibile il legamento sospensore della pleura; *B*) sezione del legamento sospensore della pleura eseguita il più in alto possibile per evitare la lesione della pleura stessa; *C*) scollamento mediale della pleura sino alla III costola con manovra digitale; *D*) la cupola pleurica disinserita dal suo legamento sospensore e dalle sue connessioni mediali è ora abbassata. (*Da Tardito e Bairati*).

gliectomia toracica, si mette bene in evidenza il cordone di unione fra I e II ganglio e lo si recide continuando verso il basso l'isolamento dei due gangli. Questi sono accolti in un tessuto connettivo denso e aderente, posto sotto la fascia endotoracica, che va incisa. L'isolamento deve essere praticato con cautela, in modo da non ledere i vasi della regione che non sempre possono essere afferrati e bloccati con clip (fig. 80). L'emostasi dei piccoli vasi del connettivo può essere ottenuta con spugna di gelatina o di fibrina imbevuta di trombina.

Per la stessa via e con gli stessi procedimenti si pratica la *denervazione pregangliare toracica secondo Telford*. Quando la catena toracica superiore è stata individuata e isolata dai tessuti che la circondano, si recidono tutti i rami che vanno dal II e III ganglio toracico ai nervi intercostali e si recide il cordone al di sotto del III ganglio. La catena gangliare così mobilizzata, e non interrotta superiormente, viene ritirata nel collo e fissata con alcuni punti ai muscoli.

Mentre la sola asportazione del II e III ganglio evita la comparsa della sindrome di Bernard-Horner e nel contempo interrompe le vie vasocostrittrici e sudorali dell'estremità superiore, l'operazione di Telford, avendo le caratteristiche di interruzione pregangliare, renderebbe minore la sensibilizzazione delle pareti vasali ai vasocostrittori chimici circolanti.

Indicazioni. – Le indicazioni della stellectomia pura, quali le ha descritte Leriche, sono andate perdendo terreno di fronte ai risultati di asportazioni più ampie interessanti anche i gangli toracici.

L'iperidrosi palmare è l'indicazione più tipica della gangliectomia cervicotoracica. Nelle arteriti obliteranti degli arti superiori, la gangliectomia del II toracico è di solito ampiamente sufficiente, mentre nel morbo di Raynaud è preferibile ricorrere a una denervazione pregangliare secondo Telford per via anteriore, o, secondo Smithwick, per via posteriore o per la via ascellare di Atkins, benché la gangliectomia toracica ci abbia dato risultati sovrapponibili. Lo stesso tipo di intervento è consigliato nelle causalgie, nei disturbi fisiopatici post-

traumatici: l'artrite traumatica, il dolore da moncone di amputazione. Nell'angina di petto è indicata l'asportazione dei primi 3 gangli toracici, comprendendo sempre il III (White), per via anteriore negli individui magri, per via posteriore nei grassi a collo corto.

Schwartz e coll., in un lavoro sperimentale e clinico del 1976 (Effects of Unilateral Cardiac Sympathetic Denervation on the Ventricular Fibrillation Threshold, in *The American Journal of Cardiology*) hanno dimostrato la possibilità di prevenire l'insorgefiza della fibrillazione ventricolare (morte improvvisa) mediante stellectomia sinistra in pazienti esposti a tale rischio a causa della ridotta soglia dell'eccitabilità ventricolare (sindrome del Q-T lungo, stati postinfartuali miocardici).

Blocco del ganglio stellato

Alla *via anteriore di Leriche*, preferiamo la *via posteriore paravertebrale di White*: con il paziente seduto a testa

B

Fig. 80. Gangliectomia toracica. Tempi successivi. *A*) Esteriorizzazione della catena simpatica mediante un uncino dopo sezione della fascia endotoracica che l'addossa al corpo vertebrale e dissezione della piccola arteria che l'accompagna; *B*) sezione dello stellato, del II e III ganglio toracico. (*Da Tardito e Bairati*).

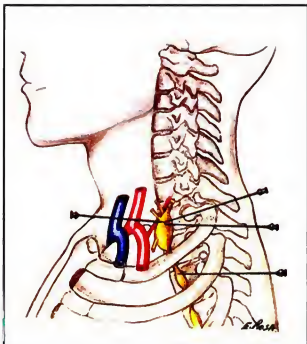



Fig. 81. Blocco del ganglio stellato e del II ganglio toracico per via anteriore e posteriore. (*Da Tardito e Bairati*).

leggermente inclinata in avanti, si sceglie il punto di infissione dell'ago. Questo è posto 2 dita trasverse dalla linea delle apofisi spinose, a livello della I costa; l'ago viene spinto perpendicolarmente, leggermente all'interno. La punta viene a contatto con la I costa, che può essere superata al di sopra e al di sotto: quindi l'ago, procedendo in avanti, urta contro il corpo vertebrale alla profondità di 6-8 cm. Ritirando di poco l'ago, si inietta l'anestetico.

La via è ottima in mani esperte e presenta l'unico pericolo della puntura della pleura (fig. 81).

Via superoesterna di Arnulf: questa tecnica è utile per iniettare, non soltanto il ganglio stellato, ma anche i primi gangli toracici. Il punto di entrata dell'ago si trova nell'angolo formato dal margine esterno dello sternocleidomastoideo e la giugulare esterna, sulla linea verticale partente fra terzo medio e terzo interno della clavicola, a 5-8 cm da questa. Con l'ammalato disteso, la testa in leggera estensione e limitata rotazione verso il lato opposto, si palpa con le dita della mano sinistra la linea delle apofisi trasverse. La mano destra spinge l'ago leggermente obliquo dall'alto in basso e dall'avanti all'indietro fino al contatto con il piano osseo. Raddrizzando un poco l'ago, lo si fa procedere in basso sul piano vertebrale fino a 8-10 cm di profondità: la progressione avviene con aspirazioni successive e iniezioni successive di 1-2 cm³ di liquido anestetico (fig. 82). Ci si rende conto dell'avvenuto blocco per la comparsa della sindrome di Bernard-Horner e per l'ipertermia dell'arto omolaterale, che compaiono rispettivamente a 5 e 10 min.

Gli inconvenienti connessi alle varie tecniche sono soprattutto legati a quattro possibilità:

1) la puntura dei vasi può provocare degli ematomi, anche voluminosi, e può diventare veramente pericolosa soltanto quando si inietti l'anestetico all'interno del vaso; in questo senso è assai pericolosa l'iniezione nell'arteria

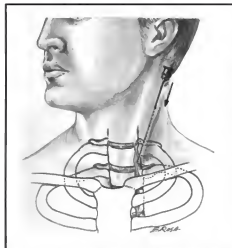



Fig. 82. Blocco del ganglio stellato per via superoesterna di Arnulf. (*Da Tardito e Bairati*).

vertebrale per l'introduzione dell'anestetico direttamente nel circolo cerebrale;

2) la puntura della pleura e dei polmoni è l'incidente più frequente e può provocare pneumotoraci limitati, o anche rilevanti, ma senza gravità notevole;

3) la puntura dei rami nervosi in genere è senza conseguenze, oltre al vivo dolore che provoca;

4) la puntura degli sfondati meningei nel foro di coniugazione è incidente di nessuna importanza quando l'operatore se ne accorge perché aspira nella siringa liquido cefalorachidiano, mentre rappresenta un pericolo reale se l'operatore inietta l'anestetico nello spazio sottoaracnoideo.

Indicazioni. – Le indicazioni dell'infiltrazione anestetica del ganglio stellato con eventuale associazione dei primi gangli toracici (via di Arnulf) sono praticamente le stesse indicazioni delle denervazioni cervicotoraciche, per le quali può servire da test preoperatorio. Data la relativa semplicità della tecnica è un utile mezzo terapeutico in molte sindromi in cui è controindicato un intervento: sindromi di deficienza circolatoria cerebrale per spasmi, trombosi con emiplegia, praticando l'infiltrazione dal lato della lesione o controlaterale per migliorare lo stato dell'arto paretico; sindromi facciali paretiche, spastiche o algiche, sofferenze varie dell'arto superiore, alcune sofferenze cardiache (angina di petto, tachicardie parossistiche, tachicardie sinusali, prevenzione della fibrillazione ventricolare nella sindrome del Q-T lungo e negli stati postinfartuali miocardici), enfisema polmonare, crisi asmatiche.

Interventi sul seno carotideo

Enervazione senocarotidea (tecnica di Toupet e Leger)

L'ammalato è posto in decubito orizzontale a testa estesa e ruotata dal lato opposto. L'intervento può essere eseguito in anestesia locale, ma meglio lo è in anestesia generale, con la tecnica descritta a proposito della gangliectomia cervicale superiore. L'infiltrazione sottoavventiziale è estesa dal glomo carotideo a tutta la regione carotidea interessata dall'intervento, avendo cura di infiltrare l'avventizia anteriormente e posteriormente utilizzando un ago molto fine.

L'incisione può essere più o meno lunga, obliqua o curvilinea, secondo il gusto dell'operatore: essa deve essere sufficiente e in tale posizione da mettere largamente allo scoperto la regione della biforcazione carotidea. L'incisione indicata dagli AA. segue il margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo per 8-10 cm partendo da 2 cm al di sopra dell'angolo della mandibola. Si apre la guaina del muscolo sternocleidomastoideo, si isola il margine anteriore del muscolo, che viene stirato indietro. Inciso il foglietto posteriore della guaina, si reperiscono il nervo ipoglosso e il ventre posteriore del digastrico: il tronco venoso tirolinguofacciale viene interrotto fra due lacci.

La regione della biforcazione carotidea si trova così am-

A B C

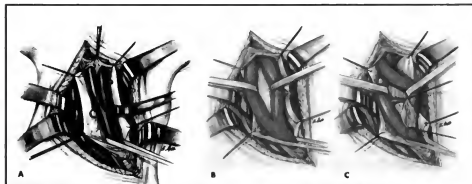



Fig. 83. Enervazione del seno carotideo secondo Toupet e Leger. *A* e *B*) Inizio dell'avventiziectomia della biforcazione carotidea; *C*) rotazione della biforcazione carotidea per continuare l'isolamento dell'avventizia sulla faccia posteriore, legatura dei due peduncoli del glomo carotideo. (*Da Tardito e Bairati*).

piamente esposta e i tre elementi arteriosi possono essere isolati dalla guaina perivascolare. Sotto ognuno di essi viene passato un nastro che, oltre a fissare il gruppo arterioso nella posizione voluta, rappresenta un mezzo di emostasi rapida in caso di lesione della parete arteriosa. Si infiltra ora con xilocaina, mediante un ago sottilissimo, la guaina vascolare: se l'iniezione è eseguita in sede esatta, l'avventizia si scolla dalla media facilitando così il tempo successivo.

L'avventizia viene incisa verticalmente sulla carotide comune, per 2 cm a partire dalla biforcazione; quindi si procede allo scollamento dalla media con uno scollatore di Rob o con un piccolo tampone montato. L'incisione viene proseguita molto anteriormente sulla carotide interna e molto posteriormente sulla carotide esterna: lo scollamento prosegue formando così un lembo anteriore e un lembo posteriore (fig. 83).

A questo punto, facendo passare il nastro della carotide esterna sotto la carotide interna e ponendo i due nastri superiori in tensione in senso inverso si fa ruotare la biforcazione in modo da mettere in evidenza la faccia posteriore. Su di essa prosegue lo scollamento: questo di solito non presenta molte difficoltà perché l'avventizia è aderente soltanto dove il plesso nervoso si ancora al bulbo e dove i rami raggiungono il tronco della carotide esterna. Talvolta la parete del bulbo carotideo è dilatata e ispessita con depositi di calcio nella media; lo scollamento diventerà allora delicatissimo per l'estremo pericolo di una rottura.

Scollata tutta l'avventizia, rimane la zona della biforcazione e del glomo carotideo, il quale riceve una o due arteriole al suo polo inferiore. È spesso possibile praticare l'emostasi preventiva di queste arteriole con una legatura. Il distacco della biforcazione deve essere fatto con accuratezza perché è il punto di origine dell'arteria faringea ascendente: di quest'ultima è utile praticare la legatura preventiva.

Quando la dissezione è troppo difficile sulla carotide esterna, questa arteria può essere legata al di là della origine della tiroidea superiore e interrotta: il moncone è utile per far compiere all'arteria carotide comune e a quella interna le rotazioni necessarie per eseguire una avventiziectomia sufficiente (2 cm al di sopra e al di sotto della biforcazione).

Indicazioni. – La denervazione del seno carotideo è un metodo di grande valore nel prevenire le sincopi e gli attacchi convulsivi da irritabilità anormale del seno carotideo.

Blocco del seno carotideo

1. *Tecnica di Rovenstine e Cullen*. – L'ammalato, supino, viene posto con la testa iperestesa: si reperisce l'apofisi trasversa della IV vertebra cervicale e si introduce un ago al margine anteriore dello sternocleidomastoideo fino a prendere contatto con quella apofisi trasversa. Ritirando un poco la punta, la si porta cautamente in avanti per 1 cm ca.; in quel punto l'ago trasmette le pulsazioni arteriose e qui si può iniettare l'anestetico.

2. *Tecnica di Wilmoth e Leger*. – Il paziente è supino con il collo in iperestensione e la testa girata dal lato opposto. Si punge sul margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo all'altezza del bordo superiore della cartilagine tiroide. Oltrepassata la cute, si inietta progressivamente la soluzione anestetica per allontanare i vasi: raggiunta la carotide, di cui si percepiscono i battiti, ci si assicura, con l'aspirazione, di non essere penetrati nel vaso; quindi si iniettano 20 cm³ di xilocaina all'1%.

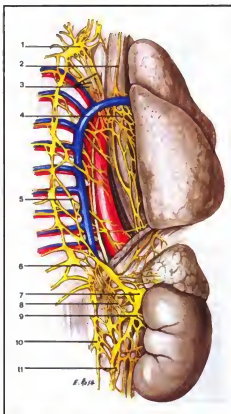



Fig. 84. Rappresentazione schematica del simpatico toracico. 1) Ganglio stellato; 2) nervo vago; 3) rami cardiaci, polmonari, esofagei e aortici; 4) plesso polmonare posteriore; 5) nervo grande splancnico; 6) nervo piccolo splancnico; 7) ganglio celiaco; 8) splancnico inferiore; 9) ganglio aortico renale; 10) catena gangliare lombare; 11) nervo intermesenterico. (*Da Tardito e Bairati*).

3. *Indicazioni*. – Il blocco può essere un'utile prova preoperatoria nelle sindromi di iperreflettività sinusale: è stato usato, con vario successo, nella sindrome da shock, nelle insufficienze surrenali, nell'otospongiosi, in alcune sindromi oculari, nell'epilessia.

INTERVENTI SUL SIMPATICO TORACICO E SUI NERVI SPLANCNICI

Generalità di anatomia chirurgica

La catena simpatica toracica fa seguito al simpatico cervicale a livello della I costola e si continua col lombare a livello della XII (fig. 84). I gangli sono di forma e volume variabile, talvolta associati fra loro, e il cordone intermedio è spesso unico, talvolta diviso in vari filetti.

La catena giace sui lati della colonna vertebrale a livello dell'angolo costovertebrale: dall'alto verso il basso tende a portarsi dall'esterno verso l'interno. È posta all'esterno delle articolazioni costovertebrali per le prime 4 coste, al davanti di quelle

Digitized by Google

della V e VI vertebra, nettamente all'interno per le vertebre sottostanti.

I gangli ricevono i rami comunicanti dei nervi intercostali dall'esterno: in genere, per le prime 5 paia i rami si dirigono al ganglio sopra- e a quello sottostante e spesso la medesima cosa avviene per le ultime 3 paia, mentre per le altre i rami raggiungono il ganglio corrispondente.

Dai primi 6 gangli toracici nascono i rami destinati agli organi del mediastino posteriore: aorta, dotto toracico, esofago, bronchi. Dagli ultimi 6 o 7 nascono gli splancnici: in alto il grande splancnico, che si porta all'interno decorrendo obliquamente in basso e in avanti, formato da 3 radici principali, in genere provenienti dal VII, VIII e IX ganglio; il piccolo splancnico proviene da 2 radici staccate dal X e XI ganglio: incostante lo splancnico inferiore, proveniente dal XII ganglio. I grandi splancnici attraversano il diaframma fra il fascio principale e accessorio dei pilastri e quindi si sfioccano nel plesso solare e sulla surrenale; i piccoli splancnici attraversano di solito il diaframma più all'esterno e si portano ai gangli mesenterici superiori e aorticorenali. La catena gangliare e gli splancnici giacciono nel grasso prevertebrale o precostale coperti dalla pleura e dalla fascia endotoracica: hanno rapporti stretti con i vasi venosi e arteriosi intercostali e di vicinanza con l'azygos.

Di interesse chirurgico sono alcuni plessi di formazione mista simpatico-parasimpatica, destinati all'innervazione delle coronarie e degli ili polmonari.

Plesso preaortico. – È formato dall'assieme di filetti nervosi che giacciono sulla faccia anteriore sinistra dell'arco aortico. I 5 rami che lo formano provengono, 2 dal vago di sinistra e 3 dai primi gangli cervicali di sinistra. Questo plesso comporta solo una parte dei nervi estrinseci del cuore, ma la più importante per il numero, il volume e la distribuzione. I filetti che vanno verso il cuore sono di solito 5: i più anteriori e interni, in numero di 3, si distribuiscono alla base dell'aorta e danno i loro rami terminali a livello del quadrilatero di Wrisberg. Il più grosso ramo scende lungo la coronaria di sinistra; altri vanno alla faccia anteriore dell'arteria polmonare, nel solco aortopolmonare per la coronaria destra: in alcuni casi si può parlare di plesso aortopolmonare.

Plessi polmonari. – Il più importante è il plesso polmonare posteriore. Questo è formato dalle fibre pregangliari efferenti del vago e del simpatico e dalle fibre sensoriali e afferenti provenienti dal polmone: la rete venosa del plesso è ben limitata alla faccia posteriore dell'ilo del polmone.

Gli interventi sui gangli simpatici toracici

Vengono eseguiti per via posteriore, secondo una tecnica standardizzata per tutti i segmenti toracici; maggiormente usata è la gangliectomia toracica superiore e cervicotoracica, di cui abbiamo descritto la via di aggressione anteriore. Ci limiteremo a descrivere la via di aggressione posteriore dei primi 3 gangli toracici, riservando agli interventi associati con la splancnicectomia le più vaste exeresi in sedi inferiori.

Gangliectomia toracica alta (Adson)

1. *Via anteriore.* – È stata già descritta sotto il nome di gangliectomia cervicotoracica.

2. *Via posteriore.* – È la via di elezione negli individui obesi e a collo corto, nei casi in cui si desideri aggredire soltanto i gangli toracici e non lo stellato. L'anestesia di scelta è quella generale con intubazione endotracheale, dato che l'apertura della pleura non è sempre evitabile.

L'ammalato viene posto prono, con il torace posato su cuscini in modo che le spalle e il collo ne sporgano in avanti: la testa viene così iperflessa e non ostacola l'operatore.

L'incisione di ca. 10 cm è longitudinale, paravertebrale a 5 cm dalle apofisi spinose: il centro di essa è sulla II costola in caso di gangliectomia e sulla III in caso di denervazione pregangliare.

Sul piano costale si può preparare la resezione della II e III costola per la lunghezza di 6-8 cm a partire dalle articolazioni costotrasversarie. Molta cura si deve avere nello scollare il sacco pleurico medialmente senza ledere la pleura. La disarticolazione delle due costole amplia il campo. Attraverso il periostio costale si completa lo scollamento, in alto e in basso, delle due aperture, isolando il II e III nervo intercostale per il tratto corrispondente alla resezione costale. Si legano i vasi intercostali del II spazio medialmente e lateralmente e si asporta il blocco dei muscoli intercostali. Il sacco pleurico viene allontanato con una valva protetta e lo scollamento, proseguito sul corpo vertebrale, mette in evidenza la catena gangliare. La visibilità della regione può essere aumentata con l'asportazione dei processi trasversi (fig. 85).

Il II e III nervo intercostale preparati vanno legati con un filo di lino che serve da guida e da trazione: a ca. 6-7 cm dal punto di emergenza vengono recisi. Mettendo in tensione i fili posti sui nervi intercostali, i rami comunicanti sono resi ben visibili; sostenendo la catena con un

A B C

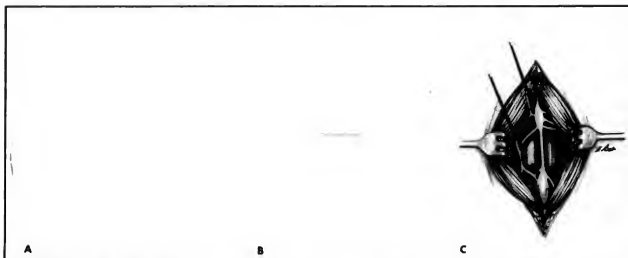



Fig. 85. Gangliectomia toracica alta per via posteriore. *A*) Linea d'incisione; *B*) scoprimento e sezione del periostio costale; *C*) sono stati scoperti i primi due gangli toracici. (*Da Tardito e Bairati*).

adatto uncino, la si interrompe al di sotto del III ganglio, e i nervi sono recisi alla loro emergenza. Si risale interrompendo via via i rami afferenti ed efferenti e quindi si interrompe la catena fra I e II ganglio. Ottenuta l'espansione del polmone si ricostruisce la parete a punti staccati in catgut e sutura in seta della cute.

A

a

b

c

d

B

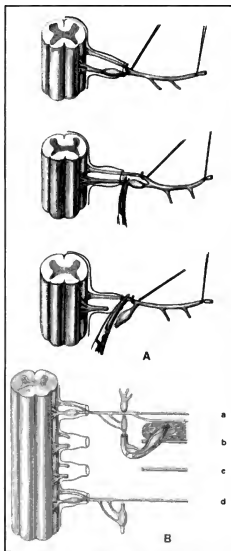



Fig 86. Denervazione pregangliare dell'arto superiore secondo Smithwick. *A*) Tre fasi dell'intervento sulle radici; *B*) la situazione a intervento terminato: a) I nervo intercostale; b) II nervo intercostale; c) III nervo intercostale; d) IV nervo intercostale. (*Da Tardito e Bairati*).

La stessa via e la stessa tecnica servono per l'operazione di Smithwick o *denervazione pregangliare dell'arto superiore* (fig. 86); preparati i nervi intercostali II e III e messi allo scoperto i gangli II e III, si procede secondo la tecnica originale di Smithwick: la via di aggressione può essere ridotta al solo letto della III costola, che permette di vedere ambedue i gangli, asportando anche l'apofisi trasversa in modo da mettere in evidenza il forame di coniugazione. Stirando i nervi intercostali si prepara con una accurata dissezione la regione del forame di coniugazione. Respingendo il manicotto durale e accentuando la trazione si possono dominare le radici spinali e il ganglio sensitivo. Un uncino inserito fra radice anteriore e posteriore permette di rendere visibile il tratto prossimale della radice posteriore, che viene reciso medialmente al ganglio. Si può ora eseguire una delicata trazione sulla radice anteriore, che contiene le fibre simpatiche, e resecarne 1 cm. La presenza di una goccia o due di liquido cefalorachidiano dimostra che l'interruzione è avvenuta nello spazio sottoaracnoideo. Il manicotto durale si retrae, bloccando, secondo l'A., ogni possibilità di rigenerazione delle vie simpatiche. L'operazione viene eseguita su due nervi intercostali. La catena gangliare è interrotta fra III e IV ganglio e tutti i rami del II e III ganglio vengono tagliati, lasciando intatti quelli del primo. Il tronco gangliare viene quindi ricoperto da un cappuccio di seta fine e ribaltato verso l'alto e posteriormente fissato ai muscoli.

L'intervento così condotto impedirebbe la rigenerazione delle fibre di origine spinale e gangliare, assicurerebbe una interruzione pregangliare ed eviterebbe la sindrome di Bernard-Horner.

3. *Via anterotoracica (Goetz) per la gangliectomia del II ganglio toracico.* — L'anestesia è quella di tutti gli interventi endotoraeici. Incisione di 8-10 cm sul I o sul II spazio intercostale, iniziando dal margine dello sterno. Il muscolo pettorale viene scisso nella direzione delle sue fibre: quindi la cavità pleurica viene aperta. Si recidono fra due lacci i vasi mammari interni e si tagliano le cartilagini costali superiore e inferiore. Lo spazio viene allargato e l'apice del polmone liberato da eventuali aderenze, abbassato con un retrattore illuminante. La catena è ben visibile lungo la linea delle teste delle costole: il II ganglio è posto nel II spazio intercostale vicino alla testa della III costola. Si incide la pleura immediatamente sopra il cordone simpatico del I spazio intercostale fino al margine inferiore della III costola: quindi si isola il ganglio allontanandolo dal tessuto sottopleurico. Il cordone viene interrotto, in alto a livello del margine superiore della II costola, in basso a livello della III costola: sollevando il ganglio si recidono con le forbici tutte le connessioni. Chiusura del torace senza drenaggio.

4. *Via ascellare (Atkins) per la gangliectomia del II e III ganglio ed eventualmente del ganglio stellato.* — L'intervento si svolge attraverso un'incisione trasversale nella ascella, dal margine anteriore del muscolo larghissimo del dorso al margine posteriore del muscolo grande pettorale, sulla proiezione del II spazio intercostale. Si apre questo spazio per entrare nella cavità: un retrattore automatico illuminante dà luce sufficiente. Per il resto l'intervento si svolge come il precedente, eventualmente allargato verso l'alto e verso il basso per l'asportazione del ganglio stellato e del III ganglio toracico.

Blocco dei gangli toracici

Il paziente giace sul lato sano accentuando la cifosi vertebrale e col capo appoggiato su un cuscino in modo che

Digitized by Google

il piano vertebrale sia sempre orizzontale (fig. 87). In pazienti adatti si può fare l'iniezione anche in posizione seduta con un buon appoggio anteriore.

Si seguono le apofisi spinose delle vertebre contandole dall'alto, iniziando dalla VII cervicale o prominente: localizzate le vertebre corrispondenti ai gangli che debbono essere bloccati, si fissano i punti di penetrazione degli aghi 4 cm lateralmente alle apofisi spinose. Su ognuno dei punti si pratica una bolla anestetica intradermica. Utilizzando un ago di 10 cm si penetra parallelamente alla colonna per 2-4 cm fino a prendere contatto con il piano osseo della costola sottostante. Si modifica la direzione dell'ago in modo da passare al di sopra o al di sotto del bordo costale e in direzione leggermente mediale. Alla profondità di altri 3 cm si prende contatto col piano osseo del corpo vertebrale. Se questo non avviene a tale profondità, bisogna aumentare la direzione mediale dell'ago fino a raggiungere il contatto (fig. 88).

L'operatore deve avere in mente la disposizione della catena gangliare nei vari segmenti del torace e il suo spostamento dalla linea delle articolazioni costovertebrali, andando dal basso in alto. Può essere utile il controllo radiografico della posizione della punta dell'ago con proiezioni laterale e obliqua secondo la tecnica di White e Gentry.

Quando si è giunti nel punto presumibile di sede del ganglio dopo aspirazione si può iniettare la soluzione anestetica. L'uso degli aghi non montati su siringa permette di vedere se si è penetrati in un vaso o in uno sfondato meningeo per la fuoriuscita di sangue o di liquido cefalorachidiano.

Il blocco più usato è quello toracico alto e ha le stesse indicazioni delle gangliectomie. Serve innanzitutto da prova preoperatoria e si vale dei vari segni di paralisi simpatica noti per le varie zone. Viene utilizzato nei disturbi vascolari periferici dell'arto superiore e in tutte le indicazioni che abbiamo elencato a proposito dell'infiltrazione cervicotoracica. Molto in uso nei paesi anglosassoni è il blocco alcolico dei primi 3 gangli toracici nel trattamento dell'angina di petto.

Interventi per via endoscopica

La via endoscopica per l'aggressione del simpatico endotoracico fu proposta quasi contemporaneamente da Hugues, da Goetz e Marr nel 1944. Malgrado i perfezionamenti di tecnica apportati successivamente da Kux, non la ritroviamo più citata in letteratura.

Interventi sul simpatico cardiaco

Gli interventi sui rami simpatici diretti al cuore sono stati presi in considerazione con la gangliectomia toracica alta (v. sopra, col. 1035) e sono per lo più diretti a modificare la circolazione coronarica nell'angina di petto.

Blocco del plesso preaortico (Arnulf). – L'ammalato è in posizione semiseduta, con il capo molto esteso e ruotato a destra. Si introduce un ago di 10 cm appena in fuori rispetto alla testa della clavicola, in modo da scorrere radenti al margine posteriore di quell'osso, in direzione obliqua in basso e all'interno, leggermente indietro nel piano anteroposteriore. L'ago si approfonda di ca. 8 cm: ivi trova la resistenza pulsante dell'aorta.

A questo punto l'ago ha raggiunto la zona da infiltrare e si inietta l'anestetico. L'iniezione deve essere eseguita molto lentamente e proseguita mentre si ritira l'ago (fig. 89).

Con questa tecnica è difficile pungere la pleura e il tronco venoso brachiocefalico: la puntura dell'aorta necessita una certa forza e ciò è ben noto a chi è pratico di aortografia.

Fig. 87. Posizione del paziente e sede d'infissione degli aghi per il blocco anestetico dei primi gangli toracici. (*Da Tardito e Bairati*).

L'indicazione all'infiltrazione è il trattamento delle crisi anginose.

Interventi sul simpatico broncopolmonare

Sono state proposte varie tecniche di aggressione delle vie parasimpatiche e simpatiche che hanno rapporti con gli ili polmonari: le indicazioni sono soprattutto l'asma e l'enfisema.

Ricorderemo soltanto una tecnica descritta dal Rienhoff, il quale ritiene che il miglior punto di attacco delle fibre vagali e simpatiche sia il plesso polmonare posteriore. Con l'ammalato in posizione semiprona, si pratica una incisione parascapolare, dal processo spinoso della I vertebra toracica per 8 cm al di sotto del margine supe-

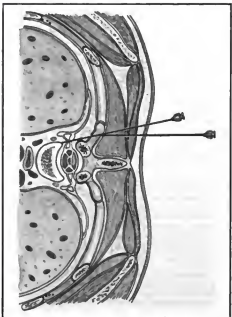



Fig. 88. Blocco anestetico dei primi gangli toracici. Rappresentazione schematica del percorso degli aghi; torace in sezione trasversale. (*Da Tardito e Bairati*).

Digitized by Google

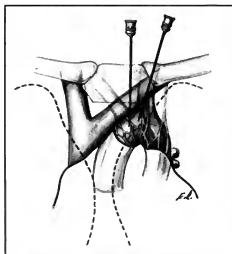



Fig. 89. Rappresentazione schematica del blocco anestetico del plesso preaortico. (*Da Tardito e Bairati*).

riore del muscolo trapezio, curvando quindi fino al di sotto dell'angolo scapolare. Viene preparato con incisione ed escissione dei muscoli il IV spazio intercostale a destra e il V a sinistra. Si apre la cavità pleurica per ca. 12 cm e si applica un retrattore automatico. Si espone allora la superficie posteriore del grosso bronco e si preparano tutti i rami che dal vago e dalla catena simpatica si portano al plesso polmonare posteriore e se ne reseca un tratto di 1 cm. L'asportazione del connettivo adiposo che copre posteriormente l'ilo permette di allontanare quelle fibre che eventualmente fossero sfuggite. Particolare cura deve essere posta a non stirare troppo il vago nella trazione dei suoi rami. Chiusura della parete toracica. L'intervento deve essere praticato in uno o due tempi, bilateralmente.

Interventi associati sul simpatico toracico e sugli splancnici

Tecnica di Malan

Con questa tecnica si ottiene facilmente l'asportazione del tratto di catena dal V ganglio toracico al II lombare, oltre alla splancnicectomia (fig. 90).

I tempo: incisione sulla XII costola per la lunghezza di 10 cm e amputazione della costola al colletto. Messi in evidenza lo splancnico e i primi due gangli, essi vengono isolati e interrotti distalmente: sui monconi è legato un repere di lino.

Si procede allora al tempo sopradiaframmatico: si inizia lo scollamento del sacco pleurico dalla zona mediale e profonda della faccia superiore del diaframma con molta cura per non ledere la pleura. Lo scollamento prosegue medialmente sul corpo vertebrale e verso l'alto, comprimendo lateralmente il polmone e inferiormente il diaframma. Il lavoro nel tunnel è facilitato da una lampadina montata su una bacchetta malleabile. Si repertano allora gli splancnici e i gangli toracici, che, con l'aiuto di uncini e scollatori, vengono isolati in alto fino al IX ganglio incluso. Un modico allargamento dei forami di passaggio degli splancnici e della catena gangliare permette, con delicata trazione, l'estrazione dei tratti isolati nella regione sopradiaframmatica. Qualora questo tempo non si attuasse facilmente, si può tagliare il diaframma in vicinanza della colonna fino al pilastro sotto al quale passa la catena gangliare.

II tempo: incisione di 10 cm sulla VII costola e resezione di un tratto di costola di uguale lunghezza. Si procede quindi allo scollamento del sacco pleurico lateralmente e verso il basso, raggiungendo la zona di scollamento inferiore e formando un tunnel sottocostale. Messi in trazione i fili distali inseriti sullo splancnico e sulla catena, estratti per la via della VII costola, si continua la preparazione di questi elementi verso l'alto fino al VI o V ganglio ove si interrompe la catena.

La chiusura della parete viene eseguita sotto insufflazione polmonare e dopo ricostruzione a punti staccati del diaframma quando la sua continuità sia stata interrotta.

A

B

C

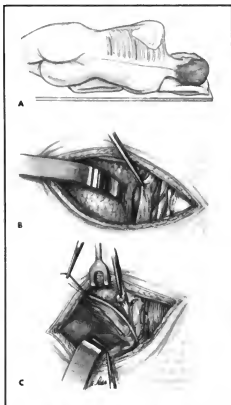



Fig. 90. Gangliectomia toracolombare con splancnicectomia totale secondo la tecnica di Malan. Aspetto dei due campi operatori. *A*) Le linee d'incisione; *B*) il tempo toracico; *C*) il tempo toracoaddominale. (*Da Tardito e Bairati*).

Digitized by Google

Splancnicectomia e gangliectomia toracolombare per via transpleurica

1. *Tecnica di White.* – Il paziente è posto in posizione laterale per la toracotomia; anestesia degli interventi endotoracici. L'incisione segue la IX costola, che viene resecata dal suo angolo posteriore fino alla cartilagine costale: il torace viene aperto. Incisione della pleura e della fascia endotoracica lungo la catena gangliare sui corpi vertebrali: attraverso questa incisione si isola la catena dal IV ganglio e tutte le radici splancniche fino al diaframma.

Il diaframma viene quindi inciso parallelamente alla XII costola a 1-2 cm da essa: fatta l'emostasi dell'incisione, si insinua la mano destra nello spazio sottodiaframmatico, si afferra il rene e la surrenale, che vengono esplorati. Riposti questi organi, una grossa valva illuminante li carica assieme al labbro del diaframma; si prosegue l'isolamento della catena fino al II e III ganglio lombare e il gruppo delle formazioni nervose può così essere asportato. Segue la ricostruzione del diaframma, la sutura della pleura e la chiusura del torace.

2. *Tecnica di Grimson per la gangliectomia toracica totale.* – Paziente in posizione laterale; anestesia come per l'intervento che precede.

I tempo: lunga incisione ascellare sulla III costola, che viene resecata per 12 cm, e apertura della cavità pleurica. Compresso il polmone, si incide la pleura mediastinica sulla catena simpatica toracica alta dalla cupola all'VIII vertebra. Si preparano il ganglio stellato e la catena gangliare interrotta al di sopra: la dissezione prosegue verso il basso fino all'VIII ganglio. La catena viene abbandonata nella cavità pleurica, e questa viene richiusa.

II tempo: incisione toracica sulla X costola, di cui si resecano 14 cm: apertura della pleura e compressione del polmone. La dissezione della catena viene ripresa verso il basso assieme a quella degli splancnici. Con una spatola si comprime in basso il diaframma in modo da mettere in evidenza l'interstizio attraverso il quale si approfondano i due tronchi nervosi. Stirandoli con dolcezza e con adatte manovre di sbrigliamento si può preparare la porzione addominale dello splancnico e il corno del ganglio semilunare, che viene resecato. Anche la catena simpatica viene seguita nello stesso modo fino al I ganglio lombare. Chiusura della parete toracica.

L'indicazione di questa chirurgia associata è l'ipertensione essenziale.

INTERVENTI SUL SIMPATICO ADDOMINALE (NERVI SPLANCNICI PROPRIAMENTE DETTI)

Generalità di anatomia chirurgica

La *catena simpatica lombare* (fig. 91) fa seguito a quella toracica al suo passaggio fra l'inserzione dello psoas e il pilastro diaframmatico: discende lungo i corpi vertebrali lateralmente in alto, poi gradualmente sempre più medialmente. La catena è formata da un numero variabile di gangli, di forma e volume assai diversi. Il I è spesso fuso con il XII ganglio dorsale fra le fibre del pilastro diaframmatico; il II è il più costante e il più grosso e corrisponde alla II vertebra lombare; il III corrisponde alla III vertebra; il IV al margine superiore dell'arteria iliaca comune ed è spesso fuso con il V.

La catena si trova immediatamente all'interno delle arcate del muscolo psoas e incrocia i vasi lombari trasversali: talvolta le vene lombari sorpassano a ponte la catena. La catena è ricoperta da un'aponeurosi, che è in rapporto con quella dello psoas e che ha i caratteri di un'aponeurosi prevertebrale.

La *catena sacrale* fa seguito alla catena lombare a livello del promontorio, e quindi si porta sulla faccia anteriore del sacro, all'interno dei fori sacrali anteriori: comprende 4 o, talvolta, 5 gangli.

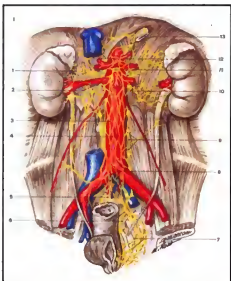



Fig. 91. Rappresentazione schematica del simpatico addominale. 1) Nervi surrenali; 2) gangli mesenterici superiori; 3) nervo intermesenterico; 4) plesso mesenterico inferiore; 5) nervo ipogastrico; 6) catena gangliare sacrale; 7) plesso ipogastrico inferiore; 8) plesso ipogastrico superiore; 9) catena gangliare lombare; 10) ganglio aortico renale; 11) ganglio celiaco; 12) nervi grandi splancnici; 13) nervo vago posteriore. (*Da Tardito e Batrati*).

Gli *splancnici*, uscendo nello spazio sottodiaframmatico, si gettano dopo 1 o 2 cm sul *ganglio semilunare* del *plesso solare*: il *grande splancnico* fornisce in genere due rami per il ganglio semilunare: uno alla surrenale e uno, inferiore, al ganglio aorticorenale; il *piccolo splancnico* termina nei gangli mesenterici superiori e nel ganglio aorticorenale. Il plesso solare è formato dal raggruppamento dei 3 gangli.

I *gangli semilunari* si trovano ai lati dell'aorta e del tronco celiaco, uniti da un ponte più o meno spesso, accolti nel tessuto celluloadiposo della regione celiaca di Luschka e si appoggiano ai pilastri diaframmatici.

I *gangli aorticorenali* si trovano al di sotto dei gangli semilunari preaortici in corrispondenza dell'origine dell'arteria renale; contribuiscono largamente alla formazione dei plessi renali anteriori e posteriori, che ricevono fibre anche dal piccolo splancnico, splancnico inferiore e gangli semilunari e mesenterici. Il plesso posteriore contiene il ganglio renale posteriore di Hirschfeld, tributario dell'aorticorenale.

I *gangli mesenterici superiori* riposano sull'aorta ai lati dell'origine dell'arteria mesenterica superiore. Formano il plesso mesenterico superiore sull'arteria omonima e le sue diramazioni, il plesso intermesenterico sull'aorta e il plesso mesenterico inferiore sull'arteria omonima e i suoi rami.

I rami viscerali della catena lombare seguono la colonna vertebrale e si portano davanti all'aorta formando un tronco unico, derivante dai 4 gangli, che prende il nome di *nervo splancnicopelvico* di Delmas: manda rami al plesso mesenterico inferiore. Al davanti della biforcazione aortica i nervi splancnicopelvici e i nervi intermesenterici formano un plesso ristretto lamelliforme o *nervo presacrale* o *plesso ipogastrico superiore*.

Questo tronco scende sulla faccia anteriore del sacro e si dissocia in due rami, chiamati *nervi ipogastrici*, che dopo 8 o 10 cm di decorso ai lati del retto si gettano nel *ganglio ipogastrico* di

Digitized by Google

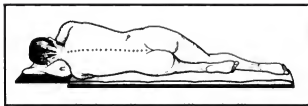



Fig. 92. Blocco anestetico dello splancnico sottodiaframmatico. Posizione del paziente e sede dell'introduzione dell'ago. (*Da Tardito e Bairati*).

Frankenhauser. Questo è formato da lamine appiattite, all'incirca quadrilatere, disseminate di noduli gangliari, poste nello spazio pelvirettale superiore, vicinissime ai visceri del piccolo bacino. Oltre ai nervi ipogastrici ricevono i *nervi erettori* di Eckhardt provenienti dai rami anteriori dei nervi sacrali (parasimpatico).

Le *ghiandole surrenali*, punto di arrivo di assoni pregangliari, fanno parte della regione del plesso solare. Sono note le caratteristiche di forma a berretto frigio, il colore giallo-ambrato, la posizione a cappuccio sulla faccia superointerna del polo superiore renale. Le arterie del surrene formano 3 peduncoli: uno superiore, proveniente dalle arterie diaframmatiche; il peduncolo medio, formato da rami surrenali dell'aorta; il peduncolo inferiore, proveniente dalle arterie renali. La vena surrenale

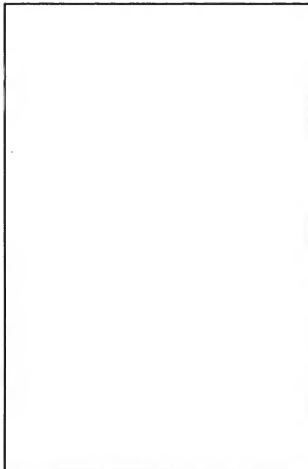



Fig. 93. Blocco anestetico dello splancnico sottodiaframmatico. Rappresentazione schematica della posizione degli aghi con il tronco in sezione trasversale. (*Da Tardito e Bairati*).

principale, detta *vena centrale*, ehe raccoglie quasi tutto il sangue delle ghiandole, emerge dall'ilo sulla faccia anterointerna; rappresenta il peduncolo chirurgico più importante. A destra è molto corta, disposta orizzontalmente, e in meno di 1 cm si getta nella cava; a sinistra raggiunge anche i 3 cm e si getta nella vena renale.

L'innervazione è estremamente ricca, tale da formare il plesso surrenale, formato dal vago, dal frenico, ma, soprattutto, dal grande splancnico e da un peduncolo proveniente dal plesso solare.

La chirurgia degli splancnici è nata nello spazio sottodiaframmatico, per la proposta di Pende (1924), e per la prima volta eseguita da Pieri. Per il trattamento dell'ipertensione si trasformò, in un non lontano passato, nella grande chirurgia toracolombare oggi abbandonata. La splancnicectomia sottodiaframmatica conserva indicazioni per l'enervazione della surrenale in certe arteriopatie surrenodipendenti (Tardito), per la modificazione dell'innervazione viscerale nella terapia antalgica addominale.

Resezione sottodiaframmatica dello splancnico

Le vie posteriori di aggressione della surrenale, che saranno esposte alla voce SURRENALI GHIANDOLE, sono tutte molto adatte per la resezione sottodiaframmatica dello splancnico. Ricordiamo quella che da noi è di preferenza adottata.

Via posterolaterale attraverso la XII costola. – Incisione sulla XII costola a partire dal gran dorsale, oltrepassando, secondo necessità, la punta della costola fino all'ascellare posteriore. Amputata la costola all'altezza del colletto la si asporta completamente. Col tampone montato si allontana verso il basso il fascio vascolonervoso intercostale e quindi si incide la fascia lombare parallelamente ai vasi. L'incisione della fascia lombare viene allungata medialmente e lateralmente sulla guida del dito, che, posto al di sotto di essa, scolla la capsula renale. Medialmente si raggiunge con facilità lo psoas che protrude nella ferita. L'identificazione dello splancnico è di solito facile: esso viene isolato dalla sua emergenza al ganglio semilunare e lo si reseca assieme al corno superiore del ganglio.

Blocco dello splancnico

Si segue la via posteriore laterovertebrale. Un ago lungo 12 cm viene introdotto a 4 cm dalla linea delle apofisi spinose al di sotto della XI costola, in direzione leggermente obliqua medialmente (fig. 92). Spinto in profondità deve prendere contatto con il corpo vertebrale; lo si ritira di poco e lo si spinge in direzione più laterale perché superi l'osso. A questo punto si pratica l'infiltrazione, dopo aver constatato che non esce sangue dall'ago (fig. 93).

Per gli interventi sul surrene, v. SURRENALI GHIANDOLE.

Interventi sul simpatico lombare

La fantasia dei chirurghi si è sbizzarrita a descrivere innumerevoli vie di aggressione dei gangli lombari: citeremo le più conosciute insistendo su quelle che nella nostra esperienza appaiono più pratiche. Molte tecniche anteriori sono state studiate per la gangliectomia bilaterale in un tempo: per le ragioni esposte nel capitolo della fisiopatologia chirurgica del simpatico siamo contrari, in linea di massima, all'operazione in un tempo.

Gangliectomia lombare

1. *Per via anterolaterale extraperitoneale. – Incisione di Pratt-Malan*: ammalato supino inclinato di 30° sul fianco sano;

1) incisione trasversale 1 cm al di sotto del bordo costale (punta della XII costola) nella regione lombare anteriore, dalla linea ascellare media al margine laterale

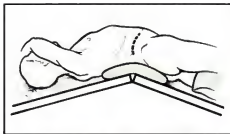



Fig. 94. Gangliectomia lombare per via anterolaterale extraperitoneale. Posizione del paziente sul tavolo operatorio: supino, inclinato di ca. 30° sul fianco opposto, « spezzato » lungo un asse trasversale che passa nella metà dello spazio fra arcata costale e cresta iliaca al fine di rendere più ampio questo spazio medesimo. Disegnati i reperi e la linea di incisione. (*Da Tardito e Bairati*).

del muscolo retto. A seconda delle dimensioni dell'individuo, la lunghezza dell'incisione varia fra 8 e 12 cm (fig. 94);

2) l'incisione della parete muscolare è praticata con la tecnica dell'incisione «a stella» o *gridiron incision*, cioè divaricando le fibre muscolari nel senso del decorso di queste e in maniera differente secondo i piani: grande obliquo, piccolo obliquo e trasverso. È il procedimento tipo attuato da McBurney che assicura il massimo risparmio delle strutture muscolari, che non sono incise, ma solo divaricate, e dei nervi;

3) si procede quindi allo scollamento laterale e posteriore del sacco peritoneale e della capsula renale caricando il tutto con un'ampia valva (figg. 95, 96 e 97, *a sinistra*). Lo scollamento deve spingersi fino all'altezza della vena cava a destra e dell'aorta a sinistra: scoperta così interamente la faccia anteriore del muscolo psoas si ripulisce con un tampone montato l'angolo diedro formato dal muscolo psoas e dai corpi vertebrali: in esso, e a contatto del piano vertebrale, sotto la fascia prevertebrale, si trova la catena del simpatico (fig. 97, *al centro* e *a destra*). La preparazione accurata dei gangli II e III può

Fig. 95. Stesso intervento della fig. 94. Divaricato il muscolo trasverso appare il sacco peritoneale (*a sinistra*) che viene delicatamente « scollato », con un tampone montato, dalla parete (*al centro*) per un tratto sufficiente a consentire le manovre successive (*a destra*). (*Da Tardito e Bairati*).

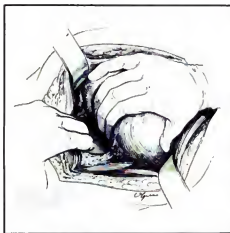



Fig. 96. Scollamento del sacco peritoneale del grasso latero- e retroperitoneale che gli è adeso, con manovra manuale (che è da noi preferita). (*Da Tardito e Bairati*).

essere eseguita con facilità; così pure debbono essere individuate e isolate le vene lombari. In caso di necessità l'emostasi di esse sarà ottenuta a seconda della loro lunghezza e del loro volume con la diatermocoagulazione avendo cura di non diatermocoagulare una lombare in prossimità del suo sbocco in cava, con l'applicazione di clip oppure di lacci di lino. Isolata la catena gangliare si procede alla sua sezione e asportazione (fig. 98);

4) terminata l'exeresi si applica un piccolo strato di garza emostatica che verrà rimosso ottenuta l'emostasi dei piccoli vasi del grasso. L'aiuto deve controllare l'emostasi del piano di scollamento prima della riespansione del sacco peritoneale. La ricostruzione della parete, dopo aver lasciato riespandere il sacco peritoneale, si fa con estrema facilità, perché ognuno dei gruppi muscolari, abbandonato a sé, volta per volta, riprende spontaneamente il suo posto.

La gangliectomia interessa sempre il II ganglio lombare e, spessissimo, anche il III. Questo ampliamento è necessario per l'esistenza di un limitato numero di casi in cui fibre pregangliari vanno direttamente al III ganglio.

Incisioni alternative per la gangliectomia lombare sono l'*incisione di Bazy secondo Leriche* e le varie incisioni lombotomiche, e, per via posteriore, l'aggressione per *la via della XII costola* (fig. 99) già descritta come la via posteriore extraperitoneale per l'aggressione dello splancnico e, infine, la *incisione a bastone da hockey di Smithwick*. La via descritta da Smithwick è derivata da quella

Digitized by Google

Fig. 97. Stesso intervento della fig. 94. *A sinistra*: nello scollamento del sacco peritoneale dal grasso retroperitoneale, l'uretere rimane adeso al peritoneo. Questa formazione anatomica va costantemente ricercata per avere la sicurezza di avere eseguito la manovra di scollamento del sacco peritoneale in modo corretto. *Al centro*: apertura della fascia che dallo psoas si dirige verso i corpi vertebrali. Il margine mediale di questo muscolo compare nel campo; si intravede ancora l'uretere in alto. *A destra*: preparazione dell'angolo diedro delimitato dal muscolo psoas, dalla colonna vertebrale lombare-vena cava (aorta a sinistra): quest'ultima sta per essere « caricata » dalla valva a cuore. Si sposta così quel tessuto adiposo che appare fra vena e psoas nel quale sono immersi elementi linfatici (collettori e linfonodi) e gli elementi della catena simpatica. (*Da Tardito e Bairati*).

Fig. 98. Stesso intervento della fig. 94. *A sinistra*, la catena simpatica è isolata e caricata su di un apposito uncino passato dal dentro in fuori onde non ledere colla sua punta smussa la vena cava (aorta a sinistra) che è protetta dalla valva a cuore mentre un batuffolo montato «carica» i fasci muscolari dello psoas che in questo soggetto particolarmente atletico «nascondevano» la catena simpatica. *Al centro*, tempo iniziale della sezione della catena. *A destra*, tratto di catena simpatica asportato, comprendente due gangli ed i rami comunicanti loro connessi. (*Da Tardito e Bairati*).

A

B

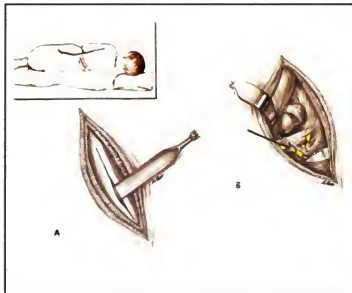



Fig. 99. La via della XII costola per lo scoprimento contemporaneo del simpatico lombare, dello splancnico e della surrenale. *A*) Resezione della costola attraverso la linea d'incisione rappresentata nel particolare (riquadro in alto, a sinistra); *B*) le formazioni anatomiche da asportare sono state scoperte. (*Da Tardito e Bairati*).

Digitized by Google

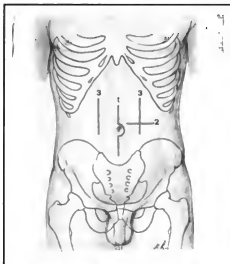



Fig. 100. Gangliectomia lombare per le vie anteriori extraperitoneali: vie d'incisione cutanee; 1) la via mediana di Kunlin e Froelich per la gangliectomia bilaterale in un tempo; 2) la via trasversale pararettale di J. Cid Dos Santos per la gangliectomia sinistra; 3) la via pararettale longitudinale nella doppia incisione per la gangliectomia bilaterale. (*Da Tardito e Bairati*).

descritta dallo stesso A. per la denervazione simpatica toracolombare. L'incisione verticale parte dalla XI costa, 5 cm lateralmente ai processi spinosi: raggiunto il processo trasverso della II lombare, si piega lateralmente fino alla cresta iliaca.

L'incisione si approfonda nella linea fra i muscoli erettori spinali e quadrato dei lombi, medialmente, e i muscoli addominali lateralmente. La fascia lombare viene incisa partendo dall'alto, al di sotto della XII costa: in basso si può ampliare l'apertura incidendo le fibre dell'obliquo esterno inserito sulla cresta iliaca.

Con il sacco peritoneale si vedono i nervi ileoipogastrico e inguinale, che debbono essere protetti. Così pure saranno protetti i nervi femorocutaneo e genitocrurale, che appaiono durante lo scollamento. Con lo spostamento del sacco peritoneale, dell'uretere e dei suoi vasi si giunge sul piano dell'aorta e della vena cava, a contatto dei corpi vertebrali. L'asportazione gangliare con la tecnica classica può interessare il II e III ganglio ed anche il I; il IV ganglio non viene toccato per evitare l'intervento postgangliare.

2. *Per via anteriore extraperitoneale.* – È la via di solito seguita per la gangliectomia bilaterale in un tempo. Ricordiamo fra i molti tipi di incisione i seguenti.

a) *Via mediana di Kunlin e Froelich* (fig. 100, *1*).

b) *Via trasversale pararettale di J. Cid Dos Santos* (fig. 100, *2*).

c) *Via pararettale longitudinale* (figg. 100, *3* e 101).

3. *Per via anteriore intraperitoneale.* – Le incisioni laparotomiche sono state tutte utilizzate, ma specialmente la mediana.

Quando la laparotomia è compiuta, la catena gangliare può essere raggiunta per varie vie: la transmesocolica destra o sinistra, per scollamento del colon destro o sinistro, oppure per mobilizzazione del mesentere. Queste vie sono scarsamente usate per quanto riguarda l'esecuzione della sola gangliectomia; lo sono invece con maggior frequenza quando la gangliectomia stessa è associata a interventi di rivascolarizzazione diretta aortoiliaca (fig. 102).

Blocco del simpatico lombare

1. *Con sostanze anestetiche.* – Paziente in decubito sul fianco opposto a quello in cui ha da essere praticato il blocco. Localizzata l'apofisi spinosa della II vertebra

Fig. 101. Gangliectomia lombare per via pararettale longitudinale. *A sinistra*, spostamento del muscolo retto medialmente in modo da scoprire il foglietto posteriore della guaina del retto. *Al centro*, inciso il foglietto posteriore della guaina del retto si scolla il sacco peritoneale. *A destra*, spostato il sacco peritoneale si domina bene la catena gangliare lombare. (*Da Tardito e Bairati*).

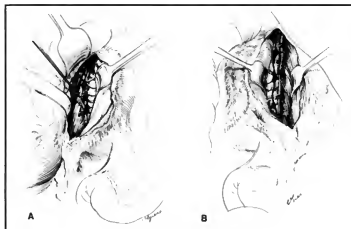



Fig. 102. Schema della gangliectomia lombare destra (*A*) e sinistra (*B*) per via anteriore intraperitoneale. (*Da Tardito e Bairati*).

lombare si fa una bolla di anestesia intradermica 3 dita trasverse lateralmente. L'ago viene spinto in profondità, inclinato di 20° medialmente (fig. 103): durante l'introduzione è utile manovra l'iniezione graduale di anestetico. Dopo 4-5 cm si può incontrare l'apofisi trasversa, che va superata al di sopra o al di sotto; dopo altri 3 cm si incontra il corpo vertebrale. Per raggiungere la catena simpatica bisogna, con manovre successive, raddrizzare l'ago e superare il corpo lungo la tangente. Luzuy consiglia di incurvare l'ago facendo pressione sul terzo medio dell'ago con il polpastrello del dito esterno. È sufficiente approfondare l'ago di 1 cm perché la punta si trovi nella zona scollabile premuscolare e retrovascolare, ove l'anestetico introdotto agisce sicuramente sulla catena gangliare. Il quantitativo di anestetico da iniettare varia da 10 a 20 cm³ a seconda dell'effetto che si desidera ottenere, interessando il solo II ganglio o gran parte della catena lombare (« bagno anestetico lombare »).

Mediante agopuntura. – V. sopra, col. 1027.

Indicazioni. – La gangliectomia lombare, che risulta un intervento pregangliare, se limitata ai primi 3 gangli, ha molteplici indicazioni. Di uso corrente nelle arteriti, viene utilizzata negli stati spastici di origine varia postemiplegica, postraumatica, postflebitica, da chiusura funzionale delle comunicazioni arterovenose plantari, nelle iperidrosi plantari, etc. Il blocco è, non soltanto una preziosa prova preoperatoria, ma un utile mezzo terapeutico nei casi di controindicazione all'intervento e nei casi in cui sia indicata una terapia antispastica transitoria.

Interventi associati sul simpatico lombare

Gli *interventi associati* sul simpatico lombare sono oggi di indicazione controversa. Il più comune di essi è la gangliectomia lombare con splancnicectomia sottodiaframmatica ed eventuale surrenalectomia sia per via della XII costa e sia per via extraperitoneale laterale secondo Leriche.

INTERVENTI SUL SIMPATICO SACRALE E SUL SIMPATICO VISCERALE

Ugualmente e anche di più sono discusse le indicazioni degli *interventi sul simpatico sacrale*, da alcuni AA. riser-

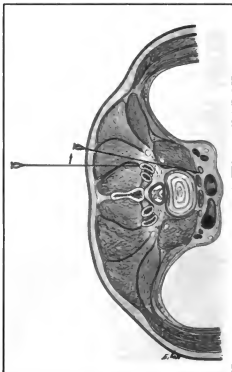



Fig. 103. Blocco del simpatico lombare medio e basso. Rappresentazione schematica dei tempi di introduzione dell'ago, con il tronco in sezione trasversale. (*Da Tardito e Bairati*).

Digitized by Google

Fig. 104. Blocco anestetico del ganglio ipogastrico attraverso la fossa ischiorettale. (*Da Tardito e Bairati*).

vati alla terapia di alcune sindromi dolorose pelviche, e delle operazioni sul *simpatico viscerale* come l'enervazione renale secondo Papin, l'asportazione del ganglio aorticorenale (Fontaine), quella del plesso ileocolico (Pieri), la resezione del nervo presacrale (Cotte) e altri.

Blocco del ganglio ipogastrico

L'infiltrazione del ganglio ipogastrico per l'azione sulla tonicità del collo uterino e dei muscoli del perineo ha delle interessanti indicazioni in ostetricia poiché i dolori di origine uterina vengono attenuati per il blocco delle vie del dolore che passano per il plesso.

Via perineale (fig. 104). – Con l'ammalata in posizione ginecologica si introduce un ago di 12 cm nel perineo sul margine esterno del grande labbro, 2 cm anteriormente alla commessura posteriore. L'indice dell'altra mano posto in vagina guida l'ago contro la parete della vagina in profondità fino al cul di sacco laterale ove viene iniettato l'anestetico (20 ml).

Via vaginale. – Attraverso uno speculo vaginale si introduce un lungo ago sulla linea laterale del fornice parallelamente al bordo laterale dell'utero; appena superata la parete vaginale si inietta l'anestetico.

INTERVENTI SUL SIMPATICO PERIFERICO DEGLI ARTI

Anche se la chirurgia del s.n.v. si è inaugurata con la simpaticectomia periarteriosa praticata per primo da Jaboulay, le indicazioni a questa e ad altri interventi minori sul simpatico periferico degli arti hanno ormai solo interesse storico. Simpaticectomia periarteriosa, arteriectomia, neuroendoarteriectomia intramurale (Bazy e Reboul), neurolisi e neurofrassi dei nervi misti delle estremità (Silbert, White e Smithwick) a intento di simpaticectomia periferica, non hanno più indicazione.

Bibliografia

Bairati A., *Trattato di anatomia umana*, III, 1979, Minerva Medica, Torino, pp. 253-335.

Mac Carty C. S., Piepgras D. G., Nauss L. A., *Sympathetic Denervation of the Extremities for Peripheral Vascular Disease*, in Juergens J. L., Spittell J. A., Fairbairn J. F. eds., *Peripheral Vascular Diseases*, 1980, Saunders, Philadelphia, pp. 903-919.

Tardito E., *Valutazione della situazione fisiopatologica*, in Malan E. ed., *Chirurgia vascolare*, 1, 1980, UTET, Torino, pp. 109-165.

Tardito E., Bairati A., *Chirurgia del simpatico*, in Malan E. ed., *Chirurgia vascolare*, 1, 1980, UTET, Torino, pp. 945-1024.

EMILIO TARDITO

NEUTRALIZZAZIONE, REAZIONI DI

F. *réactions de neutralisation.* - I. *neutralizing reactions.* - T. *Neutralisationsreaktione.* - S. *reacciones de neutralización.*

SOMMARIO

La reazione di neutralizzazione è quella nella quale un anticorpo, combinandosi con antigeni quali tossine, virus, enzimi od ormoni, provoca la perdita dell'attività biologica dell'antigene. Si tratta di una reazione che presenta un notevole interesse, non solo per il batteriologo o per l'immunologo, ma anche per il clinico, poiché essa è alla base dei meccanismi di difesa che sono in gioco in diverse malattie e perché rivela direttamente uno stato di resistenza.

Neutralizzazione delle tossine

I batteri causano lesioni o portano a morte i loro ospiti con meccanismi complessi ai quali, alle volte, partecipano sostanze tossiche: le *tossine* che, liberate nel torrente circolatorio, agiscono a distanza. Le proteine termolabili e, quasi sempre, cronolabili, liberate durante la crescita dalla maggioranza dei batteri grampositivi e da qualche specie gramnegativa, sono definite *esotossine*, mentre i lipopolisaccaridi della parete cellulare dei batteri gramnegativi, rilasciati solo con la lisi cellulare, sono definiti *endotossine*. Sia le eso- che le endotossine sono caratterizzate da svariate attività biologiche, da diverso potere tossico e sono antigeni per l'organismo ospite. Alcuni anticorpi antitossici si legano con il sito attivo della molecola, quello responsabile del potere tossico, e proteggono l'organismo dalla morte o dalla lesione. Questi anticorpi sono i protagonisti delle r. di n. La maggior parte degli studi sulle reazioni tossine-antitossine, che sono stati condotti mescolando *in vitro* la tossina con il siero antitossico e saggiando *in vivo* la tossicità della miscela, riguardano le tossine difterica, tetanica, del botulismo e della gangrena gassosa.

Nella trattazione che segue si illustreranno i principi generali alla base della determinazione dell'attività dei sieri antitossici, cioè del loro potere neutralizzante, prendendo ad esempio il sistema *tossina difterica - siero antidifterico.*

Come è noto, la tossina difterica può esplicare nell'animale da laboratorio un'azione generale, che culmina con la morte, o un'azione locale, di intensità variabile dall'eritema alla necrosi, a seconda della via di inoculazione e della quantità di tossina inoculata. La morte dell'animale o la reazione locale rappresentano, pertanto, le reazioni limite dell'azione biologica della tossina difterica.

Digitized by Google

L'attività biologica della tossina può essere definita da valori diretti o da valori indiretti.

Valori diretti sono la dose minima letale (DML) e la dose minima reattiva (DMR). La DML è la quantità di tossina che, inoculata sottocute alla cavia di 250 g, nel volume di 4 ml, la uccide intorno alla 96ª h dopo l'inoculazione. La DMR è la quantità di tossina che, inoculata per via intradermica alla cavia o al coniglio, nel volume di 0,2 ml, provoca una piccola reazione eritematosa nel punto di inoculazione intorno alla 48ª h.

Per motivi di precisione nell'elaborazione statistica dei risultati, nella pratica è preferibile determinare, in luogo della DML, la DL_{50}, cioè la quantità di tossina che, inoculata come sopra indicato a un certo numero di cavie, ne uccide il 50% intorno alla 96ª h.

I valori indiretti sono quelli che si determinano mediante l'uso di un siero standard di riferimento.

Il primo Standard Internazionale di antitossina difterica, stabilito nel 1934 e tuttora in uso, è un siero equino iperimmune allo stato secco. 1 U.I. è contenuta in 0,0628 mg. Tale siero è distribuito gratuitamente a tutti i laboratori nazionali di controllo dallo Statens Serum Institut di Copenhagen, in confezioni contenenti 10 ml di siero essiccato in soluzione di glicerina al 66% (v/v). L'attività dichiarata è di 10 U.I./ml.

I valori indiretti della tossina difterica sono: L0, L+, Lr.

L è l'iniziale della parola latina *limen* ('soglia') e il significato dei simboli riportati è, rispettivamente: limite zero, o soglia della reazione negativa; limite letale, o soglia della reazione letale; limite reattivo, o soglia della reazione dermica.

La L0 è la più grande quantità di tossina che, mescolata *in vitro* con 1 U.I. di antisiero e inoculata, dopo un congruo periodo di contatto, nell'animale, non provoca alcuna reazione. La L+ e la Lr sono le più piccole quantità di tossina che, mescolate *in vitro* con 1 U.I. di antisiero e inoculate negli animali, provocano, rispettivamente, la morte intorno alla 96ª h o una piccola reazione eritematosa intorno alla 48ª h.

Questo modo indiretto di misurare l'attività di una tossina data sin dai tempi di Ehrlich ed è derivato dalla necessità, agli inizi della diffusione della sieroterapia antidifterica, di valutare l'efficacia comparativa dei diversi antisieri prodotti. Ehrlich introdusse allo scopo il concetto di Unità antitossica, da lui definita come la quantità di siero antidifterico necessaria a neutralizzare 100 DML della preparazione di tossina da lui utilizzata. Ma poiché le esotossine sono cronolabili e subiscono nel tempo una spontanea trasformazione in tossoide, biologicamente inattivo ma ugualmente capace di combinarsi con l'antisiero, l'Unità antitossica come sopra definita sarebbe diversa non solo da preparazione a preparazione di tossina, ma anche per una stessa preparazione saggiata in tempi diversi. Al contrario, le proprietà del siero sono più stabili, ed è quindi preferibile usare l'antisiero come unità di riferimento. Ciò risulterà più chiaro dall'esemplificazione che segue.

La determinazione dell'attività di un antisiero sconosciuto richiede due esperimenti successivi. Nel primo esperimento si prepara una serie di miscele contenenti, per ogni animale da inoculare, 1 U.I. di antisiero e quantità scalari di tossina. Dopo 1 h di contatto a temperatura ambiente, al riparo dalla luce, ogni miscela è inoculata a un gruppo di animali. Si osserverà una gradualità di effetti, da nessuna reazione sino alla morte (o alla reazione dermica) e si determineranno così la L0 e la L+ (o la Lr) della tossina, come sopra definite. Poiché la determinazione delle dosi L0 risulta meno precisa di quella delle dosi L+ o Lr, sono queste ultime ad essere utilizzate di preferenza.

Nel secondo esperimento si prepara una serie di miscele contenenti, per ogni animale da inoculare, una dose L+ (o Lr) di tossina (cosiddetta *dose test*) e quantità scalari dell'antisiero sconosciuto. La miscela che, dopo contatto e inoculazione negli animali, provoca la reazione limite (morte o reazione dermica) contiene 1 U.I. di attività antitossica. Conoscendo il volume di siero presente nella miscela, si calcola il numero di U.I. contenute in 1 ml del siero in esame.

Soltamente, nella titolazione dei sieri antidifterici si usano miscele contenenti, per ogni animale, 1 U.I. o 1/100 di U.I. e, rispettivamente, 1 dose L+ o 1/100 della dose Lr, ciò che si esprime dicendo che la titolazione viene eseguita a livello di 1 U.I. o di 1/100 di U.I. (L+; Lr/100). Perché una titolazione effettuata a livello inferiore a 1 U.I. possa dare risultati equivalenti a quelli ottenuti con 1 U.I., deve essere valida la legge delle proporzioni multiple, cioè, ad es., 1/100 di U.I. deve combinarsi esattamente con 1/100 di L0, L+ o Lr.

L'ambito di validità della legge delle proporzioni multiple va verificato sperimentalmente per ogni sistema tossina-antitossina e per ogni reazione limite. In questo ambito qualsiasi sottomultiplo dell'U.I. (1/2, 1/5, 1/10, 1/20, 1/50, etc.) può essere utilizzato, ed è ovvio l'interesse a usare la quantità più piccola di siero standard compatibile con una titolazione valida. Così si spiegano i diversi livelli di determinazione che la F.U. prescrive per la titolazione biologica dei diversi sieri antitossici (L+/10 per i sieri antitetanico e antibotulinico; L+ per il siero antidifterico e per quelli antigangrenosi contro le tossine di *Clostridium oedematiens, Cl. welchii, Cl. septicum*; Lr/100 per il siero antidifterico mediante il limite della reazione dermica); si spiega anche la differenza tra le dosi L0, L+, etc. e le *dosi test* di tossina, che corrispondono alle dosi L0, L+, etc. solamente quando le determinazioni sono eseguite a livello di 1 U.I.

Sulla r. di n. sono basati alcuni test cutanei diagnostici che, seppure oggi meno usati nella pratica medica rispetto al passato, conservano tuttora la loro validità.

Il *test* o *reazione di Schick*, ad es., evidenzia la presenza o meno di anticorpi neutralizzanti la tossina difterica. Si esegue inoculando per via intradermica una dose stabilita di tossina difterica («tossina difterica per test di Schick»); la comparsa, dopo 24-48 h, di una reazione eritematosa, seguita da necrosi e desquamazione, nel punto di inoculazione, denota assenza di anticorpi neutralizzanti e quindi uno stato di suscettibilità alla difterite, mentre l'assenza di reazione indica uno stato di immunità. Per i dettagli, si rinvia alla voce DIFTERITE. Analogo significato ha il *test di Dick*, per la scarlattina (v.). Il *fenomeno di estinzione di Charlton-Schultz* è, viceversa, una prova diagnostica complementare, di valore non assoluto, nella scarlattina. Se dopo l'iniezione intradermica, nella zona eritematosa, di 0,2-0,5 ml di siero di convalescente, che contiene anticorpi contro la tossina eritrogenica prodotta dagli streptococchi, agenti etiologici della scarlattina, l'arrossamento cutaneo scompare, entro poche ore, attorno al sito di inoculazione, il paziente è quasi certamente affetto da scarlattina. La negatività del test, tuttavia, non esclude la malattia.

Un test che misura *in vitro* il potere di combinazione di una tossina con l'anticorpo antitossico è quello della *flocculazione*, per la cui trattazione si rinvia alla voce FLOCCULAZIONE. In questa sede ci si limita a sottolineare che, mentre il test di neutralizzazione *in vivo* dà una misura dell'attività biologica di una tossina, il test di flocculazione *in vitro* è una misura del potere antigene della preparazione utilizzata, dato che anche il tossoide partecipa alla reazione di flocculazione.

La Lf (limite di flocculazione) ha lo stesso significato dei valori indiretti su descritti e si determina con un siero standard di riferimento per il test di flocculazione.

Digitized by Google

Neutralizzazione dei virus

Nel corso di un'infezione virale compaiono nel siero anticorpi capaci di reagire con le strutture superficiali del virus responsabile e di neutralizzarne il potere infettante. Questi anticorpi rappresentano uno dei principali meccanismi con cui l'organismo si difende dai virus e sono di grande interesse per gli immunologi e i virologi.

Da un punto di vista pratico, la r. di n. virale, che si manifesta con la diminuzione del titolo infettante del virus, permette la ricerca e la titolazione di anticorpi antivirali nel siero del paziente e l'identificazione o la classificazione di virus isolati da materiale patologico.

L'inattivazione virale da parte di anticorpi neutralizzanti è stata studiata estesamente sia con i virus parassiti dei batteri, i batteriofagi, sia con i virus parassiti delle cellule animali.

Quando i batteriofagi sono seminati su uno strato di agar nutriente insieme a una sospensione di batteri sensibili, dopo un periodo di incubazione sulla superficie dell'agar compaiono aree di lisi (placche) dovute alla morte dei batteri infettati. Il numero delle aree di lisi è direttamente proporzionale al numero dei batteriofagi introdotti nella sospensione batterica. Il trattamento preventivo con anticorpi neutralizzanti specifici diminuisce il numero delle aree di lisi.

Con i virus delle cellule animali, i sistemi di rivelazione dell'inattivazione virale sono molteplici, in relazione con i differenti sistemi cellulari che consentono la moltiplicazione dei diversi virus (colture cellulari in monostrato, cavità allantoidea o membrana corion-allantoidea di uova embrionate, etc.).

Come esempio di applicazione a scopo diagnostico, riportiamo la neutralizzazione del virus della poliomielite, di cui si conoscono i tipi 1, 2 e 3. Un virus poliomielitico, isolato dal muco faringeo o dalle feci, viene mescolato, rispettivamente, con gli antisieri standard monovalenti, che riconoscono i tipi 1, 2 e 3. Dopo incubazione di un paio d'ore a 37 °C, le tre miscele sono seminate su monostrati cellulari (ad es., cellule HeLa o cellule di rene di scimmia in coltura primaria: v. COLTURE DI TESSUTI) e le colture vengono incubate a 37 °C per alcuni giorni. Già dopo 24 h è possibile stabilire il tipo di virus poliomielitico in causa: basta osservare quale dei tre antisieri protegge la coltura dall'effetto citopatico virale.

Se, al contrario, è necessario individuare l'agente virale responsabile di una malattia, si preleva il siero del paziente, lo si pone in incubazione con sospensioni di virus noti e, successivamente, si seminano le miscele ottenute su monostrati cellulari o su altro idoneo substrato. Il virus infettante sarà quello il cui potere citopatico viene inibito dal siero del paziente in esame.

Non meno importanti sono gli aspetti teorico-scientifici della r. di n. virale, alla cui conoscenza hanno contribuito in maniera fondamentale gli studi quantitativi sulla cinetica della reazione anticorpi neutralizzanti-virus batterici.

I risultati di questi studi hanno mostrato che una molecola di anticorpo è sufficiente a inattivare una particella virale e che l'inattivazione fagica è un processo irreversibile e segue la cosiddetta «legge della percentuale» (v. BATTERIOFAGO, II, 1972).

Sia i batteriofagi che i virus animali possiedono una molteplicità di componenti antigenici e inducono quindi anticorpi di diversa specificità; solamente gli anticorpi diretti contro le strutture virali implicate nei processi di adsorbimento e infezione cellulare sono inattivanti; nel caso dei fagi di *Escherichia coli* della serie T, ad es., solo gli anticorpi diretti verso la coda inattivano l'infettività virale.

Anche la r. di n. dei virus animali presenta aspetti caratteristici, che saranno illustrati in dettaglio nella voce VIROLOGIA (v.). In molti casi la reazione, inizialmente reversibile (ad es., per diluizione), diventa stabile con il passare del tempo. Il passaggio allo stato di legame stabile, irreversibile, è notevolmente influenzato dalla temperatura (a 37 °C è molto più rapido che a 0 °C). Inoltre, virus non interamente ricoperti da anticorpi neutralizzanti e che si rivelano non infettanti, sono tuttavia ancora capaci di adsorbirsi alle cellule sensibili. Infine, una medesima miscela virus-anticorpo può rivelare gradi diversi di infettività residua su sistemi diversi di cellule ospiti.

Neutralizzazione degli enzimi

L'attività degli enzimi, così come quella delle tossine, è determinata da un sito attivo capace di legarsi a un substrato. Gli anticorpi diretti contro un enzima possono bloccarne l'attività o meno a condizione che essi reagiscano con il sito attivo piuttosto che con altri determinanti antigenici.

In realtà, la neutralizzazione dell'attività enzimatica da parte di un anticorpo è un fenomeno più complesso di quel che non possa sembrare. Infatti gli anticorpi antienzimi possono esplicare un effetto neutralizzante totale o solo parziale. Schematizzando, si possono distinguere tre modi di interazione tra anticorpo ed enzima. Nel primo caso, l'anticorpo si lega al sito attivo dell'enzima e impedisce il contatto tra enzima e substrato. La neutralizzazione dell'attività enzimatica è totale. Nel secondo caso, l'anticorpo lega un determinante antigenico vicino al sito attivo. La neutralizzazione dell'enzima, dovuta a impedimento sterico del sito attivo, può essere totale o parziale ed è influenzata dalle masse molecolari dell'enzima e del substrato, dalle modalità di interazione tra enzima e substrato e dalle proporzioni reciproche tra enzima, substrato e anticorpo. Nel terzo caso, l'anticorpo reagisce con un determinante distante dal sito attivo dell'enzima. La neutralizzazione, totale o parziale, dell'enzima avviene solamente se questo legame modifica la struttura spaziale della proteina enzimatica e provoca un'inibizione allosterica del sito deputato all'attività enzimatica.

Si conoscono anche condizioni nelle quali gli anticorpi aumentano l'attività biologica dell'enzima invece di neutralizzarla. Un esempio è quello della β-galattosidasi difettiva, estratta da particolari ceppi di *E. coli*, la cui attività viene potenziata dopo la reazione con anticorpi diretti contro l'enzima normale.

Neutralizzazione degli ormoni

Gli ormoni sono una categoria, piuttosto eterogenea, di sostanze che esplicano la loro attività biologica legandosi a un recettore specifico portato dalle cellule bersaglio. Gli anticorpi diretti contro un ormone ne neutralizzano l'attività sia impedendone, per ragioni steriche, l'interazione con il recettore specifico, sia provocandone la rapida eliminazione dal torrente circolatorio.

Esempi di neutralizzazione ormonale da parte di anticorpi si hanno nel diabete mellito (v.). Alcune forme di diabete insulinodipendente sono caratterizzate da una patogenesi autoimmunitaria. In alcuni di questi casi, i pazienti, spesso giovani, presentano nel siero autoanticorpi anti-insulina e manifestano le conseguenze della carenza dell'ormone pancreatico, pur essendo perfettamente in grado di produrlo.

Un altro caso di neutralizzazione dell'insulina da parte di anticorpi è quello constatabile nei pazienti diabetici da lunga data. La continua somministrazione di insulina bovina o suina stimola la produzione di anticorpi contro l'ormone eterologo. In queste condizioni, il medico curante è costretto a prescrivere al paziente dosi sempre maggiori di insulina oppure a impiegare le insuline dette *monocomponenti* per l'assenza di proinsulina, peptide C e altri contaminanti che sono responsabili per una quota notevole della capacità immunogena delle insuline comuni (v. INSULINA).

Digitized by Google

Bibliografia
Clerici E., Villa M. L., *Immunologia generale*, 1978, UTET, Torino.
Davis B. D., Dulbecco R., Eisen H. N., Ginsberg H. S., Wood W. B. jr., *Microbiology*, 1974, Harper & Row, New York.
Humphrey J. H., White R. G., *Immunology for Student of Medicine*, 1965, Blackwell, Oxford.
Jawetz E., Melnick J. L., Adelberg E. A., *Medical Microbiology*, 1970, Blackwell, Oxford.
Kabat E. A., Mayer M. M., *Experimental Immunochemistry*, 1961, Thomas, Springfield.

GIANNI GAROTTA

NEUTROFILIA

F. *neutrophilie*. - I. *neutrophilia*. - T. *Neutrophilie*. - S. *neutrofilia*.

Con il termine *neutrofilia* si indica usualmente l'aumento oltre la norma del numero dei granulociti neutrofili nel sangue circolante, in rapporto con cause diverse, quali stati infettivi, intossicazioni, neoplasie, etc.

L'aumento del numero dei neutrofili rappresenta, d'altra parte, la causa più frequente di leucocitosi, tanto che, sia pure impropriamente, i due termini vengono utilizzati quali sinonimi.

Per una più ampia trattazione dell'argomento si rimanda alla voce LEUCOCITOSI E LEUCOPENIA (VIII, 1643).

RED.

NEUTRONI

F. *neutrons*. - I. *neutrons*. - T. *Neutronen*. - S. *neutrones*.

SOMMARIO

Generalità e proprietà fisiche

I neutroni, assieme ai protoni, sono i componenti fondamentali dei nuclei di tutti gli elementi. Il peso atomico o numero di massa di un elemento, o meglio, di un isotopo, è dato dalla somma del numero di protoni e di n. che compongono il suo nucleo.

Il n. non ha carica elettrica e ha una massa a riposo (v. MESONI) di 939,57 MeV (pari a ca. $1,67 \times 10^{-27}$ kg). Esso, quando è libero, cioè quando non è legato all'interno del nucleo, non è stabile: si disintegra in un protone più un elettrone più un antineutrino e ha una vita media di ca. 15,5 min.

I n. liberi si producono strappandoli dai nuclei, cioè facendo interagire violentemente altre particelle con i nuclei.

Attualmente si ritiene che il protone e il n., che hanno all'incirca la stessa massa, siano due stati differenti di una stessa particella (il nucleone).

Tuttavia, mentre i n. si trasformano spontaneamente in protoni, come si è detto, l'inverso, cioè la trasformazione spontanea di protoni liberi in n., non sembra che avvenga altrettanto facilmente. A tutt'oggi, anzi, si ritiene che il protone sia una particella assolutamente stabile anche se sono in corso esperimenti delicatissimi per vedere se qualche protone decade ogni tanto: se così fosse si potrebbe fare un enorme passo in avanti in fisica teorica.

Il n. è una particella che ha enorme importanza nella fisica nucleare. Dato che non ha carica elettrica e quindi non è influenzato dalla carica dei nuclei o da quella degli elettroni che circondano i nuclei, il n. può facilmente interagire direttamente con i nuclei. Può semplicemente urtarli e trasferire loro parte della sua energia; oppure può penetrare nel loro interno e spezzarli generando così grandissime quantità di energia (bombe atomiche, reattori nucleari) e producendo la maggior parte delle sostanze radioattive artificiali. Dato che le interazioni dirette con i nuclei sono molto meno frequenti di quelle con le cariche elettriche (il raggio di azione «nucleare» di un nucleo è enormemente inferiore al raggio d'azione di una carica elettrica) i n., contrariamente alle particelle cariche, possono penetrare spessori notevoli di materia senza essere assorbiti o deviati dalla loro traiettoria.

Come vedremo meglio nel seguito, i n. vengono vantaggiosamente usati anche in medicina.

Cenni storici

Come in molti altri casi nel cammino della scienza, la scoperta del n. è preceduta da una serie di false interpretazioni. Nel 1930, a Charlottesburg, W. Bothe e H. Becker, bombardando con delle particelle α, emesse da una sorgente radioattiva, alcuni elementi leggeri (litio, berillio, boro), osservarono il prodursi di una radiazione secondaria molto penetrante che essi pensarono di poter identificare come γ di energia elevata. Ca. 2 anni dopo i coniugi I. Curie e F. Joliot a Parigi ripresero a studiare questa radiazione un po' strana e si accorsero che essa era capace di strappare fuori i protoni, o nuclei dell'atomo di idrogeno, da sostanze contenenti idrogeno, come acqua e paraffina. Anche i coniugi Joliot, però, non riuscirono a dare a queste radiazioni penetranti un'identità più convincente di quella di radiazioni γ ad alta energia. Questa interpretazione dava luogo a notevoli difficoltà teoriche perché era difficile spiegare come delle particelle leggere come le radiazioni γ potessero trasferire tanta energia a delle particelle pesanti e cariche come i protoni da riuscire a strapparle dalle molecole.

Quando, poco dopo, J. Chadwick a Cambridge scoprì che queste radiazioni erano capaci di liberare dei nuclei assai più pesanti dell'idrogeno, come litio, berillio e azoto, allora l'ipotesi che fossero semplicemente radiazioni γ non poté più reggere. Tutti questi fenomeni si spiegavano, invece, facilmente se si supponeva che queste particelle fossero dei corpuscoli elettricamente neutri come i gamma, ma dotati di una massa prossima a quella del protone, cosa che non hanno i gamma. I risultati degli esperimenti e questa interpretazione di Chadwick furono pubblicati da «Nature» nel febbraio 1932 ed è a quella data che si usa far risalire la scoperta dei n. La scoperta di queste particelle, o meglio l'ammissione dell'esistenza in natura di particelle con quelle caratteristiche, dette l'avvio a progressi notevoli in fisica, sia nel campo teorico che in quello sperimentale.

Nel campo teorico, essa suggerì il nuovo modello di nucleo atomico che è, salvo piccole variazioni, quello accettato ancora oggi. Già si sapeva che i nuclei degli atomi dovevano essere composti di particelle più piccole e si pensava che consistessero di aggregati di protoni ed elettroni, i soli corpuscoli elementari allora noti, in numero tale da dar luogo a un insieme dotato del giusto valore di carica e di massa. Tuttavia questo modello diventava sempre più improbabile mano a mano che si applicavano a esso le leggi della meccanica quantistica (v.), dato che era teoricamente molto difficile che tanti elettroni potessero stare insieme in un volume così piccolo come quello di un nucleo. Con la scoperta dei n. divenne plausibile l'ipotesi che nel nucleo non ci fossero elettroni, ma che esso fosse costituito solo da protoni e n., come fu poi ampiamente dimostrato.

Dal punto di vista sperimentale, la scoperta dei n. dette l'avvio alla fisica nucleare e relative applicazioni. Ci si rese rapidamente conto che queste particelle erano capaci di interagire con i nuclei di tutte le sostanze molto più facilmente di quanto non lo fossero le particelle con carica elettrica, appunto perché, essendo neutre, non risentivano della carica del nucleo. I Joliot Curie avevano scoperto nel 1934 che si potevano produrre dei nuovi corpi radioattivi non esistenti in natura bombardando certi elementi con particelle cariche. Fermi e coll., nello stesso anno,

Digitized by Google

dimostrarono che se ne poteva produrre ancora di più, e praticamente da ogni elemento, se si usavano i n. come particelle bombardanti; ancora meglio se si usavano n. lenti. Da questa scoperta ebbe origine la fissione nucleare e da qui i reattori nucleari, la bomba atomica e la produzione degli isotopi radioattivi artificiali.

Produzione dei neutroni

I n., come si è visto, si ritrovano nei nuclei atomici di tutti gli elementi. Essi sono legati nel nucleo da forze coesive, dette forze nucleari: per poterli liberare bisogna trasmettere al nucleo un'energia pari o superiore a quella che li tiene legati, bombardandolo con delle particelle di energia opportuna. Qualsiasi particella può interagire con i nuclei e strappar via i n. purché abbia l'energia necessaria. Le prime sorgenti di n. erano costituite da una sostanza radioattiva naturale come radio, radon o altra finemente mescolata con un'altra sostanza generalmente leggera come berillio o litio, nella quale i n. non erano legati molto saldamente: le particelle α o γ, prodotte dalla sostanza radioattiva, che urtavano i nuclei dell'altra sostanza ne strappavano un n. Questi tipi di sorgenti si producono ancora oggi e vengono usate per numerose applicazioni ed esperimenti: il loro vantaggio sta nel basso costo e nelle dimensioni limitate. La quantità di n. che possono produrre è, però, assai limitata e si attenua nel tempo secondo il periodo di dimezzamento della sorgente radioattiva che contengono.

Il numero di n. che si producono nell'interazione di una particella con un nucleo e l'energia con cui questi n. vengono espulsi dal nucleo dipendono dall'energia della particella incidente. Con gli acceleratori di particelle (v.) si possono produrre particelle con energie molto alte, e quindi, facendole urtare contro opportuni bersagli, si ottengono delle sorgenti molto intense di n. ad alta energia.

Tuttavia, le sorgenti di n. più intense sono i reattori nucleari e le bombe atomiche. In essi i n. sono prodotti dalla «fissione» di nuclei di materiale opportuno (ad es., uranio) che si propaga fra i vari nuclei in una reazione a catena. Se un n. di energia opportuna urta un nucleo di un materiale in cui i legami fra i nucleoni non sono troppo saldi (ad es., uranio-235), questo nucleo si spezza (in gergo si dice che *si fissiona*) in due parti e si liberano contemporaneamente 2 o 3 nuovi n. Questi, a loro volta, fissionano altri 2 o 3 nuclei producendo altri n. che fissionano altri nuclei, e la reazione si propaga a catena a tutti i nuclei del materiale provocando un'esplosione (bomba atomica) se non viene opportunamente controllata, come avviene, invece, in un reattore nucleare. Una bomba atomica di una decina di chilotoni produce qualcosa come 10^{30} n. in un milionesimo di secondo. Un reattore nucleare di piccola potenza produce in media 10^{15} n. al secondo per periodi di qualche anno; fino a che il «combustibile» (ad es., l'uranio) non si è consumato.

Alcuni isotopi transuranici prodotti artificialmente, come il californio-252, si fissionano spontaneamente e, pur senza dar luogo a reazioni a catena, possono essere usati come sorgenti di n. di intensità notevoli che si presentano di dimensioni ridottissime. Tuttavia, fino ad oggi, si sono riusciti a produrre solo pochi grammi di questi elementi.

Nella tab. I indichiamo alcune delle sorgenti di n. più comunemente utilizzate in medicina.

Classificazione dei neutroni e loro interazioni con la materia

I n. sono prodotti con energie cinetiche diverse: da frazioni di MeV in alcune sorgenti con radioisotopi a parecchie migliaia di MeV nei grandi acceleratori. Come vedremo meglio in seguito, un n. libero può venire assorbito da un nucleo o può semplicemente urtarlo cedendogli parte della sua energia. In seguito a numerosi urti il n. in moto perde la sua energia (in gergo si dice che viene rallentato o moderato), fino a fermarsi quasi del tutto prima di decadere. In effetti, non si ferma mai del tutto, ma assume un'energia pari all'energia termica del materiale in cui si trova, che dipende dalla temperatura del materiale: si dice, allora, che il n. è stato «termalizzato». Si possono quindi avere n. liberi con energie da quasi

TAB. I. SORGENTI PIU COMUNI DI NEUTRONI UTILIZZABILI IN MEDICINA

Tipo	Reazione di produzione dei neutroni	Flusso medio dei neutroni	Energia media dei neutroni	Tempo di dimezzamento e altre caratteristiche
Sorgenti con radioisotopi naturali o artificiali	Particelle α del ^{226}Ra su Be	$1{,}4 \times 10^{7}$ nsec^{-1} per Ci di Ra	3,5 MeV	1620 anni
	Particelle α del ^{210}Po su Be	$2{,}8 \times 10^{6}$ nsec^{-1} per Ci di Po	4,2 MeV	138 giorni
	Particelle α del ^{239}Pu su Be	$1{,}5 \times 10^{6}$ nsec^{-1} per Ci di Pu	4 MeV	$2{,}4 \times 10^{4}$ anni
	Particelle α del ^{210}Po su Li	$1{,}2 \times 10^{5}$ nsec^{-1} per Ci di Po	0,5 MeV	138 giorni
	Particelle γ del ^{24}Na su Be	$1{,}9 \times 10^{6}$ nsec^{-1} per Ci di Na	0,8 MeV	15 ore
	Particelle γ del ^{124}Sb su Be	$2{,}8 \times 10^{6}$ nsec^{-1} per Ci di Sb	0,024 MeV	60 giorni
Fissione spontanea	Fissione del ^{252}Cf	$2{,}3 \times 10^{12}$ nsec^{-1} per grammo di Cf	2,3 MeV	2,6 anni - sorgenti di piccole dimensioni
Acceleratori	Deuteroni da 250 keV su tritio	Sono stati ottenuti flussi fino a ca. 5×10^{12} nsec^{-1} in acceleratori commerciali per terapia	17 MeV	Dimensioni limitate
	Deuteroni da 16 MeV su Be		$\sim$ 8 MeV	Dimensioni limitate
	Protoni da 30 MeV su Be		$\sim$20 MeV	Grandi dimensioni
Reattori nucleari	Fissione di uranio	Nel centro del reattore si ottengono flussi compresi fra 10^{10} e 10^{15} nsec^{-1} a seconda della potenza del reattore	$\sim$ 2MeV	Molto ingombranti

Digitized by Google

TAB. II. CLASSIFICAZIONE DEI NEUTRONI

Categoria	Energia cinetica media	Velocità (cm · sec^{-1})	Lunghezza d'onda corrispondente (cm)
Neutroni freddi	0,001 eV	$4{,}4 \times 10^{4}$	9×10^{-8}
Neutroni termici	0,025 eV	$2{,}2 \times 10^{5}$	$1{,}8 \times 10^{-8}$
Neutroni lenti	11 eV	$1{,}4 \times 10^{6}$	$2{,}8 \times 10^{-9}$
Neutroni di risonanza	100 eV	$1{,}4 \times 10^{7}$	$2{,}8 \times 10^{-10}$
Neutroni intermedi	10 keV	$1{,}4 \times 10^{8}$	$2{,}8 \times 10^{-11}$
Neutroni veloci	1 MeV	$1{,}4 \times 10^{9}$	$2{,}8 \times 10^{-12}$
Neutroni ad alta energia	100 MeV	$1{,}3 \times 10^{10}$	$2{,}8 \times 10^{-13}$
Neutroni relativistici	10 GeV	$2{,}99 \times 10^{10}$	$1{,}1 \times 10^{-14}$

zero a migliaia di MeV. Si usa classificare i n. a seconda della loro energia cinetica o, il che è lo stesso, a seconda della loro velocità: nella tab. II riportiamo questa classificazione.

L'energia cinetica posseduta da un n. condiziona il suo comportamento riguardo al tipo e al numero di interazioni che può subire con i nuclei della materia che si trova ad attraversare.

La probabilità che una particella in genere, e quindi anche un n., interagisca in un certo modo con un'altra particella o con un nucleo è espressa da una grandezza a cui si dà il nome di «sezione d'urto» per quella interazione. Considerazioni, che non è il caso di riportare qui, sulle interazioni delle particelle permettono di dare alla sezione d'urto le dimensioni di una superficie; la sua unità di misura in fisica nucleare è il «barn» (b; $1b = 10^{-24}$ cm^2).

I n., non avendo carica elettrica, non sono soggetti alle interazioni elettromagnetiche. Essi sono, però, soggetti alle interazioni nucleari (oltreché a quelle gravitazionali e a quelle deboli i cui effetti possono essere trascurati in questa sede). In altre parole, essi interagiscono soltanto con i nuclei della materia che attraversano. Le interazioni dei n. con i nuclei si classificano in due tipi principali: reazioni di cattura nucleare e reazioni di diffusione. Nel primo caso il n. viene assorbito dal nucleo e si forma un nucleo «composto», il quale, generalmente, non è stabile ma decade emettendo altre particelle, o si spezza in due o più parti (fissione nucleare e spallazione nucleare). Questo primo decadimento del nucleo composto avviene quasi contemporaneamente all'assorbimento del n.; dopodiché il nucleo (o i nuclei) che rimane, che è assai spesso ancora eccitato e quindi radioattivo, decade con la sua vita media caratteristica (radioattività artificiale). Si usa indicare queste reazioni con dei simboli del tipo A (n, k)B dove A è il simbolo dell'isotopo che reagendo con il n. (n) produce le particelle k e l'isotopo residuo B. A titolo di esempio riportiamo il simbolo della reazione di un n. con il carbonio-12 che produce 2 n. e l'isotopo residuo carbonio-11:

$$^{12}_{6}C\ (n,\ 2n)\ ^{11}_{6}C$$

Nelle reazioni di diffusione i n. urtano semplicemente i nuclei comunicando loro parte della loro energia cinetica che, o viene parzialmente assorbita all'interno del nucleo rendendolo instabile (urto anelastico), o semplicemente mette il nucleo in movimento (urto elastico o diffusione elastica o *scattering* elastico) in un processo molto simile a quello di due bilie che si scontrano. Negli urti elastici con nuclei leggeri i n. cedono una parte cospicua della loro energia: in una collisione frontale con un protone il n. cede praticamente tutta la sua energia al protone. All'aumentare della massa del nucleo diminuisce la quantità di energia che il n. gli può cedere per urto. Per questo i materiali usati per rallentare i n. sono costituiti da sostanze come acqua, paraffina, grafite o altre che contengano molto idrogeno o, quantomeno, nuclei leggeri.

In generale, i n. lenti o termici sono assorbiti più facilmente dai nuclei di quanto non lo siano i n. ad alta energia: le sezioni d'urto di assorbimento dei vari materiali diminuiscono generalmente all'aumentare dell'energia dei n., salvo presentare dei «picchi di risonanza». Per questo i n. veloci penetrano attraverso spessori notevoli e per questo conviene rallentare prima i n. se si vuol farli assorbire da un materiale per produrre, ad es., degli isotopi radioattivi. Tuttavia certi tipi di reazioni violente interessanti la fisica nucleare o capaci di produrre certi radioisotopi avvengono soltanto se l'energia dei n. è superiore a certi valori detti *soglie di reazione*.

L'esistenza dei picchi di risonanza di assorbimento trovati sperimentalmente è giustificata dalla fisica quantistica. La fisica quantistica insegna, infatti, che a ogni particella è associata un'onda, cioè che ogni particella si comporta, nelle interazioni con altre particelle, sia come un corpo materiale dotato di volume e di massa, sia come un'onda la cui frequenza dipende dall'energia della particella. Quando le frequenze delle onde associate a delle particelle che interagiscono stanno fra loro secondo determinati rapporti, si può generare una risonanza che si manifesta con dei valori molto alti delle sezioni d'urto per certe interazioni.

Interazioni dei neutroni con i tessuti ed effetti biologici

I n. non hanno carica elettrica e quindi non ionizzano direttamente gli atomi o le molecole. Essi, tuttavia, ionizzano indirettamente per mezzo dei nuclei, o delle particelle cariche, messi in movimento nelle reazioni di diffusione elastica o anelastica o prodotti nelle reazioni nucleari. I nuclei, anche se leggeri, in movimento producono ionizzazioni specifiche molto elevate e questo fatto è la causa dell'alta efficacia biologica dei n. Più alta è l'energia del n., maggiore è l'energia che può comunicare al nucleo, e quindi maggiore è la ionizzazione totale prodotta dal nucleo. I n. di energia molto bassa (inferiore a un centinaio di keV) tendono a essere assorbiti dai nuclei invece di metterli in movimento per diffusione elastica. Per questo i n. biologicamente più efficaci sono quelli con energie intorno al MeV. Si deve tenere presente che la densità di ionizzazione di una particella carica diminuisce al crescere della sua energia e quindi nuclei di energia molto alta (centinaia di MeV) ionizzano densamente solo dopo che sono stati rallentati, cioè verso la fine della loro traiettoria.

Digitized by Google

Anche l'assorbimento di n. da parte dei nuclei può produrre effetti biologici rilevanti, specialmente se il nucleo, in seguito all'assorbimento del n., si spezza o emette particelle cariche.

I componenti principali del materiale biologico sono l'idrogeno, l'ossigeno, il carbonio, l'azoto e, in assai minor quantità, il calcio e alcuni metalli.

I n. termici e lenti interagiscono con il materiale biologico principalmente attraverso le reazioni $^{1}H\ (n, \gamma)\ ^{2}H$ e $^{14}N\ (n, p)\ ^{14}C$. La prima reazione produce radiazioni γ di 2,2 MeV che, a loro volta, ionizzano attraverso gli elettroni prodotti per effetto Compton. La seconda reazione produce protoni da 600 keV che ionizzano assai densamente lungo un percorso di ca. 0,01 mm nel tessuto.

Per n. di energia superiore a quella degli intermedi, aumenta di importanza la ionizzazione prodotta dalle interazioni elastiche con gli atomi di idrogeno. Per n. di energia compresa fra ca. 0,2 e 20 MeV, in media più dell'80% della ionizzazione prodotta è dovuta ai protoni prodotti nelle interazioni elastiche con l'idrogeno; il restante, alle interazioni elastiche e anelastiche con l'ossigeno, il carbonio e l'azoto. Per energie ancora più alte assumono importanza maggiore le reazioni nucleari oltre che le reazioni anelastiche con questi nuclei.

Dato che i n. non interagiscono con le cariche elettriche ma soltanto con i nuclei, la loro frequenza di interazione, quando attraversano un materiale, è molto più bassa di quella delle particelle cariche. Quando interagiscono, però, l'effetto è più dirompente perché producono delle particelle ad alta ionizzazione specifica. Questa proprietà permette loro di attraversare spessori notevoli di tessuto e viene sfruttata in medicina per depositare dosi in profondità. Nella fig. 1 riportiamo, a titolo di esempio, una curva tipica di deposizione relativa di dose in funzione dello spessore di tessuto per n. da 14 MeV.

I n. hanno delle *efficacie biologiche relative* (EBR) che variano da un minimo di 1 a un massimo di 8.

Rivelazione dei neutroni e dosimetria

Per rivelare i n. si deve ricorrere a uno dei processi di interazione con i nuclei che porti alla formazione di particelle cariche o di nuclei radioattivi.

È abbastanza facile rivelare i n. termici e a bassa energia perché esistono numerosi isotopi che presentano delle sezioni d'urto assai grandi per reazioni nucleari con produzione di particelle altamente ionizzanti e quindi facilmente rivelabili. Il più usato è l'isotopo boro-10 che ha una sezione d'urto di ca. 4000 b per la reazione $^{10}B\ (n, \alpha)\ ^{7}Li$ dove viene prodotta una particella α di ca. 1,8 MeV. Un rivelatore di n. di questo tipo si presenta come un normale tubo contatore di Geiger, che rivela facilmente le particelle α, con le pareti foderate di ^{10}B o riempito di un gas che contiene ^{10}B (ad es., BF_3). Un'altra reazione sfruttata a bassa energia è la $^{3}He\ (n, p)\ ^{3}H$ che produce un protone da 600 keV anche esso facilmente rivelabile in un contatore di Geiger o in un contatore proporzionale.

I n. veloci vengono comunemente rivelati attraverso reazioni di diffusione elastica di idrogeno, che hanno delle sezioni d'urto di qualche decina di barn. Si costruiscono a questu scopo dei contatori proporzionali o di Geiger con le pareti di materiale ricco di idrogeno o riempiti di gas contenente idrogeno (come il metano), oppure si usano degli scintillatori plastici collegati a fotomoltiplicatori. Si misurano i n. veloci anche facendoli prima rallentare in materiali ricchi di idrogeno, quali paraffina o polietilene, e rivelandoli poi quando sono stati termalizzati mediante un rivelatore al ^{10}B.

Un altro metodo per la rivelazione di n., sia termici che veloci che ad alta energia, è il cosiddetto metodo di radioattivazione. Si espone ai n. un materiale i cui nuclei presentino una sezione d'urto abbastanza alta per reazioni di produzione di isotopi radioattivi. Il numero di nuclei radioattivi prodotti durante l'esposizione dipende dal flusso dei n. incidenti e dalla durata dell'esposizione. Misurando, quindi, la radioattività indotta nel materiale, cioè misurando il numero di nuclei radioattivi che si disintegrano, si risale al flusso di n. che ha attraversato il materiale.

Per misure dosimetriche è più utile cercare di determinare la quantità totale di energia deposta dai n. nel tessuto o in materiale equivalente anziché misurare il flusso dei n. A tale scopo si usano delle camere di ionizzazione le cui pareti e il cui gas di riempimento sono costituiti da sostanze di composizione assai simile a quella media del tessuto biologico. La corrente di ionizzazione che si misura nella camera è proporzionale all'energia dissipata nel suo interno. I dosimetri a termoluminescenza di materiale opportuno sono anche usati per la dosimetria dei n. termici e veloci, anche se la loro sensibilità non è molto elevata. Per la dosimetria personale a scopi protezionistici si usano delle lastrine fotografiche (*film badge*): i n. che le attraversano interagiscono con i protoni (che sono fra i costituenti dell'emulsione e del suo supporto di plastica) e questi lasciano una traccia nell'emulsione. Dopo aver sviluppato l'emulsione si contano al microscopio le tracce lasciate dai protoni e si risale, mediante calibrazione, al flusso dei n.

Uso dei neutroni

I n. hanno trovato importanti applicazioni nei campi più disparati.

In primo luogo si devono ricordare i reattori nucleari impiegati per la produzione di energia elettrica e termica, per la propulsione navale e forse presto anche per la propulsione spaziale.

I reattori nucleari sono poi impiegati per la produzione della maggior parte degli isotopi radioattivi artificiali usati in medicina e biologia, nell'industria oltre che nella ricerca scientifica. Ad es., il cobalto-60, il cesio-137, lo iodio-131 sono prodotti nei reattori nucleari. I n. prodotti dai reattori sono poi utilizzati per ricerche di fisica dei solidi, di chimica e di biologia. Nel campo industriale e anche in medicina sono usati per «radiografare» certi materiali. La radiografia con n. completa e arricchisce quella con i raggi X. Infatti, mentre il coefficiente di assorbimento dei raggi X è una funzione crescente e regolare del numero atomico degli elementi e quindi una radiografia con i raggi X permette di distinguere materiali con diverso numero atomico, il coefficiente di assorbimento dei n. (che è proporzionale alla sezione d'urto) varia, come si è visto, irregolarmente al variare del numero atomico e del numero di massa dei nuclei. Pertanto

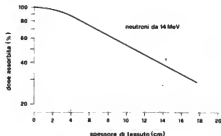



Fig. 1. Variazione della dose deposta nel tessuto (in percento della dose alla superficie) in funzione dello spessore di tessuto per n. da 14 MeV.

Digitized by Google

la radiografia con n. permette di mettere in risalto elementi diversi all'interno dei materiali, a seconda anche dell'energia dei n. usati, permettendo di «vedere» dei particolari che non si vedono con i raggi X. Si mettono, ad es., facilmente in risalto, in una radiografia con n., sostanze contenenti idrogeno che si trovino all'interno di altri materiali. La caratteristica dei n. di interagire soltanto con i nuclei viene utilizzata anche in tecniche di diffrazione dei n. lenti con le quali si studiano le proprietà magnetiche dei materiali, oltre che certe proprietà chimiche.

Terapia con neutroni

La terapia di tumori per mezzo di n. veloci fu tentata per la prima volta nell'Università di California a Berkeley negli anni fra il 1938 e il 1942, non molto tempo dopo la scoperta del n. Ci si era resi conto della grande variabilità dell'efficacia biologica relativa dei n. in diversi effetti e si sperava che questa si manifestasse in un effetto differenziale fra i tessuti sani e quelli tumorali. Si usavano n. prodotti bombardando un bersaglio di berillio con deuterio accelerato in uno dei ciclotroni che costruiva allora a Berkeley E. O. Lawrence, l'inventore degli acceleratori ciclici. Purtroppo le conoscenze degli effetti biologici dei n. erano, in quei tempi, assai rudimentali così come lo era la dosimetria dei n.; le dosi somministrate ai pazienti erano troppo alte e causavano danni ritardati. Di conseguenza le terapie furono sospese e non si fecero altri tentativi per quasi trent'anni.

L'interesse per l'uso dei n. veloci fu nuovamente stimolato quando fu chiarito il cosiddetto effetto ossigeno, cioè il fatto che certe radiazioni, in particolare i raggi X e γ, producono effetti dannosi maggiori in tessuti ben ossigenati che in tessuti anossici. Dato che le cellule tumorali sono generalmente anossiche, una stessa dose di raggi X tende a produrre effetti maggiori nei tessuti sani.

Questo effetto è però molto meno marcato con i n. e con le particelle altamente ionizzanti in genere. Con i n. si raggiungono dei fattori di guadagno rispetto ai raggi X fino a 2,5.

Si scoprì, inoltre, che il meccanismo di riparazione dei danni sottoletali è meno efficace nei danni provocati da radiazioni ad alta ionizzazione specifica che in quelli provocati da raggi X e quindi, frazionando opportunamente le dosi, si può ottenere con i n. un maggior rapporto di danno in tessuti tumorali rispetto a tessuti sani.

Nel 1966 si ripresero gli esperimenti di trattamento di pazienti all'ospedale Hammersmith di Londra.

Oggi la radioterapia con n. veloci viene praticata in numerosi ospedali e cliniche in aiuto o in sostituzione alla terapia con raggi X, γ ed elettroni nel caso di tumori particolarmente resistenti a queste radiazioni convenzionali. Parallelamente continuano gli studi per migliorare le tecniche di irradiazione, la dosimetria e i metodi di irradiazione. Notevoli progressi sono stati fatti anche nella costruzione di sorgenti di n. intense, poco ingombranti e relativamente poco costose.

Si studia anche l'applicazione di n. di diverse energie, in particolare dei n. lenti. Data l'alta sezione d'urto che certi elementi, quali, ad es., il boro, presentano per certe reazioni nucleari che producono particelle altamente ionizzanti, se si riuscisse a far assorbire selettivamente alle cellule tumorali dei composti di questi elementi, sarebbe possibile localizzare molto precisamente il danno.

Bibliografia

Bewley D. K., in *Current Topics in Radiation Research*, VI, 1970, North Holland, Amsterdam.
Broerse J. J., in *Advances in Radiation Protection and Dosimetry in Medicine*, vol. 2, 1980, E. Majorana International Science Series, Plenum Press, New York.
Field S. B., in *Current Topics in Radiation Research*, IX, 1979, North Holland, Amsterdam.
Segrè E., *Nuclei and Particles*, 1975, Benjamin, New York.

ALESSANDRO RINDI

NEVI

F. *naevi*. - I. *naevi*. - T. *Naevi*. - S. *nevos*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

I nevi sono malformazioni circoscritte di tessuto, poco o punto evolutive, che hanno significato di anomalie germinative e di sviluppo. La circoscrizione e la fissità sono caratteri che delimitano senza dubbio i n. nel grande quadro delle manifestazioni disontogenetiche, ma son ben lungi dal permetterne una definizione esatta.

In effetti gli studiosi intendono in modo vario il concetto di n., allo stesso modo che dei n. danno classificazioni alquanto differenti. La ragione di ciò sta nella grande varietà clinica e morfologica, nelle differenti epoche di insorgenza e di sviluppo, nei diversi atteggiamenti evolutivi e funzionali che i n. possono presentare.

Molti n. sono già appariscenti alla nascita, o subito dopo, ma altri si evidenziano solo più tardi, durante gli anni della crescita o anche indipendentemente da questa, per azione di fattori il più delle volte oscuri. N. tardivi possono apparire dopo malattie infettive, o sotto l'influsso di particolari stimoli endocrini (ad es., n. gravidici). Anche molte delle cosiddette verruche senili, che insorgono oltre la menopausa e hanno carattere di familiarità, devono essere interpretate come n. Una volta formatisi, i n. persistono, in genere, per tutta la vita, talvolta scompaiono, più frequentemente si rendono semplicemente meno evidenti, per riduzione o modificazione di alcuni caratteri, oppure subiscono, al contrario, ulteriori sviluppi, per lo più in senso iperplastico produttivo. Così, ad es., alcuni n. che appaiono piani nei primi anni di vita possono diventare in seguito verrucosi, molluscoidi o papillomatosi. Anche i n. pigmentari possono mutare d'aspetto, subendo modificazioni nell'intensità della loro pigmentazione, in eccesso o in regresso, o addirittura complicandosi con stati leucodermici.

Nonostante questi rilievi, il definire ancora oggi il n. come una *malformazione tessutale disontogenetica, ad apparizione precoce o tardiva, circoscritta, non sistematica, dotata di grande fissità, il più delle volte funzionalmente e patologicamente inattiva,* risponde all'esigenza pratica di una sintesi patologica e clinica.

Embriologicamente, i n. vanno interpretati come amartie, o come amartomi o coristomi o teratomi quando le malformazioni sono più sviluppate e lesive. I n. sono stati trovati in molti organi, ma con una frequenza molto diversa. Sono più facilmente legati ad anomalie di sviluppo del foglietto ectodermico, e pertanto si riscontrano più facilmente nella pelle, nel sistema nervoso, nelle meningi, nell'occhio. La pelle è certamente il tessuto più colpito e quello che meglio si presta allo studio anatomoclinico di queste malformazioni. Si calcola che prima

Digitized by Google

della pubertà il 30-60% degli uomini presenti n. cutanei e che sia impossibile trovare, nella razza bianca, adulti con superficie cutanea priva di n., anche se il loro numero e la loro varietà possono essere molto diversi.

I n. sono spesso congeniti e possono essere spiccatamente familiari; alle volte si trasmettono dai genitori ai figli con tale caratteristica fissità di sede e di tipo, specie per quanto riguarda i n. pigmentari e pelosi, da suggerire un'origine sicuramente ereditaria. E infatti l'ereditarietà dei n. è stata sostenuta da Lenz e da Meirowski in molti casi; essa appare evidente per le manifestazioni neviche cutanee legate a sindromi complesse certamente ereditarie (epiloia, neurofibromatosi, xeroderma pigmentoso, etc.). In effetti le malformazioni somatiche con base genetica, anche considerando soltanto la pelle, hanno un carattere sistematico che esorbita dalla fisionomia del n. Tale ereditarietà è stata per la verità negata da alcuni (Siemens) in base ai risultati di ricerche sistematiche condotte sui gemelli monocoriali. Secondo questi AA. le malformazioni neviche sarebbero semplicemente espressione di mutazioni somatiche variabili e, al più, si erediterebbe una generica «mutabilità», ossia una certa labilità genica (Rondoni).

Disordini embrionari induttivi stanno più frequentemente alla base della patogenesi dei n. Tali disordini possono essere provocati da fattori esogeni, come traumi, irradiazioni, infezioni (virali specialmente), farmaci, etc., che possono colpire il feto in tutte le fasi del suo sviluppo.

La distribuzione di alcuni n., sia epidermici sia vascolari, a sviluppo apparentemente zonale, metamerico, oppure lineare, suggerirebbe l'intervento patogenetico di influenze trofiche neurovascolari, anche tardive, la cui effettiva importanza, tuttavia, non è mai stata sicuramente dimostrata.

Alcuni AA. hanno considerato queste frequenti amartie come stigmate degenerative, perché un numero e una distribuzione anomali dei n. cutanei si possono riscontrare in soggetti con tare nervose e psichiche. In effetti questa fenomenologia va interpretata con l'esistenza di alterazioni embriogenetiche viscerali associate a quelle cutanee. In questi casi non poche volte si osservano malformazioni generalizzate le quali vanno oltre il significato di n. e vengono a costituire le sindromi patologiche definite come *malattie neviche.* Alcune ricerche anatomopatologiche (Reiss) confermano la frequente presenza di difetti di sviluppo embrionale dei visceri, clinicamente silenti, nei soggetti affetti da eruzione nevica cutanea di un certo rilievo.

Non poche volte queste amartie assumono significato di tumori nevoidi o amartomi che, dopo una fase pretumorale più o meno lunga, si trasformano in tumori. Di solito le neoplasie nevoidi sono benigne e assumono una struttura organoide con proliferazioni cellulari del tipo del basalioma. Altre volte, invece (e questa è talora la sorte dei n. nevocellulari giunzionali, pigmentati o no), si trasformano in tumori della più alta malignità (melanoma maligno).

Classificazione

Una suddivisione istogenetica razionale può fare differenziare i n. nel modo seguente.

1) *Nevi epiteliali o epidermici*: derivati da elementi dell'epidermide di superficie o degli annessi epidermici follicologhiandolari.

2) *Nevi del sistema pigmentario o melanocitico*: derivati da elementi cellulari normali dell'epidermide (*n. macchia*) o da cellule incluse estranee alla normale struttura cutanea (*n. cellulari*).

Fig. 1. N. epidermico verrucoso. (*Da Panconesi*).

3) *Nevi mesenchimali o dermici*: vascoloconnettivali; fibrocellulari; lipomatosi; elastici.

4) *Nevi misti, composti, organoidi*: *n. a focolaio isolato* e a struttura mista dermoepidermica; *n. sistemizzati organoidi*, che possono giungere a configurare le cosiddette sindromi o malattie neviche, con frequente partecipazione di altri organi.

5) *Nevi da inclusione di tessuti, non cutanei (coristie)*: osteomi; psammomi-meningiomi; teratomi; ganglioneuromi; endometriosi cutanea.

Molti di questi tipi di n. possono essere ulteriormente differenziati in base all'aspetto, ora iperplastico ora ipoplastico, che possono assumere (*naevus plus, naevus minus*). Essi possono essere altresì distinti secondo la loro potenzialità evolutiva, a sua volta connessa, tra gli altri fattori, alla sede del n. (di particolare importanza è, a questo riguardo, la zona di congiunzione dermoepidermica) e al grado di differenziazione degli elementi cellulari coinvolti nel disordine embriogenetico.

Aspetti clinici

Pur tenendo presente la su esposta classificazione, i vari tipi di n. verranno descritti secondo i loro più spiccati aspetti semeiologici.

Nevi epidermici

Sono n. consistenti, duri o verrucosi. Possono essere differenziati in *n. cheratoidi* e in *n. acantoidi*, a seconda che prevalga un eccedente sviluppo degli strati cheratinici (che può portare a vere formazioni cornee, come il *corno cutaneo*), ovvero del corpo mucoso, con aspetti vegetanti e papillomatosi. Tali n. sono, comunque, sempre produttivi, irregolari, consistenti, ipercheratosici; non includono cellule neviche; hanno un colorito che varia dal giallo-bruno al nerastro; possono presentare alterazioni a focolaio delle cellule malpighiane (*acantoma a cellule chiare*) e possono contenere focolai nettamente pigmentari (*naevus pigmentosus verrucosus* [fig. 1] *et pilosus*). I n. epidermici possono essere regionali, isolati, sparsi o simmetrici; alle volte sono lineari, anche a più strisce parallele: hanno allora, sia al tronco che agli arti, una distribuzione almeno apparentemente metamerica, o lungo linee di

Digitized by Google

congiunzione, o lungo vie vasali e nervose periferiche. Alcune varietà sono caratterizzate da una ipercheratosi degli orifici follicolari beanti (n. follicolari, acneiformi, comedoniei), anche con alterazioni discheratosiche, come, ad es., nel *discheratoma verrucoso*.

Altre varietà di n. verrucoso sono le cosiddette *verruche piane senili*, a focolai tondeggianti, piatti, facilmente ricoperti da induito grassoso, giallastri o brunicci, situati prevalentemente al tronco e alle tempie, di insorgenza tardiva. Anche questi n. sono dovuti a un'ipertrofia epidermica con ipercheratosi e a uno sviluppo molto irregolare delle papille dermiche.

Possono essere compresi in questi n. produttivi i *cheratomi senili*, che caratterizzano la pelle di alcuni ceppi familiari, e i cosiddetti *basaliomi nevici*.

È difficile dire quanto il *basalioma* o epitelioma basocellulare (v. EPITELIOMI CUTANEI), che insorge da un germe epiteliale embrionario incluso o nell'epidermide o nell'epidermide differenziata degli annessi, abbia il significato di un n. Queste neoformazioni sono meno fisse dei n. classici, insorgono tardivamente e possono con frequenza avere evoluzione invasiva, anche se circoscritta. È del resto certo che esse non sono neoplasie metastatizzanti, che hanno struttura ora cistica, ora adenoidea, ora solida cheratosica, che sono alle volte molto pigmentate e che hanno stretti rapporti con formazioni neviche composte, specialmente tricoepiteliomatose. Si parla di *n. basocellulare* per indicare un n. lineare formato da piccole papuline superficiali, perlate, a distribuzione, appunto, lineare; e di *sindrome del basalioma nevoide* (o *sindrome nevo-basocellulare* [v. NEVO-BASOCELLULARE SINDROME]) per indicare una forma ereditaria a carattere dominante che inizia nella giovinezza e con gli anni si arricchisce di numerosissimi focolai superficiali, in forma di noduli piani alquanto duri, che possono ingrandirsi e ulcerarsi. La sintomatologia cutanea può essere accompagnata da cisti ossee mascellari o mandibolari e da altre anomalie ossee e nervose.

Nevi pigmentari

Si presentano come focolai bruni, neri, giallastri o bluastri, di grandezza e consistenza varie, disseminati un poco ovunque sulla superficie cutanea.

Si differenziano in n. pigmentari *epiteliali* e *mesenchimali*. Tale criterio istogenetico però non risolve alcune incertezze nella classificazione.

Tra i n. pigmentari meritano di essere ricordati.

1. *Naevi spili o nevi pigmentari chiari.* – Si tratta di macchie di tonalità bruno-chiara (caffè e latte), ora piecole, ora alquanto vaste, che si sviluppano su cute che non presenta altra alterazione; appartengono a questo tipo le cosiddette *macchie epatiche*, di solito relativamente tardive; sono sostenute da un aumento di melanina negli strati epidermici e da un discreto accumulo di melanofori nel derma papillare; non si complicano mai con evoluzione maligna; trovano il loro maggiore sviluppo nella malattia congenita nota come *neurofibromatosi* (v.) *di Recklinghausen*.

A questi n. possono essere avvicinate le cosiddette *efelidi* (v.), pigmentazioni a focolaio più piccolo, di colorito giallo-bruniccio, che si sviluppano al volto, alla nuca, al dorso, agli avambracci dei soggetti di cute chiara, compaiono nella fanciullezza, si accentuano d'estate sotto l'azione della luce, si attenuano d'inverno, non hanno la fissità dei n., non sono dovute a un aumento dei melanociti, pur essendo espressione di una congenita distrofia pigmentaria.

2. *Lentiggini (lentigo).* – Sono n. a tonalità pigmentaria più carica, scuri o neri, ora piccoli, tondeggianti, lenticolari, lisci (*grains de beauté*), ora grandi; alle volte piani e senza particolare consistenza, altre volte un poco rilevati e granulosi. Le lentiggini (v. LENTIGGINI) sono dovute a un addensamento di melanina nelle cellule dell'epidermide, alle volte con iperplasia di questi elementi, e ad accentuazione del disegno malpighiano, senza inclusioni di cellule neviche.

Fig. 2. N. melanocitico. (*Da Panconesi*).

3. *Nevi pigmentari cellulari.* – Il n. *pigmentato cellulare a cellule neviche* (o n. cellulare giunzionale, o n. composto dermoepidermico) assomiglia alla lentiggine, ma ha, come suol dirsi, «corpo», e di solito è molto pigmentato, tondo, consistente, superficiale, aderente all'epidermide (fig. 2). È costituito da inclusioni a focolaio di cellule neviche melanoblastiche nell'epidermide e nel derma papillare; i focolai dermici sono costituiti da cellule di aspetto epitelioide, ora cubiche ora fusiformi (fig. 3). Questi n. sono propri dell'età giovanile e tendono con gli anni ad approfondirsi staccandosi dall'epidermide. Possono degenerare, per azione di stimoli fisici o neurormonali, in melanomi maligni.

Forme particolari appartenenti a questo gruppo sono: il *melanoma giovanile benigno* (v.) o *n. di Spitz* (fig. 4), che si osserva per lo più al volto del bambino e ha una

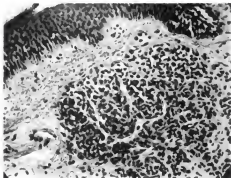



Fig. 3. N. cellulare pigmentario. Aspetto istologico a forte ingrandimento. (*Osservazione dell'A.*).

Digitized by Google

struttura che può far pensare a un melanoma mentre si tratta di un'affezione benigna e trattabile; il *n. nevocellulare giunzionale amelanico*, che ha tutte le caratteristiche clinicoevolutive del n. nevocellulare pigmentato senza averne la pigmentazione.

4. *Nevi pigmentari verrucosi molli.* – Sono n. di solito più sviluppati dei precedenti, molli, rilevati, bruni o neri, a superficie irregolare, rugosa, verrueosa, anche lobulata, alle volte tuberosi, peduncolati, spesso pelosi; possono raggiungere notevole estensione; sono molto deturpanti e possono trasformarsi con il tempo in neoplasie maligne (specialmente melanomi); la loro struttura è complessa, ma pur sempre caratterizzata dalla presenza di focolai cellulari nevici pigmentati o apigmentati.

5. *Nevi cerulei o nevi pigmentari blu.* – Sono di solito piccoli, lenticolari, appena rilevati sul piano cutaneo, di consistenza solida; hanno superficie liscia, colorito blu, o blu-ardesiaco; sono localizzati specialmente alle estremità (fig. 5) e al volto. Il particolare colore di questi n. è dovuto ad accumulo di cellule neviche istiocitarie melanoblastiche sparse nel derma sottopapillare, con assenza di ogni iperpigmentazione epidermica. Eccezionalmente avviene la degenerazione in melanoma.

Fig. 4. Melanoma giovanile benigno. (*Da Panconesi*).

Fig. 5. N. blu. (*Da Panconesi*).

6. *Chiazze mongoliche.* – Sono rare nei caucasici, frequenti presso i Mongoli, i Giapponesi, gli Eskimesi; hanno colorito grigio-ardesiaco, si localizzano di preferenza alla regione lombosacrococcigea, alle natiche ed alle spalle. Tali macchie, causate da melanoblasti dermici polimorfi, sono proprie dell'infanzia e tendono a scomparire nelle età successive; alle volte si trasformano in focolai di n. ceruleo. Il *n. di Ota* o *n. fuscoceruleo oftalmomascellare*, come il *n. di Ito*, a sede clavicoloscapolodeltoidea, sono strutturalmente molto simili.

Nevi dermici e misti

1. *Nevi molli o mollusc oidi.* – Si presentano come focolai cutanei iperplastici, senza alterazioni epidermiche, alle volte pressoché piani e flaccidi al tatto, altre volte più rilevati, consistenti, tondeggianti, lisci (*n. tuberosi*) o nettamente peduncolati (*molluschi penduli*), di grandezza varia. Quando raggiungono dimensioni notevoli, tali n. possono assumere una consistenza fibromatosa (*fibromi molluschi*). Sono costituiti da un tessuto mesenchimale a struttura giovane, embrionaria, ricco di cellule istiocitarie fusiformi o stellate; a molti di questi n. viene riconosciuta una struttura neurogliomatosa (Lhermitte).

Altri n. di questo gruppo sono tardivi, piccoli, sottili, filiformi, a sacchetto flaccido peduncolato, e si localizzano al collo ed alle arcate ascellari, specie nelle donne in menopausa. Sono molli anche i *n. lipomi*, più voluminosi e profondi. Gli aspetti più vari di n. molli si riscontrano nella malattia cutanea di Recklinghausen. Non pochi n. molli (n. cellulari), anche se poco o punto pigmentati, presentano inclusioni cellulari proprie dei n. pigmentari; altri sono pelosi.

2. *Nevi duri connettivali.* – Consistono in ispessimenti cutanei circoscritti, sclerotici, congeniti e fissi, che confinano con i fibromi. Si presentano, ora come piccoli noduli granulosi poco sporgenti o appiattiti (*n. fibroma disseminato*), ora come un focolaio unico, globoso, sporgente, duro. Soltanto l'esame istologico chiarisce la natura della lesione, che può avere una struttura fibrocellulare o differenziata. N. glomici non dolenti, leiomiomi, istiocitomi, n. elastici disseminati, n. misti fibroangiomatosi profondi possono presentare uguali caratteri clinici: distribuzione, volume e consistenza non valgono nella diagnostica differenziale. Si suole anche far rientrare in questo gruppo di n., quale forma particolarmente iperplastica, la *cutis verticis gyrata congenita* che si localizza al vertice del capillizio.

3. *Angiomi.* – Gli angiomi, intesi come *n. vascolari*, si presentano come focolai piani o rilevati, molli, di varia grandezza, di colorito rosso, se causati da iperplasia e da ectasia di vasi sanguigni (*emangiomi* o angiomi propriamente detti), di colorito rosato o gialliccio o violaceo, se sostenuti da alterazione di vasi linfatici (*linfangiomi*). Esistono anche n. misti emolinfangiomatosi (v. ANGIOMI).

Nevi pelosi e degli annessi

Possono essere pelosi, sia i n. pigmentari e verrucosi, sia i n. cellulari acromici, con peli forti, ora regolarmente ora irregolarmente distribuiti a ciuffi; in tal caso si osservano di frequente formazioni cistiche sebacee e cornee, oppure comedoni giganti, espressioni tutte di un'iperplasia totale dell'apparato follicolare che può proliferare in tumori benigni tricoepiteliomatosi. Anche alcune ipertricosi pure, a focolaio, su regioni normalmente glabre, possono essere interpretate come n. pelosi; occupano talora larghe superfici cutanee a guisa di vello animalesco. Alcune ipertricosi denunciano lesioni disontogenetiche più profonde (ipertricosi lombosacrali in casi di spina bifida occulta; v. NERVOSO SISTEMA, fig. 8).

Digitized by Google

Fig. 6. N. di Sutton. (*Da Panconesi*).

I n. annessiali non pelosi sono tumoretti adenomatosi, alle volte suborganoidi, come, ad es., gli adenomi sebacei e gli idrosiringocistomi apocrini ed eccrini, che prediligono capillizio e volto.

Nevi ipoplastici

1. *Nevi acromici.* – Sono chiazze cutanee congenite, ovali o irregolari, ben circoscritte, di colorito eburneo per assenza di pigmento, sia epidermico che dermico; i peli eventualmente presenti sono pure essi apigmentati. Alle volte i n. acromici sono associati a n. melanotici; la cosiddetta *malattia di Sutton*, ad es., è costituita dallo sviluppo di un focolaio leucodermico attorno a una lentiggine o a un n. mollusco pigmentato (fig. 6).

2. *Nevi anemici.* – A differenza dei precedenti, sono chiazze acromiche dovute ad agenesia vasale più o meno completa. Questi n. sono di solito piuttosto grandi e irregolari; hanno confini poco netti che scompaiono alla vitropressione; sono localizzati specie al torace ed alla nuca; appaiono inerti al trauma dermografico eritematogeno.

3. *Nevi alopecici.* – Sono focolai circoscritti di agenesia dei peli e dei follicoli, evidenti soprattutto al capillizio. In loro corrispondenza la cute si presenta molle e atrofica *in toto*, oppure sclerotica o verrucosa (n. misti).

4. *Nevi atrofici.* – Hanno aspetto molto vario. Tipica è la cosiddetta *aplasia cutis circumscripta*, a focolai depressi, biancastri, molli, con ipoplasia collagena ed elastica del derma e ipoplasia dell'ipoderma, assenza di annessi e aspetto cicatriziale atrofico. Altre volte la cute è sottile, anelastica, raggrinzita, di tipo poichilodermico, e permette il rilievo del disegno vasale profondo; oppure i focolai sono irregolarmente atrofici, come nel *n. a comedoni*, costituito da aree depresse multiple, tempestate di punti neri comedonici in varie fasi di sviluppo. Molti n. atrofici sono contemporaneamente discromici e possono avere una disposizione lineare o zoniforme, oppure essere simmetrici e chiaramente regionali (dermatocalasi, atrofia vermicolare alle gote).

Nevi da inclusioni di tessuti non cutanei (coristie)

Sono tutti molto rari.

Gli *osteomi* di solito sono multipli; il più delle volte sono espressione di ossificazioni secondarie, e non di disembriopatie. I *meningiomi cutanei* si presentano come tumoretti solitari del capillizio. I *neuromi* possono essere dolorosi o non dolorosi, sono zonali, a focolaio solitario o multiplo. L'*endometriosi cutanea*, quando è spontanea, si localizza all'ombelico o all'inguine; è neoformazione singola, che nasce da una metaplasia celomatica e risente della congestione mestruale.

Terapia

I n. epiteliali e connettivali più comuni non richiedono, di solito, intervento terapeutico, in quanto nella grande maggioranza dei casi hanno evoluzione benigna; esso è indicato più per ragioni estetiche che per prevenire eventuali degenerazioni neoplastiche (è stato calcolato che circa un n. su un milione va incontro ad una trasformazione maligna). Sotto questo punto di vista è difficile stabilire delle regole generali per l'exeresi a scopo profilattico; tuttavia si possono indicare delle condizioni in cui sarebbe indicato l'intervento chirurgico. Tali condizioni sono: *a*) il n. giunzionale; *b*) il n. che mostri aumento di volume, modificazioni della pigmentazione, evoluzione da forma piana in forma vegetante; c) il n. che sanguini o si ulceri o che sia sede di un processo flogistico; *d*) il n. che sia in una sede tale da essere sottoposto a ripetuti traumi o irritazioni; *e*) il n. con pigmentazione non uniformemente distribuita e margini irregolari, soprattutto se compare in età avanzata.

La cura ha un solo indirizzo: la distruzione totale del focolaio nevico con ablazione chirurgica ampia in tessuto sano e successivo eventuale trapianto cutaneo. Tutte le altre metodiche, quali la diatermocoagulazione, l'applicazione di neve carbonica e la distruzione locale con caustici, sono meno indicate, in quanto non consentono l'analisi istologica; inoltre è possibile che una simile stimolazione locale possa favorire la trasformazione maligna delle cellule neviche eventualmente residuate.

I n. non sono di solito sensibili a cure radiologiche e possono, anzi, subire da esse pericolose stimolazioni.

Soltanto gli angiomi pongono indicazioni curative più sistematiche, perché più frequenti, più esposti e anche più evolutivi e funzionalmente dannosi. Salvo gli angiomi piani, sempre poco curabili, tutti gli altri (tuberosi e cavernosi) regrediscono in modo più o meno completo, comunque con buon risultato estetico, in seguito ad applicazioni di neve carbonica, o dopo irradiazioni ionizzanti o iniezioni sclerosanti.

Bibliografia

Lever W., *Istopatologia della pelle*, 1971, Arti e Scienze, Roma.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, II, 1967, Vallardi, Milano, p. 939.
Panconesi E., *Manuale di dermatologia*, 1982, USES, Firenze.
Rook A., *Naevi and Other Developmental Defects*, in Rook A., Wilkinson D.S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, I, 1979, 3 ed., Blackwell, Oxford, p. 141.
Willis R. A., *The Borderland of Embriology and Pathology*, 1958, Butterworth, London.

AGOSTINO CROSTI

NEVO-BASOCELLULARE SINDROME

Sin.: sindrome di Gorlin; sindrome del basalioma nevoide. - F. *syndrome de Gorlin-Goltz*. - I. *basal-cell naevus*; *naevoid basal-cell carcinoma*. - T. *Basalzellen-Naevus-Syndrom*. - S. *nevomatosis basocelular*.

La sindrome nevo-basocellulare è un'affezione ereditaria relativamente rara, che colpisce in ugual misura i due sessi, dovuta a un gene autosomico dominante con alta penetranza, in cui a nevi basocellulari cutanei multipli si

Digitized by Google

associano cisti della mandibola e altre alterazioni scheletriche, nonché, meno frequentemente, anomalie del sistema nervoso, dell'apparato visivo e di quello genitale.

La s. n.-b. viene anche indicata come sindrome di Gorlin, dall'A. che per primo la descrisse nel 1960.

Anomalie cutanee

Gli elementi essenziali della sindrome, i *nevi basocellulari*, possono comparire alla nascita o poco dopo, durante la pubertà, o più tardi, ma eccezionalmente oltre i 25-30 anni. Le lesioni sono localizzate al viso, al collo e al tronco, in genere senza simmetria. I nevi basocellulari si presentano come lesioni multiple di grandezza variabile da quella di un pallino da caccia a quella di un pisello, più o meno rilevate sul piano cutaneo, di forma rotondeggiante, ovalare o irregolare, del colore della pelle normale, o rosa, o pigmentati in bruno, con superficie liscia, di consistenza dura (fig. 1).

Istologicamente le lesioni neviche sono costituite da una proliferazione di elementi analoghi alle piccole cellule che si trovano nell'epitelioma basocellulare, senza atipie e con scarsissime mitosi. Tali cellule si raggruppano in formazioni nodulari, arborescenti, o di aspetto adenoide. I raggruppamenti cellulari sono circondati da un tessuto ricco di fibroblasti con tendenza alla fibrosi. Possono osservarsi piccole cavità cistiche, fenomeni di cheratinizzazione, formazione di tessuto osteoide e calcificazioni. Sono spesso presenti depositi di pigmento melanico, anche quando ciò non è rilevabile clinicamente. L'aspetto istologico è complessivamente molto simile a quello dell'epitelioma basocellulare.

Oltre che dai nevi basocellulari, le manifestazioni cutanee sono costituite da fibromi, lipomi, mili, molluschi penduli, cisti sebacee, cisti epidermoidi e da una cheratosi palmare e plantare con aspetto molto simile a quello della porocheratosi di Mantoux.

Anomalie ossee

Molto frequenti sono le *cisti mandibolari*, più rare le *cisti mascellari*. Possono comparire nella prima decade di vita, ma in genere si manifestano dopo i dieci anni. Possono essere del tutto silenti ma talvolta provocano tumefazione e dolore e danno luogo a infezioni acute con drenaggio intraorale o anche a fratture patologiche della mandibola.

Si tratta di cisti uni- o multiloculari, da alcuni mm a vari cm di diametro, radiotrasparenti, più spesso localizzate all'angolo della mandibola (fig. 2), di tipo semplice o dentigero. È stata eccezionalmente osservata la trasformazione in ameloblastoma, fibrosarcoma o carcinoma spinocellulare.

Oltre alle cisti mandibolari sono quasi sempre presenti *anomalie delle coste*: coste bifide, appiattimento anteriore, sinostosi, parziale agenesia e presenza di coste cervicali rudimentali. A carico della *colonna vertebrale* si possono avere: scoliosi, fusione delle vertebre cervicali o toraciche, spina bifida.

In un certo numero di casi anche il *cranio* presenta aspetti particolari che conferiscono una caratteristica *facies* pagetoide a questi pazienti; si osservano: sporgenza delle ossa frontali e parietali, radice nasale slargata, modico prognatismo della mandibola e ipertelorismo o distopia dei canti. A carico delle *ossa delle mani* è stato notato l'accorciamento, valutabile in genere solo radiologicamente, del 5° o del 3°, 4° e 5° metacarpo, segno denominato *brachimetacarpalismo*. Anche i *denti* sono spesso compromessi, con carie intensa e precoce. Difetti

Fig. 1. Numerosi nevi basocellulari di varia grandezza.

D5

Fig. 2. Cisti multiloculare dell'angolo mandibolare.

Digitized by Google

meno frequentemente riscontrati sono: piede piatto, metatarsi soprannumerari, anomalie delle clavicole e delle scapole, sella turcica molto piccola, fusione dei processi clinoidei anteriori e posteriori della sella turcica, ginocchio valgo, piedi equino-vari, anomalia di Schlatter delle tibie, polidattilia, sindattilia, demineralizzazione generalizzata delle ossa, iperostosi cranica.

Anomalie neurologiche

La più frequente anomalia del sistema nervoso è la *calcificazione della grande falce cerebrale*. La calcificazione ha grande estensione e appare spesso costituita da una o più lamelle distinte. All'esame radiografico praticato in proiezione frontale si presenta come una placca ellittica di pochi mm di diametro trasversale.

In alcuni casi di s. n.-b. l'esame radiografico del cranio evidenzia, nelle aree frontali e parietali, zone di varia densità dovute a placche calcificate e ossificate situate nella dura madre degli emisferi cerebrali.

Meno frequentemente sono state osservate calcificazioni del tentorio del cervelletto, calcificazioni dei legamenti petroclinoidei, parziale agenesia del corpo calloso, noduli gliali subependimali, idrocefalo congenito e anomalie dell'EEG.

Anomalie dell'apparato visivo

In un caso di s. n.-b. descritto da Hermans e coll. era presente alla nascita un'anomalia oculare che fu designata come «disgenesia oculoneuroblastica gliomatosa» e che richiese l'enucleazione dell'occhio. Si possono anche avere una cecità congenita da cataratta, un coloboma o un glaucoma. Sono inoltre stati descritti ipertelorismo o distopia dei canti, strabismo, opacità retiniche e corneali, torbidità del vitreo, epicanto e cataratta.

Anomalie dell'apparato genitale

Nella donna sono stati riscontrati fibromi ovarici e utero bicorne; nell'uomo, ipogonadismo con testicoli ritenuti, genitali esterni infantili, scarso sviluppo della barba, ginecomastia.

Altre anomalie

Da Block e Clendenning è stata segnalata un'iporesponsività al paratormone, con assenza di una significativa fosfaturia in risposta alla somministrazione di ormone paratiroideo. Tale anomalia non è stata però ritrovata in altri pazienti.

Evoluzione

L'evoluzione della s. n.-b. è, di solito, relativamente benigna. I nevi possono però evolvere in veri epiteliomi basocellulari e assumere dimensioni molto estese, ulcerando e distruggendo parti molli, cartilagini e ossa, comportandosi quindi come i basaliomi terebranti.

Terapia

È necessario asportare o distruggere i nevi basocellulari e soprattutto quelli situati nella regione centrale del volto, poiché più facilmente si trasformano in epiteliomi basocellulari. Ciò può essere ottenuto con l'escissione chirurgica o con l'elettrocoagulazione.

Bibliografia

Bassetti F., *Boll. Ist. Dermatol. S. Gallicano*, 1968, **5**, 49.
Block J. B., Clendenning W. E., *N. Engl. J. Med.*, 1963, **268**, 1157.
Clendenning W. E., Block J. B., Radde I. D., *Arch. Dermatol.*, 1964, **90**, 38.
Degos R., Noury J. Y., *Med. Cut.*, 1967, **2**, 37.
Dijk E. (van), Sanderink J. F. H., *Dermatologica*, 1967, **134**, 101.
Gorlin R. J., Goltz R. W., *N. Engl. J. Med.*, 1960, **262**, 908.
Gorlin R. J., Yunis J. J., Naip T., *Acta Dermatol. Venereol.*, 1963, **43**, 39.
Hermans E. H., Grosfeld J. C. M., Spaas J. A. J., *Dermatologica*, 1965, **130**, 446.
Herzberg J. J., Wiskeman A., *Dermatologica*, 1963, **126**, 106.
Howell J. B., Anderson D. E., Mc Clendon J. L., *J.A.M.A.*, 1964, **190**, 274.
Maddox W. D., Winkelman R. K. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1964, **188**, 105.
Mason J. K., Helwig E. B., Graham J. H., *Arch. Pathol.*, 1965, **79**, 401.
Pollard J. J., New P. F. J., *Radiology*, 1964, **82**, 840.
Schonning L., Visfeldt J., *Acta Dermatol. Venereol.*, 1964, **44**, 437.

FRANCESCO BASSETTI

NEVRALGIA

F. *névralgie*. - I. *neuralgie*. - T. *Neuralgie*; *Nervenschmerz*. - S. *neuralgia*.

SOMMARIO

Definizione

Si definisce abitualmente *nevralgia* un dolore, per lo più parossistico, che si manifesta nel territorio di distribuzione di un nervo sensitivo o di suoi rami, non accompagnato da deficit neurologici evidenti o quanto meno rilevanti; tale definizione, accettata su un piano clinico per necessità operativa, risulta peraltro del tutto insoddisfacente a una riflessione critica.

Il dolore «nevralgico» costituisce il denominatore comune, clinicamente dominante, di una serie di quadri morbosi per il resto molto differenti tra loro: da una revisione della letteratura emerge, infatti, che gli elementi su cui, volta a volta, i vari AA. pongono l'accento non sono uniformi: ne deriva (con l'eccezione di alcuni quadri ben definiti) una confusione di concetti, di cui sono testimonianza, specialmente nel caso delle n. del territorio cefalico, i numerosi eponimi e sinonimie usati a indicare la stessa realtà clinica.

Etiopatogenesi

In assenza di una dimostrabile base anatomopatologica una n. viene convenzionalmente etichettata come *idiopatica*, *essenziale* o *primaria*, mentre in caso contrario si parla di n. *sintomatica* o *secondaria*.

Il concetto di n. idiopatica nel senso di *sine materia* è ovviamente privo di qualsiasi validità: tale affermazione, già espressa autorevolmente da Wilson nel 1940, viene oggi correntemente accettata; con il costante affinamento delle metodiche di ricerca, infatti, la percentuale di casi di n. in cui non è rilevabile una sottostante patologia diventa sempre più esigua.

La maggior parte dei lavori sulle n. essenziali riguarda la forma trigeminale, per la frequenza e l'importanza clinica di tale disturbo, ma i risultati possono essere estesi per analogia alle altre n. idiopatiche e specificamente a quelle relative agli altri nervi cranici.

Digitized by Google

La costante presenza al microscopio elettronico di alterazioni istopatologiche nel ganglio di Gasser in pazienti affetti da n. trigeminale è stata segnalata da Beaver e coll. (1965), i quali rilevarono ipermielinizzazione degenerativa, demielinizzazione segmentale, ipertrofia dei cilindrassi con formazione di microneuromi. Tali lesioni, peraltro, come ammesso dallo stesso Beaver, non hanno carattere specifico, ma la loro presenza, unitamente all'esistenza di alterazioni vascolari (arterie sclerotiche, allungate e tortuose) fa ipotizzare un meccanismo scatenante il dolore per lo svilupparsi di cortocircuiti transassonali tra fibre mieliniche lesionate da ripetuti microtraumi vascolari e fibre amieliniche. La letteratura dell'ultimo ventennio, e in particolare due separate serie di lavori di Kerr e di Jannetta, sottolineano l'importanza di una patologia vascolare non vistosa nella genesi delle n. dei nervi cranici. Il particolare rilievo di una patologia vascolare spiega anche la prevalenza delle n. essenziali dei nervi cranici nelle persone anziane. Una revisione dell'argomento, arricchita da un'ampia casistica personale, è contenuta nella pubblicazione di Briani e Ammannati (1978).

L'ipotizzata costante presenza di alterazioni anatomopatologiche nel caso di n. essenziali non contraddice l'opportunità che su un piano clinico venga mantenuta la distinzione tra forme idiopatiche e secondarie.

Le condizioni patologiche responsabili di una n. secondaria sono le più varie e, in pratica, si sovrappongono a tutte quelle *noxae* capaci di produrre l'irritazione di un nervo sensitivo. Rientrano pertanto in tale categoria *noxae* infiammatorie, degenerative, metaboliche, tumorali, vascolari, malformative, che agiscono a livello locale — con meccanismo per lo più compressivo — o generale, con espressione clinica a livello del nervo interessato.

Bisogna, infine, precisare che il dolore nevralgico, pur estrinsecandosi clinicamente nel territorio di un nervo periferico, non necessariamente è riconducibile a una *noxa* al suo stesso livello, potendo questa agire lungo la via sensitiva dalla periferia sino al S.N.C., come, ad es., le n. sintomatiche in corso di tabe e di sclerosi multipla.

Caratteristiche e territori di distribuzione del dolore

Le *caratteristiche* del dolore non sono uniformi nei vari tipi di n.

Nelle n. che interessano il territorio di distribuzione sensitiva dei nervi cranici (trigemino, intermediario, glossofaringeo, vago), il dolore si presenta con aspetti tipici. L'esperienza dolorosa viene riferita dai pazienti come «stilettata», «folgorazione», «bruciore acuto», con una terminologia varia e colorita, in cui, però, ricorrono costantemente i concetti di penetrazione e calore. I parossismi dolorosi, in genere della durata di secondi, si susseguono a *raffiche*, intervallate da brevi periodi, o a *scoppi*, con intervalli più prolungati. Tra una crisi e l'altra il soggetto può andare incontro a remissioni di completo benessere della durata di giorni, mesi, anni. È classico descrivere, particolarmente nelle n. trigeminale e glossofaringea, fattori scatenanti e allevianti. I primi sono rappresentati dalle cosiddette manovre o aree *trigger*, per lo più peculiari, e che ogni malato impara ben presto a riconoscere ed evitare: il paziente evita così qualsiasi toccamento di determinate aree cutanee o mucose, così come evita alcune manovre (masticare, soffiarsi il naso, lavarsi i denti, il contatto con particolari cibi e sapori, etc.) con conseguenze talora gravi per la sua vita di relazione e il suo stato di nutrizione. Al contempo impara altre

TAB. I. ***TRIGGERS*** **NELLE NEVRALGIE DEL TRIGEMINO, DELL'INTERMEDIARIO E DEL GLOSSOFARINGEO**
(da Laterza e Valassi, modificata)

Nervo trigemino	Nervo intermediario	Nervo glossofaringeo
	Frequenza	
Frequenti	Infrequenti e dubbi	Frequenti
	Aree trigger	
regione sovraorbitaria angolo esterno rima palpebrale guancia superficie laterale naso angolo rima orale punta lingua	condotto uditivo esterno gengive	parete posteriore faringe (parte superiore) base lingua pilastro tonsillare fessura tonsillare trago area retroauricolare
	Manovre o modalità trigger	
mangiare deglutire masticare parlare tossire starnutire sbadigliare soffiarsi il naso aprire la bocca prendere fiato lavarsi i denti movimenti linguali ridere e sorridere cibi freddi e caldi	mangiare parlare sapori nei 2/3 anteriori della lingua cibi freddi	mangiare deglutire masticare parlare tossire starnutire sbadigliare soffiarsi il naso aprire la bocca prendere fiato lavarsi i denti movimenti linguali sapori amari, salati, acidi (mai dolci) cibi freddi liquidi o solidi in bocca

Digitized by Google

manovre in grado di alleviare o bloccare le crisi: un violento strofinamento cutaneo nelle aree dolorose, un energico serramento delle mascelle, per cui quello che in alcuni malati è un fattore scatenante in altri allevia il dolore. Nella tab. I vengono riportati i più comuni *triggers* nelle n. del trigemino, dell'intermediario e del glossofaringeo.

Con il persistere della sintomatologia algica il dolore tende talora a modificarsi, attenuandosi d'intensità e perdendo il carattere accessionale: anche la dizione di «tic doloroso», di uso corrente nella letteratura di lingua francese e inglese a proposito delle n. primarie dei nervi cranici a volte non risulta più appropriata nei casi non recenti.

La sintomatologia dolorosa precedentemente descritta caratterizza le forme idiopatiche nel territorio dei nervi cranici, mentre le altre n. presentano caratteristiche diverse, indipendentemente dalla loro natura idiopatica o secondaria. Può esservi ancora, tipicamente, accessionalità, ma essa si manifesta sullo sfondo di un dolore continuo sin dall'inizio; mancano i veri *triggers*, pur potendo il dolore essere scatenato o intensificato da alcune manovre meno specifiche, quali il contatto con gli abiti o particolari movimenti.

Come detto all'inizio, per n. si intende un quadro in cui il dolore costituisce l'elemento unico o quanto meno preminente. Dolori con le stesse caratteristiche della n. possono peraltro essere presenti in quadri morbosi di cui rappresentano solo una delle componenti: ovviamente, in questi casi, il termine *n.* non va oltre il suo significato etimologico di «dolore di un nervo»; pertanto, in tali condizioni, è più appropriato parlare di *dolore neuropatico* e/o *nevritico*.

Per quanto riguarda il *territorio di distribuzione* del dolore, l'attribuzione di una n. al rispettivo nervo risulta evidente nel caso del trigemino e dei rami cervicali posteriori, nonché dei nervi del tronco e degli arti, in cui il dolore rispetta una chiara distribuzione metamerica. Per contro il problema appare complesso nel caso delle n. facciali extratrigeminali (intermediario, glossofaringeo e vago).

Come puntualizzato da Laterza e Valassi (1975), il riconoscimento dei territori di competenza di questi ultimi nervi si è andato definendo principalmente attraverso due vie: l'osservazione dei territori di distribuzione delle manifestazioni erpetiche dello *zoster* cefalico e l'influenzamento del dolore mediante stimolazioni o interruzioni funzionali o anatomiche di nervi e loro rami.

I criteri in base a cui Hunt, in una serie di lavori sullo *zoster* cefalico pubblicati dal 1907 al 1937, ha precisato il «sistema sensoriale del nervo facciale» sono stati criticati da Spillane (1954), ed è stato dimostrato che le lesioni erpetiche non riguardano necessariamente il territorio di distribuzione di un solo nervo (Pampus e coll., 1962).

L'attribuzione di una n. a un nervo, in quanto la sua stimolazione o interruzione la scatena o la sopprime, è un criterio insicuro poiché stimolazione o interruzione possono rispettivamente incrementare o ridurre le cause di attivazione di un «*pool* afferenziale» di cui il nervo è solo un componente; Laterza e Valassi (1975) hanno raccolto tutta una serie di casi (tab. II) in cui una n. facciale era stata trattata con successive sezioni chirurgiche di nervi o loro rami, con benefici variabili e di durata talvolta limitata, e pertanto ribadiscono il concetto del «ruolo», piuttosto che della «n.», di un nervo, come già sostenuto da Sachs (1968).

Il problema si ricollega all'ipotesi del dolore nevralgico come dolore «centrale» con una localizzazione periferica soggettiva da considerarsi dolore «riferito»: il tema è stato affrontato in una serie di lavori che sostengono, comunque, l'intervento di una componente dolorosa centrale nella genesi delle n. (cfr. Crue e coll., 1968).

TAB. II. CASI DI NEVRALGIE FACCIALI RISOLTI CON INTERVENTI SUCCESSIVI
(da Laterza e Valassi, modificata)

Fenomenologia	Interventi	Risultato	Autori
Dolore orecchio e naso	Sezione V 2	Transitorio	Wilson (1950)
	V 1, 3	Transitorio	
	IX	Negativo	
	VII	Definitivo	
Dolore faccia, occhio, lacrimazione e congestione nasale	Anestesia ganglio stellato	Negativo	Sachs (1968)
	ganglio sfenopalatino	Negativo	
	Sezione V 1	Negativo	
	Nervo grande petroso superficiale	Parziale	
	idem	Parziale	
	VII	Definitivo	
Dolore trigeminale e glossofaringeo (senza ulteriori dettagli)	Sezione V 2, 3	Parziale	
	IX	Definitivo	Usbeck e Arnold (1967)
Dolore trigeminale e successivamente glossofaringeo	Sezione V 2, 3	Transitorio	Usbeck e Arnold (1967)
	IX	Definitivo	
Dolore orecchio	Anestesia ganglio sfenopalatino	Transitorio	Reichert (1933)
	Sezione IX	Definitivo	
	Sezione V 2, 3	Transitorio	Peet (1935)
	IX	Transitorio	
	V 1 (2, 3)	Transitorio	
	IX controlaterale	Definitivo	
Dolore orecchio	Sezione IX	Transitorio	Keith (1938)
	VII + X parziale	Definitivo	
Nevralgia insorta dopo paralisi periferica VII: dolore gengiva, gola, orecchio	Sezione IX	Negativo	Bohm e Strang (1962)
	X parziale	Definitivo	
Dolore orecchio, angolo mandibola, tempia; successivamente anche V 2	Sezione IX	Transitorio	Bohm e Strang (1962)
	V	Definitivo	

Quadri clinici

Nevralgie tipiche primarie dei nervi cranici

Comprendono la *n. del trigemino* e le *n. extratrigeminali*, includendo sotto questo termine le n. che si distribuiscono nei territori d'innervazione del glossofaringeo, dell'intermediario e del vago. Queste forme presentano alcuni caratteri clinici ben precisi: dolore acuto, terebrante, provocato da *triggers* di vario tipo (mai rappresentati da stimoli nocicettivi), quasi sempre a sede nel territorio dei nervi interessati; presenza di un periodo refrattario subito dopo la scarica dolorosa, fenomeno per cui Wilson (1940) ha paragonato l'accesso doloroso a una crisi epilettica sensitiva. Rinviando alle singole voci per la descrizione dettagliata delle rispettive sintomatologie (ad es. v. TRIGEMINO NERVO), si deve qui precisare che nelle forme extratrigeminali il voler ricercare a ogni costo il nervo responsabile non ha molto significato sul piano clinico se si tiene presente quanto precedentemente detto a proposito di un «*pool* afferenziale» nella genesi delle n. extratrigeminali e dei vari livelli ai quali la sintomatologia dolorosa può trovare cause scatenanti e allevianti.

Nevralgie facciali atipiche

Sulla falsariga della chiara distinzione di List (1968), alle n. primarie dei nervi cranici si contrappone una vasta e mal definita categoria di dolori facciali episodici, che possono essere differenziati per esclusione dalle forme precedenti e che da Glaser (1940) sono stati riuniti sotto il termine di *n. facciali atipiche*. Loro caratteristica è la comparsa di episodi dolorosi che raggiungono gradualmente un apice, durano da pochi minuti a ore o giorni, senza mai ripetere l'esatta distribuzione anatomica di un nervo, estendendosi su un territorio quasi sempre più ampio. Il dolore è per lo più localizzato profondamente, viene descritto come tormentoso, fastidioso, rodente; non ha mai le caratteristiche di scarica elettrica del tic doloroso, non è provocato da manovre o stimoli. Frequentemente a esso si associano fenomeni vegetativi locali, quali arrossamento cutaneo o pallore, sudorazione, lacrimazione, rinorrea, nausea e vomito. Gli elementi caratterizzanti queste forme sono pertanto il dolore profondo e la sua associazione con una fenomenologia vegetativa: il tipo di dolore suggerisce la possibile azione di fattori neuroumorali locali ed è stata ripetutamente invocata la liberazione di varie sostanze, quali serotonina, istamina, acetilcolina e bradikinina, per spiegarne la genesi. Sulla base di tale meccanismo queste forme sono anche ravvicinabili alle cefalee vasomotorie localizzate.

La classificazione, separazione e identificazione di tali forme dolorose costituiscono un problema che, sul piano speculativo, è stato esasperato e ha dato origine a una confusione inestricabile di sindromi, eponimi e sinonimi; frammentazione, questa, che, per contro, sul piano clinico, risulta essere di assai scarso valore. Anche il volere, per omaggio alla tradizione, perpetuare l'elencazione di queste forme ci sembra non porti ad alcun risultato. Vogliamo solo ricordare che Bickerstaff (1968), a proposito delle cefalee a grappolo, riporta in una tabella dieci sinonimi (*n. emicranica periodica, n. ciliare, n. di Harris, «particolare varietà di cefalea» di Symonds, cefalee a grappolo, faciocefalalgia autonoma, eritromelalgia del capo, cefalea istaminica, cefalea di Horton* [v. ARTERITE TEMPORALE], *n. petrosa*) e altre quattro sindromi di cui è possibile la parziale sovrapposizione con le precedenti (*eritroprosopalgia, alcuni casi di n. vidiana, alcuni casi di n. di Sluder* [v. NASO E SENI PARANASALI, *sindromi nasali riflesse*], *alcuni casi diagnosticati come n. sovraorbitaria*). Si può concordare con List (1968) nell'affermare che «la differenziazione di una n. facciale atipica da una cefalea vasomotoria locale è estremamente difficile in molti casi e può essere più materia di esercizio semantico che di fondamentale diversificazione».

L'aver voluto in molti casi attribuire le n. atipiche della faccia a un particolare distretto nervoso (ad es.: *n. sfenopalatina, n. vidiana, n. petrosa, n. ciliare, n. nasociliare*) rappresenta, come sottolineato da List, un ulteriore elemento di confusione, perché, se è vero che alcune di queste forme possono essere, almeno temporaneamente, alleviate dal blocco del nervo o del ganglio, il voler d'altra parte attribuire la «n.» a tali strutture crea confusione tra vie del dolore e processi patologici locali responsabili del dolore stesso.

Si deve infine ricordare che alcune di queste forme, la cui descrizione originaria risulta magari basata su pochi e mal documentati casi, vengono talvolta travasate da testo a testo da AA. poco familiari con problemi di metodologia storica. Consapevole di ciò J. Penman (1968) conclude la sua descrizione della sindrome di Charlin affermando che «anche nel paese dove è stata scoperta, questa sindrome è sicuramente rara. Non mi è mai capitato di vedere un paziente che ne fosse affetto, né ho mai incontrato alcun medico che ne avesse visto un caso».

Nevralgie cerviconucali (plesso cervicale)

Sono rappresentate essenzialmente dalle *n. occipitali*, che interessano il territorio sensitivo del nervo grande occipitale di Arnold (ramo posteriore del II nervo cervicale che si distribuisce alla regione nucale) e talvolta si irradiano anche più lateralmente e in avanti nei territori dei nervi piccolo occipitale e grande auricolare (rami anteriori del plesso cervicale).

Si tratta di forme in cui il nervo viene compromesso da patologie locali (fibrositi, miositi) o in cui la lesione responsabile è situata a livello vertebrale (tumori, malformazioni, morbo di Pott sottoccipitale, etc.), interessando le prime radici cervicali.

L'intensità del dolore nevralgico è variabile da caso a caso, e il dolore è scatenato per lo più da fattori che provocano la compressione o lo stiramento dei nervi o delle radici (lo starnutire, il pettinarsi, l'esposizione al freddo, la flessione del capo, etc.). L'esistenza di una n. occipitale primaria, con tic doloroso occipitale e veri *triggers*, è negata dalla maggior parte degli AA., trattandosi di forme secondarie o di neuropatie, quando al dolore si associano l'ipoestesia o altri segni. Nel territorio occipitale possono ancora manifestarsi dolori da tensione muscolare o da emicrania posteriore, talvolta di difficile differenziazione dalle forme nevralgiche.

La cosiddetta *n. del nervo frenico*, particolarmente valorizzata dagli AA. del secolo scorso, è in realtà un dolore riferito che si irradia al collo, spalla e arto superiore, accompagnandosi talvolta a singhiozzo. Tale sintomatologia, che si osserva nel corso di patologie di visceri toracoaddominali, non ha le caratteristiche di una n., neppure secondaria.

Nevralgie del plesso brachiale

Una sindrome dolorosa che interessi nuca, spalla e arto superiore viene definita, in assenza di altri segni, *cervicobrachialgia* o *n. cervicobrachiale*, termine particolarmente in uso nella letteratura meno recente (v. anche: BRACHIALE PLESSO, III, 177).

Il dolore, la cui irradiazione all'arto superiore rispetta talvolta la distribuzione di un particolare nervo, compare per lo più improvvisamente, sebbene in un certo numero di casi sia preceduto da una sensazione dolorosa muscolare alla spalla e al collo. L'intensità e le caratteristiche del dolore sono variabili: alcuni malati lamentano un dolore sordo, continuo, altri riferiscono scoppi parossistici descritti come «pugnalate» o «trafitture di aghi». La sintomatologia dolorosa viene spesso aggravata da movimenti del collo o da manovre quali colpi di tosse e starnuti (che indirizzano allora verso una genesi radicolare).

Digitized by Google

In realtà tale sindrome può essere espressione delle più varie patologie, a sede radicolare, tronculare, nel plesso, tra cui vanno particolarmente segnalate: discopatie cervicali, tumori extradurali, radicolopatie, plessopatie e neuropatie infiammatorie, dismetaboliche (diabete, gotta), compressive. Anche in tali casi, pertanto, il termine n. appare impropriamente usato, trattandosi di sindromi dolorose neuropatiche: peraltro, sul piano clinico, la dizione di *n. cervicobrachiale* è abitualmente mantenuta in quei casi che vengono a guarigione spontaneamente o con terapia sintomatica — per lo più nel giro di settimane o mesi — e in cui ancora il dolore rispetti il territorio di distribuzione di uno o più nervi.

Un cenno particolare merita l'*amiotrofia nevralgica della spalla* o *sindrome di Parsonage e Turner*, per il suo caratteristico quadro clinico costituito da dolore alla spalla e all'arto superiore, talvolta molto intenso e profondo, «rodente», «bruciante», seguito nel giro di giorni (fino a settimane) da paralisi atrofica dei muscoli del cingolo scapolare. L'etiologia di tale forma non è conosciuta, benché alcuni casi siano insorti dopo sindromi influenzali e altri dopo iniezioni di sieri eterologhi, per cui è stato invocato un meccanismo immunoallergico.

L'accostamento di tale sindrome alle n. è giustificato in quanto la sintomatologia dolorosa iniziale non differisce da quella delle forme in precedenza trattate, e la diagnosi non è possibile se non ad avvenuta comparsa della paralisi atrofica. La prognosi dell'amiotrofia nevralgica della spalla è buona, benché la completa guarigione avvenga, talora, dopo 1-2 anni.

Nevralgie intercostali

La sintomatologia delle *n. intercostali* è costituita da dolori che si irradiano lungo il territorio di uno o più nervi intercostali, da un solo lato della gabbia toracica, e sono descritti come sensazione di «scarica elettrica», «bruciori», «punture d'ago», talora continui, altre volte intermittenti, spesso esacerbati da movimenti respiratori, da posizioni particolari della colonna, dallo starnuto e dalla tosse.

Le n. intercostali sono, in realtà, dei dolori neuropatici, in cui la fenomenologia irritativa rappresenta l'elemento clinico preminente o esclusivo: esse si manifestano in corso di malattie batteriche e virali, o di patologie che colpiscono elettivamente la colonna vertebrale (traumatismi, spondilosi e spondiliti, tumori) o le strutture meningoradicolari. Nei casi in cui non è possibile identificare una precisa etiologia e che in genere si risolvono spontaneamente viene invocato il solito fattore «reumatico».

Un cenno particolare per la frequenza e intensità dei dolori merita la n. erpetica e posterpetica, che accompagna o segue l'eruzione zosteriana al torace.

È ancora da ricordare che, in corso di affezioni viscerali, particolarmente pleuropolmonari, possono aversi dolori riferiti del tutto simili alle n. intercostali.

Nevralgie del plesso lombare

Sono descritte sindromi nevralgiche a carico del nervo femorale, del nervo femorocutaneo laterale e del nervo otturatore.

La *n. del nervo femorale* si manifesta con dolori nel territorio d'innervazione sensitiva dello stesso (faccia anteromediale della coscia e della gamba, sino al malleolo interno). Un accurato esame obiettivo permette di rilevare molto spesso la contemporanea presenza di segni motori, quali ipotrofia e deficit del quadricipite, diminuzione del riflesso rotuleo, per cui, in realtà, si tratta di una neuropatia femorale a prevalente espressione sensitiva. La compressione del nervo all'arcata femorale e la manovra di Wassermann (flessione forzata della gamba sulla coscia e contemporanea iperflessione plantare del piede a paziente prono) evocano dolore. Il quadro è per lo più espressione di diabete o di patologie locali che interessano il nervo nel bacino.

La *n. del nervo femorocutaneo laterale*, ramo esclusivamente sensitivo del plesso lombare, o *meralgia parestesica*, interessa la faccia anterolaterale della coscia. I pazienti lamentano una sensazione di dolore urente, continuo, nel territorio suddetto ove obiettivamente è spesso rilevabile una disestesia dolorosa; il disturbo è accentuato dalla stazione eretta e la compressione del nervo all'emergenza nella parte alta dell'arcata femorale risulta dolorosa. Tale n. compare per lo più in soggetti di età media; in una minoranza di casi è espressione di patologie radicolari o vertebrali a livello lombare, mentre più spesso l'etiologia rimane sconosciuta, pur essendovi alcuni fattori predisponenti quali: obesità, gravidanza, piede piatto e attività che richiedano una prolungata stazione eretta (camerieri, commessi).

Il nervo otturatore si distribuisce alla cute di una piccola area della faccia mediale della coscia. Fuoriuscendo dal foro otturato il nervo può essere compresso da ernie o adenopatie che provocano una *n. otturatoria* sintomatica.

Nevralgia del plesso sacrale

La *n. del nervo sciatico* o semplicemente *sciatica* è tra le più frequenti affezioni dolorose dell'arto inferiore e si estrinseca nel territorio sensitivo di tale nervo. L'argomento è trattato sotto la voce SCIATICA.

Nevralgie del plesso pudendo

La *n. pudenda* o *anoperineale* è caratterizzata da dolori di varia intensità, spesso marcati, talora parossistici, avvertiti nella regione perineale e ai genitali; tali territori risultano estremamente sensibili al tatto per cui anche lievi pressioni sono spesso intollerabili. La ricca innervazione somatica e viscerale della regione, con la presenza di numerose anastomosi e sovrapposizioni di rami, rende difficile un'esatta delimitazione del territorio interessato.

I casi in cui non è possibile giungere all'identificazione di un fattore causale sembrano essere particolarmente numerosi. Sono descritte n. pudende dopo traumi locali, nonché in ciclisti e cavallerizzi; la prevalente unilateralità del dolore, in alcuni casi, conferma il possibile ruolo di fattori locali; comunque molti AA. sottolineano l'importanza di una componente psichica.

Diagnosi

Il primo problema diagnostico che si pone di fronte a una n. riguarda l'identificazione del nervo interessato: si è già precisato che nelle n. extratrigeminali dei nervi cranici il valore di tale ricerca risulta spesso, in realtà, più speculativo che pratico. In tali casi, comunque, può essere utile la precisazione di sede del dolore, dal momento che se questo interessa la base della lingua o una tonsilla si tratta sicuramente di una n. del glossofaringeo; anche la presenza di *triggers* indirizza verso una n. del IX piuttosto che del VII in cui i *triggers* sono infrequenti e dubbi. Anche in alcuni casi di n. facciali atipiche il voler attribuire il dolore a un nervo non sempre ha comportato, praticando l'anestesia dello stesso, una definitiva scomparsa del disturbo. Per contro, nelle altre forme di n. (trigemino, arti e tronco) l'attribuzione del dolore al rispettivo nervo non crea particolari problemi.

Si è già detto che la distinzione tra n. primarie e secondarie si basa su criteri clinici di cui l'elemento più rilevante è il carattere del dolore. Non si deve però dimenticare che ogni n. essenziale può essere sintomatica, e pertanto un corretto comportamento diagnostico dovrebbe sempre partire dalla ricerca di una precisa etiologia del dolore anche in quei casi in cui la sintomatologia e la storia clinica lasciano in ombra l'ipotesi di una forma secondaria.

L'esistenza di altre manifestazioni concomitanti alla n. (disturbi motori o deficit sensitivi, segni di compromissione di strutture vicine) indirizza verso una forma sintomatica, obbligando il medico ad approfondire la ricerca etiologica: si deve però ricordare che una lieve disestesia, al pari di disturbi gustativi e secretori, può accompagnarsi a n. di nervi cranici clinicamente «essenziali».

Un criterio particolarmente significativo è costituito dall'osservazione seriata nel tempo, in quanto la comparsa di nuovi fenomeni clinici nel corso di una n. sta a indicare, oltre alla sicura natura sintomatica, l'evolutività della patologia sottostante, richiedendo un approfondimento o la ripetizione di indagini.

Di fronte a un dolore nevralgico è opportuno, in ogni caso, sottoporre il paziente ad alcuni accertamenti di base; una glicemia e una curva da carico glicidico, nonché gli abituali altri esami ematochimici, un esame completo del liquor, esami radiografici dei territori interessati, un esame otorinolaringoiatrico (nelle n. craniofacciali) costituiscono la routine iniziale in ogni n. Quando sia confermato il sospetto della secondarietà della n. dovranno ovviamente essere eseguite tutte quelle indagini neuroradiologiche, e più genericamente strumentali (T.A.C., contrastografie, etc.), che il quadro clinico, volta a volta, suggerisce.

Lo studio neuroelettrico della conduzione nervosa del nervo sospettato, quando sia tecnicamente possibile, e lo studio dei riflessi trigeminofacciali nelle n. del territorio cefalico possono anche fornire un aiuto per stabilire la sintomaticità del caso.

Se si tratta di n. intercostali, del plesso lombare o di n. pudenda il dolore può essere espressione di patologie di organi e strutture viciniori, per cui saranno utili visite internistica, chirurgica, urologica e ginecologica nonché i relativi accertamenti di competenza.

La n. erpetica e posterpetica costituisce un'evenienza abbastanza frequente (nel 10-15% dei casi è colpito il distretto cefalico) e la diagnosi di tale forma non crea, in genere, problemi per la tipica distribuzione metamerica del dolore, per lo più urente, e il suo associarsi, dapprima, alle manifestazioni vescicolari e successivamente all'iperpigmentazione cutanea. Si deve però tener conto che il dolore può talvolta precedere di alcuni giorni l'eruzione, e in altri casi protrarsi al di là della risoluzione della fenomenologia cutanea.

La diagnosi differenziale tra n. e causalgia non pone particolari problemi se si tiene conto che quest'ultima forma (v. CAUSALGIA) compare dopo traumi; che il dolore — bruciante e continuo — si estende al di là del territorio sensitivo del nervo; che sono presenti manifestazioni vegetative e trofiche (cute fredda, cianotica, edematosa, fenomeno di Raynaud e, talvolta, atrofia ossea acuta di Sudeck) e che la sintomatologia risente particolarmente delle modificazioni termiche ambientali e di stati emotivi che influenzano il tono vegetativo.

Terapia

La condotta terapeutica deve essere attuata in una duplice direzione, mediante un *trattamento sintomatico* del dolore e un *trattamento causale* che tenda a rimuovere la *noxa*, quando ciò sia possibile.

Nelle n. essenziali dei nervi cranici la terapia medica elettiva è costituita dalla difenilidantoina (Dintoina ®) e dalla carbamazepina (Tegretol ®), talora usati in associazione: la maggiore efficacia di uno o dell'altro farmaco è tuttora argomento controverso.

In molte n. atipiche della faccia, in cui risulta evidente una componente vasomotoria, il trattamento iniziale di scelta è costituito dai comuni farmaci antiemicranici, derivati dell'ergotamina e della caffeina, da preferire, almeno in prima istanza, ad altri prodotti attivi nelle cefalee vasomotorie (pizotifene, metisergide, betabloccanti, etc.) anche per la loro più immediata efficacia. Anche l'indometacina, dotata di potente azione inibitrice della bradikinina, si è dimostrata utile in alcune di queste n.

Nei dolori nevralgici del tronco e degli arti trovano indicazione i comuni analgesici. La preferenza deve essere data agli analgesici non narcotici (salicilici, fenacetina, pirazolonici, propossifene, etc.) usati singolarmente o in associazione, anche con barbiturici e caffeina; nei casi più resistenti possono, comunque, essere utilmente impiegati prodotti a base di codeina e pentazocina. Solo in casi eccezionali per intensità e resistenza si ricorrerà alla morfina e ad altri narcotici di sintesi.

L'uso degli antinevralgici risulta spesso avvantaggiato dall'associazione con sedativi (barbiturici, benzodiazepine, fenotiazine, etc.) che agiscono sull'eventuale componente psichica.

L'impiego di vitamine del complesso B, e segnatamente della tiamina, nelle n., benché radicato nella pratica clinica, non appare, in realtà, razionalmente giustificato se non nei casi di dolori neuropatici di origine carenziale, come nelle neuropatie alcoliche, in cui sia presente un deficit vitaminico.

Manovre anestesiologiche (quali l'infiltrazione di nervi o gangli) e neurochirurgiche rappresentano sempre un'indicazione di seconda scelta, da attuarsi solamente quando tutti i tentativi di terapia medica siano falliti. La tab. II è dimostrativa di n. craniofacciali risolte solo dopo ripetuti interventi in sedi diverse; la non precisa conoscenza del livello neuronale a cui agiscono i meccanismi algogeni deve far porre riserve sulla sicura scomparsa del dolore a seguito di interventi che non siano indirizzati alla rimozione di una specifica *noxa*. L'alcolizzazione del nervo o ganglio interessati rappresenta ancora una manovra efficace, mentre le tecniche più recenti di trattamento delle n. dei nervi cranici sono costituite dalla termocoagulazione percutanea dei gangli con apparecchiature stereotassiche e sotto controllo radiologico.

Assolutamente da evitare sono le infiltrazioni epidurali con vari anestetici, che purtroppo, talvolta, vengono attuate con facilità nei casi di n. del tronco e degli arti, in quanto, a seguito di erronea penetrazione dell'anestetico al disotto della dura madre, possono derivarne aracnoiditi iatrogene a evoluzione più drammatica dell'originaria n.

Un giudizio sui risultati dei trattamenti di agopuntura nelle n., tenuto conto che i meccanismi fisiopatologici interessati risultano non chiariti, deve essere mantenuto sospeso, anche se la letteratura occidentale degli ultimi anni si va costantemente arricchendo di contributi sull'argomento.

Bibliografia

Beaver D. L., Moses H. L., Ganote C. E., *Arch. Pathol.*, 1965, **79**, 557; 571.
Bickerstaff E. R., *Cluster Headaches*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 5, 1968, North-Holland, Amsterdam.

Briani S., Ammannati F., *Riv. Neurobiol.*, 1978, **24**, 285.
Crue B. L., Todd E. M., Carregal E. J. A., *Cranial Neuralgia (Neurophysiological Considerations)*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 5, 1968, North-Holland, Amsterdam.
Glaser M. A., *Arch. Intern. Med.*, 1940, **65**, 340.
Hunt R., *Arch. Otolaryngol.*, 1907, **36**, 543.
Hunt R., *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1909, **36**, 321.
Hunt R., *Brain*, 1915, **38**, 418.
Hunt R., *Arch. Neurol. Psychiatr. (Chicago)*, 1937, **37**, 253.
Jannetta P. J., *J. Neurosurg.*, 1967, **26**, 109; 159.
Jannetta P. J., *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 1975, **100**, 53.
Kerr F. W. L., *Arch. Neurol.*, 1963, **8**, 15.
Kerr F. W. L., *J. Neurosurg.*, 1967, **26**, 168.
Kerr F. W. L., Miller R. H., *Arch. Neurol.*, 1966, **15**, 308.
Laterza A., Valassi F., *Riv. Neurobiol.*, 1975, **21**, 18.
List C. F., *Cranial Neuralgia (Introduction, Definitions, Anatomic and Pathologic Aspects)*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 5, 1968, North-Holland, Amsterdam.
Pampus I., Wahle H. *et al.*, *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*, 1962, **30**, 506.
Penman J., *Trigeminal Neuralgia*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 5, 1968, North-Holland, Amsterdam.
Sachs E. jr., *J. Neurosurg.*, 1968, **28**, 54.
Spillane J. D., *Proc. R. Soc. Med.*, 1954, **47**, 371.
Wilson S. A. K., *Neurology*, 1940, William & Wilkins, Baltimore.

FULVIO VALASSI E LUCIO G. LAZZARINO

NEVRASTENIA

F. *neurasthénie*. - I. *neurasthenia*. - T. *Neurasthenie*. - S. *neurastenia*.

La nevrastenia ha costituito uno dei concetti nosografici più discussi.

Il termine fu creato da Beard per indicare una concezione patogenetica e non l'aspetto sintomatologico. Fu Griesinger a considerare come denominatore comune della sintomatologia nevrastenica la debolezza irritabile; fin dall'inizio gli AA. tedeschi (Moebius) contrapposero una n. acquisita (n. nel senso di Beard) a una n. costituzionale in cui comprendevano le ossessioni e le fobie (Hocke) o perlomeno le mettevano in parallelo (Weygand). Charcot tentò d'inquadrare meglio la sintomatologia della n. distinguendo i sintomi principali da quelli accessori, e successivamente Janet distinse la n. dalla psicastenia. Nelle scuole francesi, però, dopo che Dupré creò il concetto nosografico di psiconevrosi emotiva, non sempre risultarono chiare le distinzioni tra quest'ultima, la n. e la psicastenia.

Più precise delimitazioni si ebbero per merito di Freud che staccò dalla n. (caratterizzata per la debolezza irritabile) la nevrosi d'ansia (ansia cosciente, ansia liberamente flottante, etc.) e l'isterismo d'angoscia; su tali direttive si orientò la maggior parte delle scuole angloamericane e parte di quelle francesi. Le scuole tedesche, pur considerando sempre come disturbo fondamentale della n. la debolezza irritabile, hanno distinto una reazione nevrastenica (ad es., Stertz, Bumke) e il nervosismo endogeno (o n. costituzionale), che alcuni AA. (ad es., K. Schneider) hanno fatto rientrare nelle personalità psicopatiche; accanto alla reazione nevrastenica considerano poi la pseudonevrastenia o n. organica (da sofferenza cerebrale), la sindrome astenico-iperestesico-emotiva (quale esito di psicosi sintomatiche), la n. psicogena e la pseudonevrastenia della melancolia. L'ansia, le fobie e le ossessioni non vengono fatte rientrare più nel nervosismo endogeno ma considerate sotto altri punti di vista. Le scuole italiane hanno seguito, per lo più, le distinzioni fra n. acquisita e n. costituzionale.

Un contributo degno di considerazione è stato quello di due AA. italiani (Bini e Bazzi). Tali AA. criticano il concetto di debolezza irritabile quale sintomo fondamentale della reazione nevrastenica (o n. acquisita) e del nervosismo endogeno (o n. costituzionale) sostituendolo con quello di allarme (v.). L'allarme nevrastenico, secondo questi AA., avrebbe un profilo clinico peculiare che lo differenzia dall'ansia e dall'idea coatta. In base al sintomo fondamentale «allarme» gli AA. distinguono i seguenti aspetti nosografici.

1) Sindrome nevrasteniforme o pseudonevrastenica (o astenia iperestesico-emotiva) che, dal punto di vista clinico, è molto simile a una reazione emotiva da stanchezza eccessiva ed è caratterizzata da astenia, irritabilità, iperemotività, cenestopatia e *assenza di vero allarme*; la etiologia è sicuramente esogena.

2) Sindrome nevrastenica propriamente detta, in cui i suddetti sintomi possono esser presenti, ma non ne costituiscono l'essenza, che è invece rappresentata dal nucleo dell'allarme. Riguardo all'etiopatogenesi, la sindrome può manifestarsi, o come reazione psicogena o come episodio psiconevrotico (forma semplice, forma psichestesica, forma fobica, forma ipocondriaca), oppure essere connaturata in un tipo di personalità psicopatica (personalità astenica, personalità astenico-ipocondriaca).

3) Melancolia lieve pseudonevrastenica, nella quale si evidenzia un quadro clinico simile a quello dell'allarme, con prevalenza, però, di elementi depressivi.

Bibliografia

Beard G. M., *A Practical Treatise on Nervous Exhaustion (Neurasthenia)*, 1880, William, New York.
Bini L., Bazzi T., *Trattato di psichiatria*, II/2, 1967, Vallardi, Milano.
Chatel J. G., Peele R., *Am. J. Psychiatry.*, 1970, **126**, 1404.
Verhaert S., Pierloot R., *Evol. Psychiatr.*, 1981, **46**, 183.

RED.

NEVRITI

F. *névrites*. - I. *neuritis*. - T. *Nervenentzündungen*; *Neuritiden*. - S. *neuritis*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

Il termine *nevrite* indica, propriamente, le affezioni infiammatorie del sistema nervoso periferico e dei nervi cranici, ma viene spesso usato anche per designare affezioni compressive e degenerative le quali, propriamente, devono essere denominate neuropatie.

In neuropatologia e nella recente nosografia il termine *neuropatia* viene preferito a *n.* perché i quadri istologici raramente mostrano reperti tipici della reazione flogistica (infiltrati, essudati, etc).

Nel linguaggio clinico, sia per la frequente mancanza di correlati neuropatologici, sia per l'imperfetta conoscenza dei fattori etiopatogenetici, i termini *n.* e *neuropatia* (particolarmente *mononevrite-mononeuropatia; polinevrite-polineuropatia*) vengono spesso usati indistintamente. La compromissione del nervo, sia essa infiammatoria o degenerativa, determina l'alterazione (attenuazione o abolizione) di una delle proprietà fisiologiche fondamentali della fibra nervosa: la conduzione dell'im-

Digitized by Google

pulso nervoso. Sul piano fisiopatologico ciò comporta la compromissione delle funzioni motorie, sensitive e vegetative del sistema nervoso periferico (separatamente o globalmente), con interessamento dei potenziali d'azione nervosi o evocati muscolari; sul piano clinico la comparsa di sintomi deficitari e/o irritativi: paresi o paralisi flaccide dei muscoli connessi, atrofia e alterazioni dell'eccitabilità muscolare; attenuazione o abolizione, nei territori interessati, di una o più specifiche funzioni sensitive; ipo-, areflessia muscolotendinea; disturbi vegetativi localizzati o sistemici (anidrosi, vasoparalisi, ipotensione arteriosa, turbe del ritmo cardiaco, impotenza, etc.). Separatamente, o in aggiunta ai suddetti sintomi, possono comparire disturbi irritativi: parestesie, crampi, fascicolazioni e fibrillazioni nei muscoli scheletrici pertinenti, etc.

Etiologia

La letteratura concernente le *neuropatie*, in senso lato, e le loro cause, note o presumibili, è molto vasta. Bisogna tener conto che etiologie diverse possono dar luogo a uno stesso quadro clinico in quanto alcune frequenti neuropatie a distribuzione più o meno sistemica appaiono come un modello aspecifico di reazione a *noxae* diverse, verosimilmente operanti mediante meccanismi immunitari (cfr., ad es., le poliradicoloneuropatie parainfettive, le forme paraneoplastiche, etc.). Alcune etiologie sono frequenti (ad es. diabete, alcolismo), altre sono del tutto rare; in aumento appaiono le affezioni causate da farmaci e da tossici industriali. Inoltre, la variabile suscettibilità individuale comporta che cause potenziali divengano lesive in determinati individui o in particolari condizioni morbose. È ancora rilevante l'incidenza di affezioni del sistema nervoso periferico da causa sconosciuta (neuropatie cosiddette *idiopatiche*) e anche quadri clinici da tempo conosciuti, come, ad es., la poliradicolonevrite infiammatoria di Guillain-Barré, restano imperfettamente definiti riguardo ai limiti nosologici, alla patogenesi e alla terapia specifica. Accanto a fattori sistemici (tossici, infettivi, genetici, etc.), con espressione clinica diffusa oppure localizzata, esistono cause del tutto locali (compressioni, stiramenti, etc.) con fenomenologia circoscritta.

Le neuropatie più significative, per interesse neuropatologico e per incidenza clinica, vengono esposte nei capitoletti successivi.

Anatomia patologica

Il sistema nervoso periferico tollera molto più di quello centrale l'anossia e l'ischemia; l'assenza di fattori protettivi propri del S.N.C., quali le meningi, il liquor, la barriera ematoencefalica, rendono, al contrario, il sistema nervoso periferico più sensibile a svariate altre *noxae* (infettive, metaboliche, tossiche, immunitarie, meccaniche, etc.) che interferiscono con il metabolismo o con la continuità anatomica della cellula nervosa. Va ricordato, inoltre, che la lunghezza degli assoni comporta che le aree periferiche di assoplasma risultino molto distanti dal loro centro trofico, il corpo cellulare, da cui origina il flusso delle sintesi proteiche (*flusso assonale*).

Non esiste una classificazione soddisfacente e definitiva delle affezioni del sistema nervoso periferico e, in mancanza di dati sufficienti riguardo ai meccanismi etiopatogenetici, alcune classificazioni seguono prevalentemente un'impostazione morfologica. Quella elaborata da Greenfield (1958) costituisce ancora il punto di riferimento di più recenti classificazioni. Essa distingue le neuropatie in: 1) parenchimatose; 2) interstiziali; 3) vascolari; 4) traumatiche o meccaniche.

La classificazione di Bots (1970) distingue le neuropatie in: 1) parenchimatose; 2) interstiziali (infiammatorie e non infiammatorie); 3) vascolari e ischemiche; 4) da agenti fisici; 5) da tumori.

Dyck, Thomas e Lambert (1975) omettono una esplicita classificazione, mentre Weller e Cervòs-Navarro (1977) ne presentano una complessa a indirizzo clinico.

Per l'intima connessione anatomica tra componente parenchimale (neurone e mielina) e tessuto interstiziale (endo-, peri-, epinevrio) è naturale che differenti *noxae* finiscano per coinvolgere tutte le componenti del nervo e pertanto non è utile una rigida distinzione tra le diverse forme. Tuttavia la separazione in neuropatie parenchimatose e interstiziali mantiene una sua validità perché molto spesso le lesioni prevalgono, ora nel parenchima, ora nel connettivo.

1) Le *neuropatie parenchimatose* sono caratterizzate da degenerazione neuronale primaria o da demielinizzazione segmentaria; sovente si osservano quadri istopatologici di tipo misto in cui non è facile identificare la lesione primitiva. In proposito occorre ricordare come l'insufficiente conoscenza delle correlazioni metaboliche che intercorrono, anche in condizioni normali, tra neurone e mielina rappresenti un ostacolo alla comprensione della fisiologia del nervo periferico e all'inquadramento della sua patologia. Sia i quadri di degenerazione neuronale che quelli di demielinizzazione segmentaria possono prodursi in forme acute e croniche a seconda della natura dell'agente patogeno e delle variabili modalità di reazione individuale.

La *degenerazione neuronale primaria (o assonale)* è caratterizzata da quadri microscopici di rigonfiamento del corpo cellulare, frammentazione di neurotubuli e neurofilamenti, cromatolisi, vacuolizzazione della mielina; se il processo patogeno non si arresta, segue la dissoluzione della cellula nervosa. Tali quadri si osservano in talune malattie nutrizionali con carenza di Vit. B_1 (alcolismo, beri-beri) e in intossicazioni da triortocresilfosfato (TOCP), acrilamide, tallio, alcaloidi della vinca, isoniazide.

Con l'espressione *dying back* (letteralmente: «morte verso l'indietro») si indica il progredire della degenerazione neuronale dalle terminazioni distali delle fibre di più grosso calibro verso il soma cellulare, non correlabile a un primitivo danno del soma stesso. Questo modello di degenerazione è stato ampiamente studiato nelle neuropatie indotte da TOCP e da acrilamide. I solventi esacarbonici (l'n-esano è un diffuso componente delle colle) determinano rigonfiamenti assonali prevalentemente distali. La *neuropatia uremica* è l'espressione della degenerazione assonale nelle estremità distali sensitive mentre la demielinizzazione segmentaria rappresenta una modificazione secondaria. Per la degenerazione assonale nel diabete e nella porfiria v. sotto.

La *demielinizzazione segmentaria*, osservata da Gombault nel 1880 nelle cavie intossicate con carbonato di piombo, è caratterizzata da degenerazione della mielina, circoscritta ad uno o più segmenti: si osserva, oltre che nel saturnismo, nella tossinfezione difterica e in alcune neuropatie eredodegenerative (malattia di Charcot-Marie-Tooth, neuropatia ipertrofica di Déjerine-Sottas), nella leucodistrofia metacromatica e nella neuropatia diabetica. Nella sindrome di Guillain-Barré, oltre a demielinizzazione segmentale, si osservano infiltrati linfocitari che suggeriscono la possibile patogenesi immunitaria del processo.

Stratificazioni concentriche di cellule di Schwann costituiscono il substrato patologico delle *neuropatie iper-*

Digitized by Google

trofiche; la forma più tipica è quella familiare di Déjerine-Sottas in cui le cellule di Schwann in soprannumero formano i cosiddetti «bulbi di cipolla». Questi peculiari aspetti istologici che, in misura minore, si ritrovano nella forma ipertrofica della malattia di Charcot-Marie-Tooth, nella malattia di Refsum e nelle polinevriti ricorrenti, sarebbero l'espressione di eventi successivi e ripetuti di demielinizzazione e rimielinizzazione.

La *neuropatia diabetica* include una varietà di sindromi che differiscono nelle manifestazioni cliniche e verosimilmente anche nelle basi patologiche, le quali, comunque, appaiono scarsamente correlate all'entità del diabete. L'angiopatia, ovvero l'occlusione degenerativa dei *vasa nervorum*, non sembra essere il fattore determinante, mentre si delinea il ruolo decisivo della cronica turba metabolica degli zuccheri. La prevalente localizzazione distale e il precoce interessamento di fibre scarsamente mielinizzate e amieliniche avvalora l'ipotesi di una primitiva sofferenza assonale. Nei casi conclamati il quadro istologico è caratterizzato da perdita di fibre mieliniche e amieliniche, da demielinizzazione segmentale con circoscritte aree di cellule di Schwann proliferanti e da aumento del connettivo nel contesto del nervo.

La natura delle lesioni del nervo periferico nella *porfiria* acuta è controversa: il danno neuronale appare costante mentre esistono in letteratura contraddittorie osservazioni riguardo all'entità della demielinizzazione segmentaria. Sono maggiormente affette le terminazioni di larghe fibre motorie nel contesto di muscoli prossimali.

2) Le *neuropatie interstiziali* sono caratterizzate dalla primitiva e prevalente localizzazione delle lesioni nel tessuto connettivo del nervo. Si distinguono in forme *infiammatorie* e *non infiammatorie*.

Tipicamente infiammatoria è la neuropatia in corso di lebbra, in quanto il *Mycobacterium leprae* ha un tropismo elettivo per i nervi periferici nei quali si formano infiltrati di tipo linfocitario o epitelioide, talvolta con cellule giganti tipo Langhans, che portano alla sclerosi del connettivo e del parenchima. Anche nei casi di sindrome di Guillain-Barré vi è infiltrazione del nervo periferico (oltre che delle radici spinali) da parte di cellule linfocitarie e della serie monociti-macrofagi; la demielinizzazione, come già detto, è di tipo segmentale.

Un aspetto tipico di neuropatia interstiziale non infiammatoria si osserva in corso di amiloidosi, sia nella forma ereditaria che in quella secondaria a disprotidemie, con caratteristici depositi di amiloide nell'endo- e perinevrio.

Alcune neuropatie sono di difficile inquadramento. Tra queste la neuropatia in corso di panarterite nodosa, in cui il processo infiammatorio appare limitato alle pareti delle piccole arterie delle quali provoca l'obliterazione con successiva sofferenza delle componenti neurali.

Le paraproteinemie provocano neuropatie periferiche

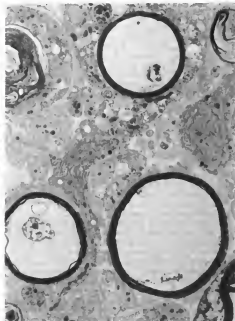
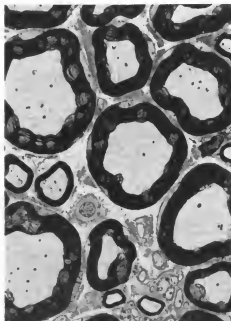



Fig. 1. *A sinistra*: nervo normale sezionato a livello di un nodn di Ranvier. Si osservano fibre mieliniche e amieliniche di vario calibro come è tipico di un nervo misto. A metà del campo di destra, si vede il nucleo di una cellula di Schwann in rapporto con fibre non mieliniche (*freccia*). 4800 ×. *A destra*: degenerazione walleriana. Moncone distale di nervo sciatico di topo sezionato 5 giorni prima. La mielina delle 3 fibre visibili è ancora relativamente conservata mentre i rispettivi assoni sono completamente degenerati. Due macrofagi sono penetrati nell'endonevrio; un terzo, di cui si vede il solo citoplasma, ha già circondato la fibra in alto. 4800 ×. (*Osservazione F. Scaravilli*).

Digitized by Google

con meccanismo sostanzialmente oscuro: sono descritti quadri d'infiltrazione linfocitaria unitamente a modificazioni degenerative di assoni e mielina. Nelle leucosi la neuropatia periferica è abitualmente dovuta a diffuse infiltrazioni, emorragie, infarcimenti. La sarcoidosi provoca generalmente infiltrazione granulomatosa e compressione dei nervi cranici, raramente di quelli spinali. Le neuropatie non metastatiche in corso di neoplasie (l'associazione più frequente è quella con i carcinomi polmonari) rientrano nel più vasto capitolo della patologia paraneoplastica: il dato istologico più significativo è la demielinizzazione; il danno assonale varia considerevolmente da caso a caso.

La degenerazione assonica che segue alla sezione anatomica (*neurotmesi*) o alla severa interruzione della continuità metabolica delle fibre nervose procede con una successione di eventi il cui modello di riferimento è rappresentato dalle modificazioni del moncone distale del nervo dopo transezione che, descritta da Waller nel 1850, prende il nome di *degenerazione walleriana.* Dopo poche ore dalla lesione l'assone si rigonfia e la mielina si ritrae fino al più vicino nodo di Ranvier. A partire dalla 24ª h i neurotubuli ed i neurofilamenti si frammentano e scompaiono entro la 48ª h. Dopo 3 giorni inizia la decomposizione della mielina e cominciano a moltiplicarsi le cellule di Schwann. Dal 4° giorno gli assoni sono ridotti a piccoli frammenti ovoidali, argentofili; la digestione della mielina si completa in ca. 45 giorni (fig. 1).

Con il termine di *reazione assonale* (o *primaria di Nissl* o *retrograda*) si designano le modificazioni a livello del corpo cellulare che iniziano poche ore dopo la sezione dell'assone; consistono in rigonfiamento della cellula, migrazione alla periferia del nucleo, ridistribuzione dell'RNA perinucleare (*cromatolisi*). Quando avviene la rigenerazione assonale anche il corpo cellulare ripristina il suo assetto normale. Se tra i monconi vi è contiguità, assenza d'infezione o tessuto interposto, oppure si sia proceduto a sutura chirurgica (*neurorrafia*) il processo di rigenerazione procede con la proliferazione dell'assoplasma nei cordoni di cellule di Schwann, denominate bande di Büngner, che avanzano dall'estremità del moncone distale.

In condizioni adatte, gli assoni crescono alla velocità di ca. 1 mm al giorno. Se la rigenerazione non avviene, le fibre cresciute in maniera disordinata e l'epinevrio ispessito formano sulla terminazione del segmento prossimale il *neuroma da amputazione.*

Un altro gruppo di affezioni dei nervi periferici si produce in seguito a compressione, stiramento o sezione; la prolungata compressione in sedi in cui già in condizioni anatomiche normali il nervo è confinato in uno spazio ristretto prende il nome di *intrappolamento.* Il substrato anatomico delle *neuropatie da compressione* e *intrappolamento* varia con l'entità e la durata del fattore lesionale; consiste in fenomeni di demielinizzazione circoscritta, reazione connettivale e perdita neuronale.

In molti casi di intrappolamento (ad es., nel cosiddetto tunnel carpale) non è possibile accertare la causa che altera i rapporti tra nervo e tessuti circostanti e l'affezione sembra insorgere spontaneamente. Talvolta il disturbo appare correlato a cause occupazionali, traumi, gravidanza, anomalie anatomiche (linfonodi, arterie e legamenti anomali). Endocrinopatie e turbe metaboliche, come l'acromegalia, la gotta, il mixedema, le mucopolisaccaridosi, possono indurre intrappolamento dei nervi periferici, rispettivamente per deformazione ossea, depositi tofacei e infiltrazione di mucopolisaccaridi nel connettivo neurale.

Alcune affezioni capaci di produrre neuropatie sistemiche (mielomi, crioglobulinemie, macroglobulinemia di Waldenström, amiloidosi) possono causare neuropatie da intrappolamento (abitualmente del nervo mediano al polso) sulla base di depositi specifici nell'interstizio neurale.

Aspetti clinici generali

La classificazione clinica delle neuropatie rimane largamente descrittiva: il termine *polinevrite* indica affezioni simmetriche, prevalentemente distali, sia dovute a un'etiologia tossica, sia inquadrabili come aspecifico modello di reazione del sistema nervoso a *noxae* diverse (generalmente un processo infettivo). Queste ultime forme sono in effetti, nella maggior parte dei casi, propriamente delle *poliradicolonevriti*, associate o meno a un'estensione dello stesso processo morboso alle meningi (*meningoradicolonevriti*), al midollo spinale (*mieloradicolonevriti*), all'encefalo (*encefalomieloradicolonevriti*).

Il termine *mononevrite multipla* esprime l'interessamento di due o più nervi periferici con distribuzione non necessariamente simmetrica, simultanea o successiva. Abitualmente le polinevriti riconoscono etiologie differenti da quelle delle mononevriti multiple; talvolta la stessa causa (ad es. diabete) può produrre l'una o l'altra forma clinica.

I termini *neuropatia da stiramento, da compressione, da intrappolamento*, etc., indicano forme di neuropatia distrettuale correlata a fattori locali espressi nelle stesse dizioni.

Vi sono neuropatie *eredodegenerative* o da *errori metabolici*, le quali vengono generalmente indicate da specifiche eponimie (malattia di Charcot-Marie-Tooth, malattia di Déjerine-Sottas, malattia di Refsum, etc.).

L'accurata indagine anamnestica costituisce la premessa alla corretta diagnosi e orienta le successive manovre semeiologiche e gli accertamenti strumentali e di laboratorio.

L'anamnesi dovrà indagare sulle abitudini alimentari e voluttuarie, sulla possibile esposizione a tossici (inclusi alcuni medicamenti), sulle condizioni di lavoro (ad es. microtraumi, anomale e protratte posture). Si ricercheranno eventuali recenti immunizzazioni o infezioni batteriche e virali. Evidenti danni del sistema nervoso autonomo, che raramente sono dissociati da un più generale interessamento sensitivo-motorio, verranno evidenziati ricercando difetti della sudorazione, sintomi di impotenza e d'ipotensione posturale.

Dal colloquio con il paziente si possono ricavare, inoltre, due gruppi di sintomi fra i più frequenti nelle neuropatie: le parestesie e il dolore. Le parestesie, solitamente distali e simmetriche, si ritrovano anche nelle affezioni dei cordoni posteriori del midollo (degenerazione combinata dei cordoni spinali, spondilosi cervicale, sclerosi multipla, processi espansivi, etc.); la coesistenza di segni piramidali distingue queste condizioni dalle neuropatie periferiche. Il dolore alla pianta dei piedi, palmo delle mani e segmenti distali, spontaneo oppure provocato dal contatto o dalla pressione sui tronchi nervosi, è sufficientemente caratteristico delle polinevriti, anche se talune affezioni compressive della *cauda* possono esordire in maniera analoga. Nelle polinevriti l'ipoestesia tattile e dolorifica non ha abitualmente limiti ben definiti e può interessare parzialmente e distalmente più tronchi nervosi.

L'attenuazione e abolizione dei riflessi da stiramento nelle aree denervate costituisce un cardine sintomatologico delle n. anche se comune a molte altre affezioni:

varie forme di miopatie, degenerazione combinata dei cordoni spinali, tabe, malattia di Friedreich, etc.

La rachicentesi dovrebbe essere praticata ogniqualvolta sussista un ragionevole sospetto di polinevrite. Un alto contenuto di proteine, maggiore di 100 mg/100 ml, con una normale conta delle cellule (cosiddetta dissociazione albumino-citologica), indica un interessamento delle radici nervose ed è un dato che da solo può confermare una poliradicolonevrite infiammatoria. Modesti aumenti delle proteine possono accompagnare le polineuropatie diabetiche; l'aumento delle cellule monocitarie è frequente nella fase acuta dell'*herpes zoster*, mentre cellule tumorali e ipoglicorrachia possono riscontrarsi nelle meningopatie neoplastiche.

L'elettromiografia (EMG), il calcolo delle velocità di conduzione motoria (VCM) e la misura dei tempi di latenza sensitiva consentono di precisare la sede e l'entità del processo morboso. La denervazione, ovvero l'interruzione della connessione anatomica e/o funzionale tra i muscoli e i rispettivi assoni motori si esprime con la presenza di potenziali muscolari di fibrillazione e fascicolazione e con la riduzione dell'ampiezza (voltaggio) dei potenziali evocati.

La demielinizzazione si esprime, dal punto di vista neuroelettrico, prevalentemente con la dispersione dei potenziali e con la riduzione delle velocità di conduzione motoria.

La biopsia nervosa (in genere di un nervo sensitivo cutaneo come il surale) può essere utile nei casi di gravità tale da giustificare la natura cruenta dell'esame.

Nella maggior parte delle neuropatie gli aspetti istologici non contribuiscono alla diagnosi etiologica in quanto le stesse alterazioni istopatologiche (degenerazione assonale, demielinizzazione segmentaria, neuropatia interstiziale) possono essere provocate da cause diverse.

In un ristretto numero di affezioni gli aspetti istologici acquistano, tuttavia, importanza diagnostica per la tipicità dei reperti (ad es.: leucodistrofia metacromatica, periarterite nodosa, sarcoidosi, lebbra, amiloidosi, neuropatie ipertrofiche).

Nonostante le più accurate ed esaurienti indagini cliniche, biochimiche, istologiche e strumentali, allo stato attuale circa la metà delle neuropatie periferiche diffuse resta senza etiologia e anche senza esatta classificazione.

Quadri clinici specifici

Polinevriti in corso di malattie infettive

1. *Forme tossinfettive*. – La polinevrite può insorgere in associazione a malattie infettive in conseguenza della liberazione di tossine neurotrope, come accade nella *difterite* che, prima dell'avvento della vaccinazione, era una delle cause più frequenti di polinevrite. Questa si manifesta con paralisi precoci (3-4 giorni dopo l'inizio dell'infezione) o tardive (da 30 a 80 giorni dopo), forme localizzate (paralisi velopalatina, anestesia della mucosa, paralisi faringea o laringea), forme diffuse (paralisi dell'oculomozione intrinseca, falsa presbiopia, midriasi reagente alla luce e all'accomodazione, paralisi flaccide soprattutto agli arti inferiori, forme estensive con paralisi respiratorie tipo paralisi ascendente di Landry).

Il *botulismo* è provocato da alimenti conservati, soprattutto di preparazione familiare o di piccolo artigianato. Non comporta una vera polinevrite in quanto la tossina interferisce a livello della placca neuromuscolare con paralisi oculari intrinseche, estrinseche e paralisi esofagea; solo in seguito possono essere interessati i nervi spinali con paralisi tardive degli arti.

2. *Forme parainfettive (polinevriti; poliradicolonevriti; mieloradicolonevriti)*. – Costituiscono un gruppo relativamente omogeneo di affezioni del sistema nervoso periferico (e spesso anche di quello centrale) inquadrabile come reazione aspecifica del tessuto nervoso a *noxae* diverse, verosimilmente operanti con mediazione immunitaria.

Vi comprendiamo le forme chiaramente parainfettive e le forme in cui, pur mancando una chiara correlazione con un precedente o contemporaneo processo infiammatorio, il quadro rientra nel contesto clinico della sindrome di Landry-Guillain-Barré.

Nel 1859 Landry descrisse un caso in cui a parestesie e astenia delle estremità si era associata una paralisi degli arti inferiori progredita rapidamente in senso ascendente agli arti superiori, al tronco e alla muscolatura del segmento cefalico determinando la morte del paziente dopo 8 giorni dall'esordio della malattia.

Questo quadro fu successivamente denominato paralisi acuta ascendente di Landry (v. LANDRY, PARALISI ASCENDENTE DI). Nel 1916 Guillain, Barré e Strohl descrissero due pazienti con « disturbi motori, abolizione dei riflessi osteotendinei con preservazione di riflessi cutanei, parestesie con modesta compromissione delle sensibilità obiettive, dolore alla compressione dei muscoli, modeste alterazioni delle reazioni elettriche dei nervi e dei muscoli e marcato aumento nel contenuto proteico del liquor con assenza di una reazione cellulare ». Draganescu e Claudian nel 1927 attribuirono al quadro così descritto il termine di *sindrome di Guillain-Barré*. Nel 1936 Guillain effettuò una nuova descrizione del quadro mettendone in rilievo le due principali caratteristiche: la dissociazione albumino-citologica e il carattere favorevole della prognosi. Nel 1949 Haymaker e Kernohan sulla base di 50 casi anatomopatologici unificarono, con la denominazione di *sindrome di Landry-Guillain-Barré*, le forme di paralisi ascendente riconducibili alla descrizione fatta da Landry nel 1859 con quelle descritte da Guillain-Barré nel 1916, dimostrando nei due quadri la sostanziale identità dei reperti anatomopatologici. A conferma dell'unità patogenetica delle diverse forme, Vaksman e Adams (1955), iniettando emulsioni di nervo periferico, riproducevano nei ratti un quadro di poliradicolonevrite simile clinicamente e patologicamente alla sindrome di Guillain-Barré, analogamente alle encefalomieliti sperimentali ottenute da Wolf nel 1952 con emulsioni di cervello.

Nella letteratura più recente queste forme vengono anche indicate con il termine di *neuropatie demielinizzanti acquisite* per l'aspetto istopatologico specifico di quasi costante riscontro. Gli elementi clinici ed elettrofisiologici comuni sono: 1) elevati livelli proteici liquorali; 2) marcato rallentamento della velocità di conduzione nervosa e accentuata dispersione dei potenziali evocati; 3) reperto istologico di demielinizzazione-rimielinizzazione e modeste alterazioni infiammatorie del nervo (Asbury e Lisak, 1980). Esse costituiscono ca. il 40% di tutti i casi di polineuropatia dell'adulto (Prineas, 1970); se ne distinguono forme *acute*, *croniche* e *recidivanti*. Per le forme *acute*, di cui la poliradicolonevrite acuta idiopatica, o sindrome di Landry-Guillain-Barré, è l'esempio più tipico, è ampiamente riconosciuta una patogenesi immunologica, sia mediata da cellule, a somiglianza della n. allergica sperimentale (Aranson, 1975), sia indotta da immunocomplessi circolanti (Goust, 1978; Gross, 1980; Latov, 1980). Nella storia clinica si trova spesso una precedente infezione delle prime vie aeree da 17 a 14 giorni prima dell'inizio della sintomatologia; questa relazione fra un'infezione antecedente e la relativa non frequente n. non è ancora ben chiarita: componenti della mielina possono essere alterati e incorporati nel virus per assumere funzione d'antigene; entrambe le proteine P_1 e P_2 della mielina sono state ritenute responsabili (Cook, 1971; Sheremata e coll., 1975).

Digitized by Google

Le parestesie sono frequenti, mentre la perdita di sensibilità in genere è modesta; dominano i sintomi motori: astenia dei segmenti distali degli arti inferiori, rapidamente progressiva fino a interessare la muscolatura facciale, il diaframma, i muscoli intercostali e la muscolatura degli arti superiori; la prognosi è buona e, nella maggioranza dei casi, la guarigione è completa.

Nelle forme *croniche* l'ipotesi patogenetica autoimmunitaria è meno ben dimostrata; essa sarebbe avvalorata dalla sporadica associazione di queste neuropatie con malattie sistemiche produttrici di paraproteine come il morbo di Hodgkin, il linfoma non-Hodgkin, il lupus eritematoso, il mieloma multiplo, il plasmocitoma solitario, la macroglobulinemia e altre gammapatie monoclonali e forse anche policlonali (Asbury e Lisak, 1980). Una analoga patogenesi autoimmune con deposizione d'immunocomplessi è stata ipotizzata per l'atrofia nevralgica del plesso brachiale o sindrome di Parsonage e Turner (Gathier e Bruyn, 1970; Bloch e coll., 1979). Simili alla polinevrite acuta sono le cosiddette *neuropatie croniche interminenti recidivanti* idiopatiche, che si distinguono per l'inizio subacuto e per il decorso cronico, con recidive, e possono a volte essere steroidodipendenti (Matthews, 1970).

Nel corso di alcune malattie infettive, accanto alle forme tossiche e alle reazioni aspecifiche «parainfettive» del tipo sopra discusso, possono verificarsi alterazioni dei nervi periferici con meccanismi differenti e non tutti perfettamente noti. Nella *melitense*, oltre ad una poliradicolonevrite parainfettiva, può verificarsi una n. dell'VIII nervo cranico mediata da una concomitante meningite.

Nell'*herpes zoster* può verificarsi, accanto alla poliradicolonevrite di tipo parainfettivo, una ganglionite dorsale distrettuale. Nella *lebbra* è in causa una vera n. da aggressione del nervo da parte del bacillo di Hansen (v. sotto: *mononevriti multiple*).

Polinevriti tossiche esogene

Molte sostanze organiche o minerali, penetrando nell'organismo, possono provocare polineuropatie, isolatamente o in concomitanza ad alterazioni di altri tessuti. L'assunzione dei tossici può avvenire in forma acuta o prolungata nel tempo, per ingestione, inalazione, contatto, e può essere dovuta a cause accidentali, professionali, criminose, voluttuarie o medicamentose.

Il numero di queste sostanze è in continuo aumento data la continua sintesi e utilizzazione di nuovi composti chimici nella pratica industriale e farmaceutica.

Il *saturnismo*, o intossicazione da *piombo*, costituiva in passato una frequente causa di neuropatia (medicamenti, tubature idriche in piombo, alimenti conservati in scatole contenenti impurità, etc.).

Le intossicazioni professionali sono ancora di non raro riscontro (tipografi, fabbriche di biacca, operai delle fonderie, miniere, fabbriche di minio, accumulatori, industrie vetrarie, etc.).

I sintomi sono quelli di una polinevrite diffusa, prevalentemente motoria e con alterazioni sensitive di modesta entità.

Le manifestazioni principali sono: la «caduta» della mano, con risparmio però del muscolo brachioradiale, e la «caduta» del piede. Forme generalizzate venivano descritte nei bambini quando erano diffusi i giocattoli di piombo e quando le nutrici usavano i paracapezzoli di piombo; si presentavano con quadri di polinevrite diffusa associata a encefalopatia con idrocefalo, anemia, febbre e dolori viscerali.

A questo stato possono associarsi alterazioni ematiche e sintomi gastrointestinali. Nelle urine e nel sangue si repertano notevoli quantità di piombo. L'orletto gengivale di Burton può essere utile alla diagnosi (v. anche: SATURNISMO).

La neuropatia da intossicazione di *mercurio* è descritta in operai delle miniere di mercurio e addetti alla distillazione, doratura, argentatura, stagnatura, o in intossicazioni accidentali come nella ingestione di pesci e crostacei contaminati in seguito a inquinamento delle acque con scarichi industriali. La polinevrite è essenzialmente motoria e, associandosi talvolta a segni piramidali, può simulare una sclerosi laterale amiotrofica.

L'intossicazione da *arsenico* è connessa all'assunzione di As trivalente. In disuso come medicamento, l'As è ancora largamente usato come insetticida (arseniato di piombo), antiparassitario, ratticida, nella concia delle pelli, nelle fabbriche di anilina e colori. L'intossicazione cronica provoca una polinevrite sensitivomotoria con segni cutanei associati (ipereheratosi palmoplantare, caduta dei capelli e peli, strie ungueali trasversali).

Il *tallio* è impiegato in alcune industrie (prodotti ottici, lampade al tungsteno, etc.), come insetticida e ratticida; un tempo era usato in cosmetica come depilatore. Non raro ne è l'impiego criminoso, in quanto il tallio è incolore e insapore. L'intossicazione determina una neuropatia sensoria distale, con atroci dolori ai piedi che scatenano un'agitazione spettacolare, tale da portare spesso al suicidio. Sintomi associati sono un'alopecia massiva e disturbi addominali.

Altri metalli e metalloidi che possono provocare polinevriti sono: l'*antimonio*, il *bismuto*, il *rame*, il *fosforo*, lo *zinco*. Possono causare polineuropatie tossiche molte sostanze organiche o di sintesi quali le *benzine*, i *prodotti derivati dal petrolio* (butano, pentano e, soprattutto, n-esano), gli *esteri fosforati del creosoto*, fra cui il principale è il triortocresilfosfato (TOCP). Questo è stato spesso in causa in passato perché in uso come medicamento (nella tbc polmonare) o quale responsabile di massive intossicazioni collettive (era presente nelle bevande alcoliche ottenute da estratti di zenzero durante il proibizionismo: *ginger paralysis*). A tale sostanza sono stati, inoltre, attribuiti i danni da frodi e sofisticazioni alimentari in epoca più recente (olio di oliva sofisticato come nella grande intossicazione di Meknés nel Marocco, nel 1959, e in Spagna, nel 1981). Negli ultimi anni il suo impiego nell'industria delle calzature e delle pelletterie, insieme all'n-esano, ha provocato numerosi casi di cosiddetta polinevrite da collanti. Ricordiamo ancora il *solfuro di carbonio* (solvente di oleoresine aromatiche vegetali o animali), di largo impiego nella produzione di oli, profumi, sete artificiali e, soprattutto, nella vulcanizzazione del caucciù e il *tetracloroetano*, impiegato nella verniciatura delle ali degli aeroplani e nella produzione di perle artificiali.

Recentemente sono stati riportati numerosi casi di cosiddetta «*neuropatia da fiuto*» provocata da inalazione voluttuaria di prodotti commerciali, generalmente nella forma di spray atti a indurre un effetto euforizzante. Varie sostanze volatili possono causare neuropatie: il toluene, il tricloroetilene, l'ossido di azoto (Sahenk, 1978).

Fra le sostanze organiche suscettibili di provocare neuropatie vanno ancora citate: l'*acrilamide*, l'*anilina*, i *nitrobenzoli*, il *tetracloroetano*, alcuni *diserbanti* (ac. 2-metil-4-clorofenossiacetico) e *insetticidi* (derivati organofosforici, DDT). Fra i numerosi *farmaci* riconosciuti responsabili di poter indurre polineuropatie ricordiamo i seguenti.

Digitized by Google

L'*isoniazide* interferisce col metabolismo della Vit. B_6 provocando una vera e propria avitaminosi selettiva (v. sotto: *polinevriti carenziali*), con polinevrite essenzialmente sensitiva distale; questa è oggi praticamente scomparsa data l'associazione precauzionale dell'isoniazide con Vit. B_6, che, di solito, viene attuata nella somministrazione.

La *nitrofurantoina* è un antisettico urinario che può essere neurotossico in casi di insufficienza renale, quando un abnorme riassorbimento tubulare ne può determinare un accumulo nel sangue fino a un tasso triplo del valore normale considerato il suo livello soglia per la neurotossicità. La polinevrite è essenzialmente motoria e migliorabile dalla somministrazione di Vit. B_1.

L'*emetina*, utilizzata nel trattamento dell'amebiasi, provocava, un tempo, frequenti polineuropatie che oggi non si osservano più dopo l'adozione sistematica della somministrazione contemporanea di Vit. B_1.

Il *clioquinolo*, antisettico intestinale, è stato riconosciuto responsabile di neuropatie e n. ottiche retrobulbari, soprattutto in Giappone.

La *vincristina*, alcaloide della pervinca, antimitotico, è responsabile di polinevriti sensitivomotorie, talvolta associate a vere miopatie tossiche. .

La *clorochina* è usata in affezioni croniche di pertinenza dermatologica.

Il *talidomide*, oggi abolito a causa dei suoi effetti disastrosi sulla gestazione, provocava polinevriti attraverso l'induzione di una carenza di Vit. B_6.

L'*imipramina* a dosi di 300 mg/*die* può provocare paraplegie flaccide, parestesie, ritenzione urinaria, che, in genere, scompaiono pochi giorni dopo la sospensione del farmaco.

Il *maleato di perexilina* e l'*amiodarone*, due farmaci di abbastanza recente utilizzazione nelle crisi anginose e nelle aritmie cardiache, sono stati riconosciuti responsabili di provocare polineuropatie.

Per altri farmaci la complicanza polinevritica è eccezionale: così per alcuni *antibiotici* (cloramfenicolo, etionamide, anfotericina B, penicillina, streptomicina), certi *anestetici* (etere, evipan), alcuni *antidiabetici orali* (clorpropamide, carbutamide), i *contraccettivi* orali, la *difenilidantoina*, la *glutetimide*, etc.

Polineuropatie da cause genetiche

Alcuni disordini genetici sono responsabili di neuropatie periferiche. Tra le forme più note: la *malattia di Déjerine-Sottas*, la *malattia di Charcot-Marie-Tooth* (v. anche: DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE), la *malattia di Roussy-Lévy*. La *malattia di Déjerine-Sottas* è un'affezione recessiva, autosomica che esordisce di solito nel 2° decennio di vita con un'amiotrofia distale a progressione prossimale lenta, che non oltrepassa mai le ginocchia e i gomiti, conseguente a un'ipertrofia primaria dei tronchi nervosi (v. sopra: *anatomia patologica*). Le sensibilità superficiali e profonde sono compromesse distalmente; si ha abolizione dei riflessi da stiramento nelle aree interessate dall'amiotrofia; l'iperproteinorrachia, con dissociazione albuminocitologica, è costante. Caratteristica la marcata riduzione delle velocità di conduzione sui tronchi nervosi distali.

La *malattia di Charcot-Marie-Tooth*, distinta in due varianti maggiori: *neuronale* (o *assonica*) e *demielinizzante segmentaria*, creditaria, dominante, di penetranza variabile, più frequente nel sesso maschile, esordisce tra i 5 e i 15 anni sebbene siano descritte forme a insorgenza più tardiva (30-35 anni). Inizia con l'atrofia dei muscoli peronieri e intrinseci dei piedi, con lenta progressione centripeta che non oltrepassa il limite del terzo inferiore della coscia. Dopo qualche anno il processo si diffonde alle mani. Minimi i disturbi sensitivi distali mentre la areflessia, nell'ambito dei segmenti interessati, può precedere l'atrofia muscolare. Ridotte le velocità di conduzione, particolarmente nella varietà demielinizzante.

La *malattia di Roussy-Lévy*, o distasia areflessica ereditaria, è un disordine autosomico, dominante, che esordisce nella fanciullezza e ha un decorso lentissimo o tendente alla stabilizzazione. Si caratterizza per un difetto della deambulazione, disturbo della sensibilità e abolizione dei riflessi da stiramento. Per la presenza di scoliosi e piede cavo viene considerata una forma di transizione verso la malattia di Friedreich.

Le *amiotrofie scapoloperoneali* costituiscono un gruppo eterogeneo e imperfettamente noto di affezioni a prevalente fenomenologia amiotrofica. Alcune forme sembrano essere primitivamente miopatiche (Thomas *et al.*, 1975) mentre altre sottendono una primitiva patologia neurogena (sindrome di Davidenkow; amiotrofia scapoloperoneale di Stark-Kaeser).

Esiste un altro gruppo di affezioni correlate a errori genetici ereditari e a mutazioni specifiche in cui la neuropatia periferica fa parte di un diffuso interessamento del sistema nervoso e di altri apparati.

1) La *heredopathia atactica polineuritiformis*, o malattia di Refsum, i cui 4 sintomi cardinali — polineuropatia progressiva cronica, retinite pigmentosa, atassia con segni cerebellari e iperproteinorrachia — si associano sovente a ipoacusia e cardiopatia. Il difetto metabolico consiste nell'accumulo nei tessuti di ac. fitanico (v. REFSUM, MALATTIA DI).

2) L'*abetalipoproteinemia* (malattia di Bassen-Kornzweig, o acantocitosi [v.]) caratterizzata da assenza di β-lipoproteine nel siero, retinite pigmentosa, acantocitosi dei globuli rossi, neuropatia periferica, atassia cerebellare (v. anche: IPERLIPOPROTEINEMIE E IPOLIPOPROTEINEMIE).

3) L'*analfalipoproteinemia* (malattia dell'isola di Tangier) in cui è in causa un'anomalia di scissione degli esteri del colesterolo (v. IPERLIPOPROTEINEMIE E IPOLIPOPROTEINEMIE).

4) L'*acropatia ulceromutilante* (malattia di Thévenard) è un'affezione di nervi e radici sensitive con associata distrofia osteocutanea quasi costantemente ai piedi.

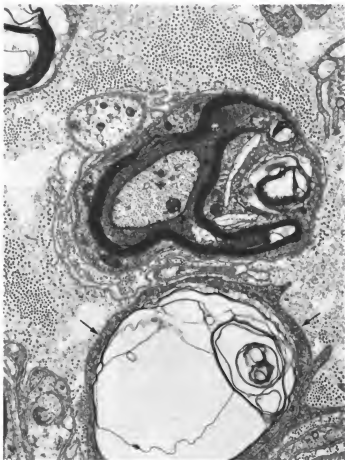
5) La *leucodistrofia metacromatica*, in cui si verifica un massiccio accumulo di sulfatidi in tutto il S.N.C. e periferico per mancanza di un enzima degradante: la sulfatasi (v. LEUCODISTROFIA METACROMATICA).

6) La *malattia di Krabbe* o *leucodistrofia a cellule globoidi* (l'enzima carente è il galattosilceramide-β-galattosidasi) esordisce e fatalmente evolve nei primi mesi di vita. L'accumulo del cerebroside comporta degenerazione della sostanza bianca encefalica e demielinizzazione dei nervi periferici (fig. 2) (v. anche: KRABBE, MALATTIA DI).

Altre forme di polinevrite

Comprendiamo in questo paragrafo un gruppo di polineuropatie eterogenee sia per i meccanismi patogenetici sia per le manifestazioni cliniche; sovente concorrono in queste forme gli aspetti delle polinevriti simmetriche e delle mononevriti.

1. *Neuropatie diabetiche.* – Le neuropatie diabetiche sono tra le forme di più comune riscontro. Le variabili espressioni cliniche di questa neuropatia possono essere ricondotte alle seguenti forme: 1) polineuropatie simmetriche; 2) mononeuropatie e mononeuropatie multiple; 3) neuropatie del sistema nervoso autonomo. Le prime possono insorgere a ogni età e talvolta rappresentano la

Fig. 2. Nervo sciatico di topo affetto da leucodistrofia a cellule globoidi tipo Krabbe (del tutto simile alla forma umana). L'assone al centro è lievemente compresso ma sostanzialmente conservato; la mielina appare in via di degenerazione e la cellula di Schwann contiene prodotti di degradazione della mielina. In basso il citoplasma di un macrofago (*frecce*) avvolge il materiale di degradazione della mielina di un'altra fibra. 16.000 ×. (*Osservazione F. Scaravilli*).

prima manifestazione del disordine metabolico. Decorso ed entità della neuropatia sono scarsamente correlabili con i livelli di iperglicemia, sebbene siano abitualmente più severi nel diabete di vecchia data e mal equilibrato. L'entità è assai variabile: da forme latenti, accertabili solo con l'evidenza neuroelettrica di latenze sensitive aumentate e velocità di conduzione motoria ridotta, fino a quadri caratterizzati da parestesie e dolori urenti, paresi o paralisi. L'andamento della neuropatia può essere subacuto oppure lentamente progressivo.

Le mononeuropatie, incluse quelle dei nervi cranici (tra i più frequentemente colpiti il III, VI, VII), e le mononeuropatie multiple sono sufficientemente tipiche dei soggetti diabetici di età media e avanzata. Sono, in genere, forme a rapida comparsa, dolorose e associate a ipotrofia nei territori interessati. Una forma frequente e paradigmatica è la neuropatia del nervo femorale, caratterizzata da cruralgia, ipotrofia del muscolo quadricipite e attenuazione o abolizione del riflesso rotuleo; in molti casi, un'accurata osservazione consente d'individuare, accanto ai sintomi descritti, l'interessamento dei muscoli ileopsoas e adduttori a conferma di un'estensione plessuale della neuropatia.

La disfunzione del sistema autonomo associata usualmente a segni, talora non eclatanti, di neuropatia periferica, può esprimersi con sintomi d'ipotensione ortostatica, enteropatia (diarrea postprandiale, notturna), difficoltà d'erezione, turbe della sudorazione, etc.

Tutte le neuropatie diabetiche tendono ad avere livelli proteici liquorali maggiori della norma a conferma di un diffuso interessamento del sistema nervoso in questo disordine metabolico (v. anche: DIABETE MELLITO).

2. *Neuropatia uremica*. – Una neuropatia periferica motoria e sensoria, almeno a livelli subclinici, è di quasi costante rilievo nell'insufficienza renale cronica; in qualche caso può comportare gravi atrofie muscolari. Di re-

Digitized by Google

gola, il trapianto renale fa regredire il quadro clinico (Adams e Asbury, 1977); l'effetto della dialisi è ancora controverso, ma da recenti studi sembra che essa non modifichi sostanzialmente il decorso di una polineuropatia uremica, che tende a restare stazionaria con aspetti neuroelettrici spesso tendenti al peggioramento, soprattutto dopo lunghi periodi (oltre 2 anni di trattamento [Caccia *et al.*, 1977]).

3. *Neuropatia da porfiria.* – Nella porfiria acuta intermittente possono riscontrarsi polinevriti, sia isolatamente, sia in associazione ai classici sintomi addominali, urinari e alle manifestazioni cerebrali di questa malattia. L'esordio è acuto e subacuto, spesso con remissioni-riacutizzazioni che danno luogo al quadro di una polinevrite recidivante. Il primitivo danno è assonale.

L'interessamento dei nervi è prevalentemente motorio, con paralisi flaccide e ampie ed estese atrofie muscolari, prevalentemente prossimali, degli arti superiori e inferiori, a topografia diffusa, talora parcellare e asimmetrica; sovente colpito è il territorio del nervo radiale con un quadro clinico che può richiamare quello descritto nella neuropatia da piombo.

Nei casi più gravi può insorgere paralisi della muscolatura respiratoria (v. anche: PORFIRIE).

4. *Neuropatia alcolica.* – L'alcolismo (v.) è una delle cause più frequenti di neuropatia periferica. Il danno non è provocato dagli effetti diretti sul sistema nervoso, ma piuttosto dagli associati difetti nutritivi indotti dall'alcol, spesso complicati da una preesistente gastrectomia, che comportano un difetto di tiamina, piridossina, ac. pantotenico e altre vitamine del gruppo B. La neuropatia è di tipo cronico, lentamente progressiva, con sintomi misti motorio-sensitivi; occasionalmente può insorgere in maniera subacuta con paralisi instaurantesi in breve tempo. Talvolta il dolore può essere di tipo urente (causalgico) con sudorazione eccessiva, limitata astenia e lievi modificazioni dei riflessi. Le velocità di conduzione dei nervi sono solo moderatamente rallentate: ciò dipende dalla riduzione del numero degli assoni motori funzionanti, soprattutto quelli a conduzione più veloce.

5. *Polinevriti carenziali.* – In molte delle forme sopra descritte concorrono a determinare la neuropatia fattori carenziali (in particolare nelle forme tossiche, nelle forme diabetiche alcoliche, uremiche, etc.). Si descrivono, tuttavia, forme carenziali «pure» e forme «multiple». Fra le prime ricordiamo: l'*avitaminosi B_1*, responsabile del *beriberi* (v.); l'*avitaminosi B_6*, la cui forma più comune è di tipo iatrogeno, per somministrazione prolungata di isoniazide e anche di altri medicamenti, quali la iproniazide, la cicloserina, la penicillamina e l'idralazina; l'*avitaminosi B_{12}* che di solito comporta alterazioni midollari (mielosi funicolare), ma, raramente, è anche causa di una neuropatia periferica che assume importanza non tanto per la sua frequenza quanto per la curabilità. Sindromi *carenziali multiple* sono in genere dovute a insufficiente o inadeguata alimentazione, di raro riscontro nei paesi industrializzati, e per lo più limitate a patologie psichiatriche (ad es., anoressia mentale) e a carenze da malassorbimento. La cosiddetta *gastrogenous polyneuritis*, descritta da Douthwait nel 1936, dipende dal fatto che l'assorbimento duodenale della Vit. B_1 è possibile solo se la secrezione gastrica è normale e diviene deficitario in casi di achilia, gastriti ipertrofiche, e in gastrectomie totali o subtotali, etc. Nelle affezioni pancreatiche e nelle patologie intestinali solo raramente si riscontrano polineuropatie da malassorbimento.

6. *Neuropatie periferiche neoplastiche e paraneoplastiche.* – A parte le rare situazioni in cui una neoplasia invade i nervi periferici a livello dei loro prolungamenti meningei (carcinomatosi meningoradicolare metastatica), in molti casi una neuropatia costituisce un effetto a distanza del tumore ed è classificabile nel novero delle sindromi paraneoplastiche. Si tratta di neuropatie di solito subacute o croniche (ma qualche volta anche a insorgenza acuta simile alla sindrome di Landry-Guillain-Barré) che spesso possono manifestarsi anche molto tempo prima della sottostante neoplasia.

Si riscontrano in corso di carcinoma bronchiale, epiteliomi dell'apparato gastroenterico o neoplasie sistemiche come la linfogranulomatosi e il liposarcoma.

Clinicamente si manifestano con il quadro di polinevriti distali prevalentemente sensitive o miste, sensitivomotorie, talvolta associate a dolori folgoranti e atassia, con aspetto pseudotabetico.

Mononevriti multiple

Si comprendono con questa denominazione le compromissioni multiple, simultanee o successive, di più nervi in forma generalmente asimmetrica. Le lesioni elementari sono dello stesso tipo di quelle delle mononevriti; infatti il dato essenziale è che la lesione in uno stesso tronco nervoso interessa, in forma più o meno completa, le fibre nervose che lo compongono.

Il quadro clinico è dunque tipicamente caratterizzato dall'associazione di diverse lesioni tronculari (una paralisi cubitale, una paralisi del nervo sciatico popliteo esterno, del radiale, etc.).

Le etiologie più frequenti sono: la lebbra, il diabete, la periarterite nodosa; anche l'amiloidosi e la porfiria acuta intermittente possono presentarsi, talvolta, in forma di mononevriti multiple.

Lebbra. – È una causa comune di neuropatia periferica, particolarmente nei paesi meno sviluppati. È provocata dalla penetrazione dei bacilli di Hansen nei nervi periferici ed i germi si possono reperire all'interno delle cellule di Schwann o di elementi cellulari infiammatori.

Sotto il profilo etiopatogenetico questa è forse la sola nevrite veramente «infettiva». Negli stadi precoci si verifica una degenerazione mielinica segmentale che più tardi esita in ampi processi degenerativi dei nervi. Si manifesta clinicamente sotto forma di mononevriti e più spesso di mononevriti multiple; gli aspetti semeiologici distintivi consistono in ispessimento e palpabilità superficiale dei tronchi nervosi associati a lesioni cutanee (discromie, ulcere trofiche specie nei punti di pressione) e ad aree sparse di alterazioni sensitive spesso dissociate, iperestesie e dolore lungo il decorso del nervo (v. anche: LEBBRA).

Neuropatie in corso di malattie del collageno. – I nervi periferici sono frequentemente colpiti in corso delle malattie del sistema connettivo (periarterite nodosa, lupus eritematoso, poliartrite reumatoide, granulomatosi di Wegener).

Le manifestazioni principali assumono la forma di mononevriti e multinevriti, talvolta precoci e rivelatrici; più spesso compaiono nel corso delle malattie. Il meccanismo consiste, nella maggioranza dei casi, in lesioni ischemiche provocate da un'arterite disseminata; tuttavia sono stati invocati altri meccanismi (intrappolamenti, compressioni, e soprattutto fatti di ordine immunologico).

Amiloidosi. – L'amiloidosi, nelle sue varietà: primitiva, primitiva familiare e secondaria (a prolungati stati suppurativi, a mieloma multiplo, etc.), può associarsi non di rado ad alterazioni dei nervi periferici, in genere con il quadro di una mononevrite multipla. Il meccanismo patogenetico, in tali casi, è determinato da infiltrati e depo-

Digitized by Google

siti di amiloide negli spazi interstiziali e attorno al perinevrio. I sintomi sono quelli di una polinevrite mista che esordisce frequentemente con parestesie, bruciori, dolori lancinanti e alterazioni della sensibilità termica ai piedi. La diagnosi, data anche la rarità della malattia e la necessità di una conferma bioptica, è spesso difficile (solo un quarto dei casi verrebbe diagnosticato in vita); deve comunque essere presa in considerazione in presenza di sintomi clinici talora associati, come: diarrea, steatorrea, impotenza, insufficienza cardiaca.

Mononevriti distrettuali

Le lesioni di singoli nervi periferici comportano un danno delle funzioni motorie, sensitive e trofiche, globale o parziale a seconda dell'entità della lesione, distribuito nel territorio di innervazione del nervo leso. Il riconoscimento di queste forme è quindi agevole clinicamente in base a considerazioni anatomiche.

Le *cause* di mononevriti sono numerose: *infettive* (ad es. lebbra), *tossiche* (da metalli pesanti), *postvacciniche* o *sieroterapiche* (spesso a carico del nervo circonflesso e di altre branche del plesso brachiale a seguito di siero antitetanico o di vaccinazione antivaiolosa); *ischemiche* (tromboangioite obliterante, radiazioni ionizzanti); *emorragiche* (in pazienti emofilici o sottoposti a trattamenti anticoagulanti), con doppia possibilità: di emorragia all'interno del tronco nervoso, o di ematoma compressivo esterno (ad es., nelle compressioni del nervo femorale per ematomi dello psoas). Nella stragrande maggioranza sono di *natura meccanica* (ferite, traumi chiusi diretti o indiretti, compressioni estrinseche o intrinseche, stiramento, torsione, etc.). Alcune condizioni predisponenti come: il decorso di un nervo contro un piano duro (ad es., il nervo radiale nel braccio o lo sciatico popliteo esterno sulla testa del perone); un'affezione generale che comporti una sofferenza nervosa periferica ancora in fase subclinica (ad es.: diabete, etilismo cronico); una compressione prolungata (per sonno naturale o indotto da ipnotici, anestesia, coma), favoriscono l'insorgenza di *mononeuropatie da compressione acuta.*

La maggior parte delle neuropatie da compressione a evoluzione cronica è abitualmente raggruppata sotto la denominazione di *neuropatie da intrappolamento.* Sono condizioni morbose locali che si verificano là dove, per situazioni anatomiche predisponenti (tunnel osteolegamentosi, solchi intermuscolari, cambiamento di direzione del decorso di un nervo sopra una fascia muscolare-fibrosa), i nervi periferici vengono a essere compressi o stirati (ad es., il nervo ulnare nel solco epitrocleo-olecranico e nel canale di Guyon; il nervo mediano al disotto del legamento trasverso del carpo; il nervo femorale al disotto dell'arcata inguinale; il nervo sciatico popliteo esterno a livello della testa del perone, etc.). Comunemente vengono incluse nella definizione anche quelle condizioni in cui, sempre a seguito di situazioni anatomiche predisponenti, oltre ai nervi sono interessati anche vasi arteriosi o venosi, cioè le *sindromi compressive neurovascolari* (ad es.: le sindromi dello scaleno, la sindrome costoclaveare; la sindrome dell'arcata crurale).

Queste neuropatie sono molto frequenti e rappresentano ca. il 5% di una casistica neurologica (Mumenthaler, 1976).

Possono dar luogo a una marcata invalidità e costituiscono un problema sociale anche in relazione alla frequente incidenza, fra i fattori etiologici, di specifiche attività occupazionali.

I sintomi rilevanti sono dolore e parestesie, in genere distribuiti lungo il territorio di pertinenza del nervo interessato, non di rado anche con ampia irradiazione prossimale, tanto da simulare una patologia radicoloplessuale. Il dolore è in genere presente e addirittura esacerbato anche durante il riposo (caratteristici i dolori notturni della sindrome del tunnel carpale). Importante è l'indagine anamnestica su eventuali correlazioni con l'attività lavorativa o con pregressi traumi o microtraumi ripetuti.

L'esame obiettivo permette di identificare la distribuzione di tipo tronculare del difetto sensitivo e la presenza, in genere nei casi avanzati, di disturbi motori e del trofismo muscolare e cutaneo nel territorio di distribuzione del nervo leso.

Importante è la ricerca, sul decorso del nervo, di eventuali punti elettivamente dolenti.

Sul piano strumentale lo studio dei potenziali d'azione evocati per stimoli sui contingenti motori e sensitivi dei nervi periferici rappresenta l'indagine di elezione in queste neuropatie. Tuttavia l'esame elettromiografico elementare, cioè dell'attività spontanea cosiddetta «inserzionale» e dell'attività volontaria, può contribuire alla formulazione di una corretta diagnosi.

Terapia

Il trattamento di una neuropatia dipende dalle sue cause quando è possibile accertarle. Alcune poliradicolonevriti parainfettive, postsieroterapiche, tossiche, etc., possono provocare un decorso progressivo e fatale non suscettibile di trattamento. Nella poliradicolonevrite acuta idiopatica (sindrome di Guillain-Barré) i benefici della terapia corticosteroidea sono incostanti: se non vi è giovamento nei primi giorni di trattamento è poco probabile che effetti benefici possano derivare da una somministrazione prolungata. Peraltro, una varietà a decorso cronico della sindrome di Guillain-Barré, la cosiddetta polinevrite cronica recidivante, sembra trarre beneficio dalla terapia corticosteroidea. Agenti immunosoppressori sono stati usati nella sindrome di Guillain-Barré ma il loro impiego non ha mostrato una sicura efficacia. Questi pazienti devono essere tenuti sotto continuo controllo medico anche perché possono presentare gravi segni di insufficienza respiratoria, tali da richiedere assistenza specifica.

Le neuropatie diabetiche abitualmente rispondono in maniera favorevole al controllo della glicemia attuato con dieta appropriata e somministrazione d'insulina; la maggiore efficacia di questa rispetto agli ipoglicemizzanti orali nella cura delle complicanze nevritiche appare un dato clinico largamente condiviso anche se non ancora suffragato da sicuri studi comparativi. Il recupero da una neuropatia diabetica è sempre molto lento e può richiedere diversi mesi. Nelle neuropatie alcoliche e nutrizionali la terapia è dietetica, ad alto contenuto proteico e reintegrativa di elettroliti e fattori vitaminici. L'ipovitaminosi B_{12}, che sovente segue la resezione gastrica per ulcera benigna, può essere corretta con dosi di cianocobalamina dell'ordine di 40-60 μg/*die* (Roos, 1974), anche se comunemente si ricorre a dosi molto maggiori. Le neuropatie da metalli pesanti richiedono specifici interventi terapeutici: agenti chelanti come il dimercaprolo (v. BAL) nell'intossicazione da mercurio e da arsenico, l'edatato disodico (v. EDTA) e la penicillamina (v.) in quella da piombo.

La crescente incidenza di affezioni provocate da nuovi tossici usati nell'industria (collanti, solventi, etc.) impone interventi preventivi negli ambienti di lavoro e la salvaguardia dalla contaminazione ambientale attraverso il controllo degli scarichi industriali. L'allontanamento dal-

Digitized by Google

l'agente tossico non è sempre sufficiente alla regressione completa dei sintomi.

Nel largo gruppo di casi in cui tutte le indagini non abbiano condotto a una causa specifica è opportuno tentare un trattamento polivitaminico nell'eventualità che sussista un difetto nutrizionale. Le neuropatie periferiche in corso di affezioni neoplastiche possono essere l'espressione di un disordine anatomofunzionale indotto dal tumore o la conseguenza dell'uso di farmaci antiblastici neurotossici (ad es. alcaloidi della *Vinca*). Quando non è attuabile l'asportazione della neoplasia, la terapia va adeguata ai singoli casi e può richiedere la prudente reintegrazione di fattori carenti oppure l'uso di farmaci antiblastici alternativi.

Nelle neuropatie da stiramento il trattamento conservativo, mediante il posizionamento acamatico dei segmenti interessati, è spesso sufficiente a favorire il recupero. Nelle neuropatie compressive è sovente necessario un intervento chirurgico precoce per rimuovere la causa compressiva, prima che sopravvengano alterazioni degenerative permanenti.

In molte affezioni del sistema nervoso periferico una *fisioterapia* selezionata, iniziata precocemente, previene lo sviluppo di deformazioni, gravi atrofie e decubiti e costituisce il supporto indispensabile in attesa della rigenerazione del tessuto nervoso.

Bibliografia

Adams R. D., Asbury A. K., *Malattie del sistema nervoso periferico*, in Harrison T. R., *Principi di medicina interna e terapia*, IV, 1977, Vallardi, Milano, p. 388.
Aranson B., *Inflammatory Polyradicoloneuropathies*, in Dyck P. J., Thomas P. K., Lambert E. H., *Peripheral Neuropathy*, 1975, Saunders, Philadelphia.
Asbury A. K., Lisak R. P., *N. Engl. J. Med.*, 1980, **11**, 638.
Bloch S. L. *et al.*, *Neurology*, 1979, **29**, 1633.
Bots G. Th., *Pathology of Nerves*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, VII, 1970, North-Holland, Amsterdam, p. 197.
Caccia M. R. *et al.*, *J. Neurol.*, 1977, **217**, 123.
Cook S. D. *et al.*, *Arch. Neurol.*, 1971, **24**, 136.
Dyck P. J., Thomas P. K., Lambert E. H., *Peripheral Neuropathy*, 1975, Saunders, Philadelphia.
Gathier J. C., Bruyn G. W., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, VIII, 1970, North-Holland, Amsterdam, p. 77.
Gousi J. M. *et al.*, *Neurology*, 1978, **28**, 421.
Greenfield J. C., *Neuropathology*, 1958, Arnold, London.
Gross P. T., *J.A.M.A.*, 1980, **243**, 256.
Latov N. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1980, **11**, 618.
Marshall J., *Brain*, 1963, **86**, 55, *bibl.*
Matthews W. B., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1970, **33**, 330.
Miller H., *Clinical Manifestations of Tissue Reaction in the Nervous System*, in *Modern Trends in Neurology*, 1957, Butterworth, London, p. 164, *bibl.*
Mumenthaler M., *Med. Klin.*, 1976, **71**, 223.
Prineas J. W., *Acta Neurol. Scand.*, 1970, **46**, Suppl. 44, 3.
Roos D., *Acta Neurol. Scand.*, 1974, **50**, 753.
Sahenk Z., *Neurology*, 1978, **5**, 485.
Sheremata W. *et al.*, *Neurology*, 1975, **25**, 833.
Thomas P. K. *et al.*, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1975, **38**, 1008.
Weller R. O., Cervòs-Navarro J., *Pathology of Peripheral Nerves*, 1977, Butterworth, London, chapt. V.

MAURO BROGI E AGOSTINO NAPPO

NEVROGLIA

F. *nevroglie*. - I. *neuroglia*. - T. *Neuroglia*. - S. *neuroglia*.

SOMMARIO

Generalità

All'organizzazione del S.N.C. e periferico prende parte, oltre che il tessuto nervoso con le sue fondamentali entità costitutive, i neuroni, anche la *nevroglia* o *glia* (colla del tessuto nervoso: gr. *glìa* 'glutine') tessuto costituito da caratteristici elementi cellulari: le cellule gliali, o *gliociti*, poste tra i diversi neuroni e tra questi e i vasi sanguigni. Sebbene le esatte funzioni dei vari tipi di cellule gliali non siano ancor oggi compiutamente lumeggiate, pure, nell'epoca attuale, va sempre più affiorando la loro importanza nell'economia del sistema nervoso, soprattutto grazie ai dettagli morfologici delucidati dalla microscopia elettronica e all'applicazione delle tecniche istochimiche più recenti (v. NERVOSO TESSUTO). Mentre i neuroni sono impegnati, tramite la secrezione di particolari neuroumori, nell'elaborazione e propagazione di uno stimolo (v. NERVOSO TESSUTO), i gliociti assolvono funzioni classicamente ritenute puramente trofomeccaniche nei confronti degli elementi nervosi, ma che, al presente, come verrà detto in seguito, debbono essere considerate molto più ampie.

La caratteristica istologica saliente della n. è rappresentata dal polimorfismo tipologico dei suoi elementi costitutivi, che ben si accorda a una altrettanto pleiomorfa funzione, a un'eterogeneità di origine embriologica e a una ben distinta discriminazione topografica. Sotto questo ultimo profilo è possibile distinguere una *glia del S.N.C.* e una *glia del sistema nervoso periferico*.

Glia del S.N.C.

È costituita da vari tipi di n. raggruppati in diversi territori: ependima, macroglia, oligodendroglia, microglia. Fanno pure parte della glia centrale: i pituiciti, le cellule di Müller, i gliociti di Bergmann.

Ependima

Nel corso della vita intrauterina costituisce il rivestimento epiteliale della primitiva cavità del tubo neurale (v. NERVOSO TESSUTO). Nell'adulto forma il rivestimento delle cavità definitive scavate nello spessore del nevrasse (ventricoli cerebrali e canale centrale del midollo).

Recenti osservazioni microelettroniche hanno dimostrato che le cellulé ependimali di circoscritte aree limitanti i ventricoli cerebrali, mostrano differenziazioni strutturali assai specializzate che le discriminano nettamente dalle rimanenti cellule ependimali; si distingue, perciò, un *ependima tipico* e un *ependima atipico*.

Ependima tipico. — La maggior parte delle cellule ependimali che rivestono il canale centrale del midollo spinale e i ventricoli cerebrali costituisce l'ependima classicamente inteso come normale o tipico. Esso è rappresentato da un epitelio monostratificato le cui cellule, *ependimociti*, mantengono la posizione originariamente acquisita nel contesto del neuroepitelio del tubo neurale, non presentando capacità migratoria (v. NERVOSO TESSUTO).

Tali elementi hanno forma cubica o prismatica e sono strettamente ravvicinati gli uni agli altri; la loro superficie libera dal lato del versante endoventricolare, è provvista di ciglia vibratili, particolarmente numerose nel corso della vita embrionale, implicate nell'assicurare una corrente di flusso del liquido cerebrospinale (*Cerebro-Spinal Fluid*: CSF) (fig. 1); nell'adulto la loro distribuzione è assai irregolare. La microscopia elettronica ha dimostrato, in corrispondenza dei versanti plasmalemmatici laterali di reciproco accostamento, l'esistenza di dispositivi di giunzione di vario tipo (fig. 2), ora con aspetto di *zonula adhaerens*, ora con aspetto di *gap-junction*; come sottolineano recenti osservazioni

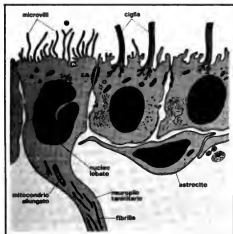



Fig. 1. Raffigurazione schematica comparativa degli aspetti ultrastrutturali degli ependimociti tipici e atipici (taniciti). z. a.) *Zonula adhaerens*. (*Da Knowles, modificata e ridisegnata*).

micronelettroniche, mancano, invece, vere e proprie giunzioni occludenti, sicché i versanti plasmalemmatici di due ependimociti adiacenti non si saldano mai completamente, ma sono separati da uno spazio di 20-30 Å, il quale consente il passaggio di macromolecole dal liquido endoventricolare agli spazi intercellulari del sistema nervoso.

Le tecniche microanalitiche e istochimiche hanno evidenziato che gli ependimociti tipici posseggono gli enzimi chiave del metabolismo energetico ossidativo, implicati nel movimento ciliare, nonché alcune attività enzimatiche espressive di una certa attività di assorbimento e di secrezione, peraltro poco intensa, probabilmente esplicata nei confronti di sostanze contenute nel liquido cerebrospinale.

Occorre precisare, tuttavia, che la produzione di liquido cerebrospinale da parte dell'ependima tipico è assai scarsa in condizioni fisiologiche; non così in condizioni patologiche.

Ependima atipico. – In alcune zone circoscritte di ependima (ependima dei plessi corioidei, degli organi circumventricolari, del III ventricolo cerebrale), gli ependimociti si modificano profondamente: al microscopio elettronico si mostrano provvisti di particolari differenziazioni ultrastrutturali che li diversificano dalla rimanente popolazione ependimale. Tali cellule, alle quali vengono oggi attribuite speciali attività secernenti, vengono qualificate *taniciti* e, nel loro insieme, costituiscono il cosiddetto *ependima atipico* (fig. 1).

Un primo esempio di ependima atipico lo si riscontra in corrispondenza della regione dorsale delle cavità ventricolari, ove l'epitelio ependimale si ripiega in un convoluto di complicate pliche, rivestendo una massa di processi meningovascolari similvillosi che si introflettono dal tetto dei ventricoli nella loro cavità: sono i *plessi corioidei*.

Le cellule del rivestimento ependimale dei plessi corioidei si modificano divenendo colonnari; la loro superficie plasmalemmatica ventricolare è ricca di microvilli e manca di ciglia; le loro superfici plasmalemmatiche laterali si espandono in numerose interdigitazioni; sono pure evidenti numerose zonule aderenti e, verso gli apici cellulari, si scorgono vere e proprie zone di occlusione (mancanti negli ependimociti tipici) che annullano gli spazi intercellulari impedendo ai costituenti plasmatici (ad es. macromolecole proteiche), che attraversano l'endotelio fenestrato dei capillari corioidei, di raggiungere le cavità ventricolari.

La superficie basale di tali taniciti stabilisce un intimo contatto con i capillari corioidei; il loro nucleo è voluminoso e centrale e nel citoplasma si riconoscono numerose granulazioni, vacuoli ed equivalenti ultrastrutturali (complessi vescicolari di 500-1000 Å, e mitocondri apicali) espressivi di un'intensa attività secernente. Ai taniciti dei plessi corioidei spetta, infatti, la produzione del liquido cefalorachidiano in ragione di 0,5 l/*die*.

Fig. 2. Microfotografia elettronica di taniciti del recesso infundibolare del III ventricolo cerebrale (regione dell'eminenza mediana). Si scorgono microvilli alla superficie libera delle cellule ependimali e, tra queste, i dispositivi di giunzione. (*Per gentile concessione del Prof. Clementi*).

Digitized by Google

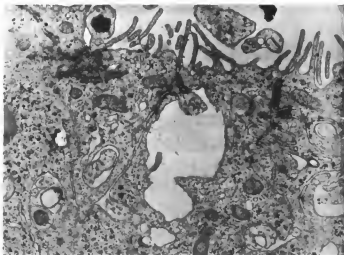
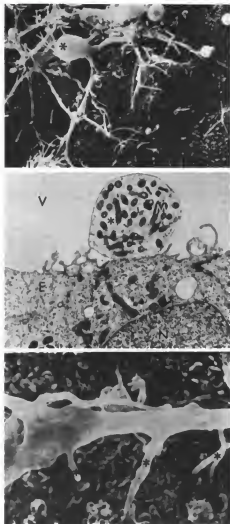



Fig. 3. *In alto*: micrografia elettronica a scansione del recesso infundibolare del III ventricolo di macaco. Si scorge un neurone sopraependimale (*) fornito di numerose espansioni primarie che si estendono orizzontalmente alla superficie endoventricolare. Espansioni secondarie emanano ad angolo retto da quelle primarie e si affondano nel neuropilo tanicitario. *Al centro*: micrografia elettronica di sezione trasversa di un assone sopraependimale (*) nella regione del recesso infundibolare del III ventricolo (V) di macaco. Nel contesto assonico sono apprezzabili numerosi mitocondri (M). E) Ependima tanicitario; N) nucleo del tanicita. *In basso*: micrografia elettronica a scansione di una espansione primaria di un neurone sopraependimale; si scorgono espansioni secondarie (*) emananti ad angolo retto dal processo primario. (*In alto e al centro: da Knigge e coll.; in basso: da Scott e coll.*).

Altra area di ependima atipico è quella che si trova in rapporto con i cosiddetti *organi circumventricolari* (organo subcommissurale, organo subfornicale, organo vascoloso della lamina terminale, area postrema) ai quali oggi si attribuisce un'attività funzionale secernente di tipo endocrino.

Infine, particolare importanza viene al momento attribuita ai taniciti del rivestimento ependimale del *pavimento* e del *recesso infundibolare del III ventricolo* in rapporto con la cosiddetta *area ipofisiotropica dell'ipotalamo,* la quale riveste un grande interesse in neuroendocrinologia (ipotalamo endocrino).

La microscopia elettronica a scansione ha dimostrato (Paull e coll., 1974; Scott, 1975) la presenza di particolari *neuroni sopraependimali* nel recesso infundibolare del III ventricolo e sulla superficie endoventricolare di taluni organi circumventricolari di alcune specie di mammiferi (ratto, scimmia) (fig. 3, *in alto*). Tali neuroni sono caratterizzati dalla presenza di numerose espansioni primarie che emanano dal pericarion, assumendo un orientamento tangenziale rispetto al pavimento ventricolare (fig. 3, *al centro*). Espansioni secondarie emanano ad angolo retto dalle primarie e si infossano nel neuropilo tanicitario (fig. 3, *in basso*).

Reperti istochimici e autoradiografici dimostrano che un cospicuo numero di tali prolungamenti assonici sono adrenergici o serotoninergici. Tali neuroni, che sono in diretto contatto con il liquido cerebrospinale, possono costituire l'equivalente strutturale e ultrastrutturale di un non ben precisato meccanismo neurocisternale capace di controllare svariati processi neuroendocrini.

Le differenze salienti ultrastrutturali che consentono di distinguere i taniciti dai normali ependimociti sono date, anzitutto, dall'assenza o dall'estrema povertà di ciglia e, al contrario, dalla presenza, in corrispondenza del loro bordo libero, di microvilli (figg. 1 e 2) o di grossolane protrusioni bulbari, nonché di un prolungamento emergente dalla loro superficie basale, abbastanza lungo, e talvolta ramificato, che, affondandosi nel contesto dell'eminenza mediana, contrae intimi rapporti con la parete dei capillari presenti nello strato esterno dell'eminenza mediana. Alcuni di tali taniciti si caratterizzano, inoltre, per la presenza di fitti processi basali contenenti microtubuli che attraversano l'eminenza mediana prendendo contatto con i capillari portali (fig. 4). Nel citoplasma tanicitario la microscopia elettronica rivela la presenza di grosse gocce a contenuto similcolloidale e di vescicole di dimensioni irregolari (600-1000 Å), alcune delle quali gemmano dai sacculi golgiani. Osservazioni micronelettroniche altrettanto recenti hanno dimostrato, inoltre, che i taniciti ependimali stabiliscono contatti sinaptici o sinaptoidi con neuroni peptidergici e dopaminergici costituenti un territorio notoriamente ipofisiotropico quale quello del nucleo arcuato (sistema TIDA: Tubero Infundibolare Dopaminergico); tali giunzioni sinaptiche si istituiscono, sia nell'area nucleare parvicellulare con i pirenofori TIDA, sia nella regione dell'eminenza mediana con i terminali assonici TIDA (fig. 5). L'impiego del microscopio elettronico a scansione ha fornito ulteriori particolari sull'aspetto della superficie ependimale del III ventricolo, che risulta alquanto eterogeneo nei diversi settori ventricolari (fig. 6). In particolare, i taniciti del recesso laterale presentano una superficie luminale finemente festonata per la presenza di microvilli e occasionali ciglia. Nel punto di transizione tra la parete ventricolare e il recesso ventricolare la superficie apicale dei taniciti è provvista di estroflessioni tondeggianti simili a bolle (*bleb-like*) separate da profondi avvallamenti. Nel pavimento del III ventricolo (eminenza mediana) e nella porzione caudale del recesso infundibolare, la superficie libera dei taniciti mostra la presenza di convessità apicali rugose; si osservano, inoltre, numerose protrusioni tondeggianti isolate o aggregate.

Dal punto di vista istochimico i taniciti mancano degli enzimi correlati all'attività ciliare degli ependimociti tipici, e viceversa posseggono attività enzimatiche espressive di un'esaltata funzione di assorbimento e/o di secrezione. È interessante ricordare

Digitized by Google

in proposito che i taniciti dell'eminenza mediana del ratto, del topo e della quaglia sono capaci di assumere la perossidasi iniettata nel III ventricolo o nello spazio subaracnoideo (Kobayashi, 1972).

Osservazioni personali, non pubblicate, dimostrano che, in particolari situazioni sperimentali, il bordo libero dei taniciti dell'eminenza mediana mostra, con il metodo di Falck, una caratteristica e intensa fluorescenza specifica, indice dell'assunzione e/o della secrezione di catecolamine.

La particolare situazione topografica dei taniciti, le loro caratteristiche ultrastrutturali (microvilli, complessi vescicolari) e istochimiche, insieme ai rilievi sperimentali surricordati, consentono di prospettare l'ipotesi che queste cellule posseggano capacità di trasporto di certe sostanze dal liquido cerebrospinale al circolo portale ipofisario. Il fatto, poi, che questo sistema vascolare dreni principi ipofisiotropi all'ipofisi anteriore lascia supporre che la via liquor-taniciti-vasi portali possa rappresentare un sentiero alternativo di dismissione dei neurormoni ipofisiotropi, in aggiunta a quello neuroemale classicamente noto. Attraverso questo meccanismo i taniciti potrebbero esplicare un ruolo di controllo neuroendocrino sulla funzione adenoipofisaria, divenendo un sito recettoriale di un potenziale *feedback* ormonale assai corto (*ultrashort feedback*), per il quale i Gn-RF (*Gonadotropin-Releasing Factors*) elaborati dai neuroni peptidergici ipotalamici TIDA (nucleo arcuato) potrebbero essere versati nel liquido cerebrospinale del III ventricolo e quindi assunti e trasportati dai taniciti ai vasi portali dell'eminenza mediana e, per essi, all'adenoipofisi (fig. 7).

Alcuni suggestivi dati sperimentali confortano questa tesi. Con la tecnica immunoistochimica è stata infatti dimostrata un'elevata concentrazione di Gn-RF nei taniciti dell'eminenza mediana del topo (Zimmermann, 1974); è stato accertato, inoltre, che la somministrazione endoventricolare di *releasing factors* marcati (^{3}H-TRF, ^{3}H-LH-RF) provoca una concentrazione selettiva della radioattività nei taniciti e in alcuni neuroni del nucleo arcuato (Scott e coll., 1974). Sono state infine documentate, nella scimmia e nel topo, chiare modificazioni ultrastrutturali a carico del complesso cellulare taniciti-nucleo arcuato, nel corso del ciclo mestruale, di ovariectomia, di trattamento estrogenico (Oksche e coll., 1974).

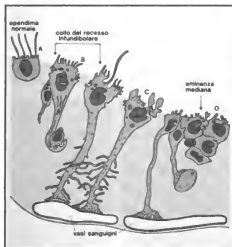



Fig. 4. Raffigurazione schematica degli aspetti ultrastrutturali dell'ependima tipico e atipico nella regione del recesso infundibolare del III ventricolo e dell'eminenza mediana. A) Ependimocita tipico; B), C) e D) taniciti di aspetto variabile. (*Da Knowles, modificatae ridisegnata*).

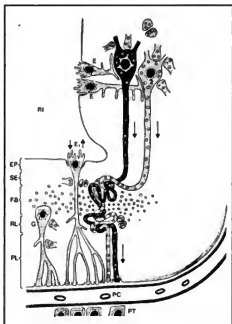



Fig. 5. Raffigurazione schematica dei rapporti sinaptici e sinaptoidi che si instaurano nella regione dell'eminenza mediana tra ependimociti e neuroni peptidergici o monaminergici. RI) Recesso infundibolare del III ventricolo; E, E_1) taniciti ependimali; 1) neurone aminergico TIDA; 2) neurone peptidergico TIDA; EP) pavimento ependimale del III ventricolo; SE) strato subependimale dell'eminenza mediana; FB) fibre del tratto sopraottico-ipofisario; RL) strato reticolare dell'eminenza mediana; PL) strato a palizzata; G) cellula gliale; PC) capillari portali; PT) *pars tuberalis* dell'ipofisi. (*Da Oksche e coll., modificata e ridisegnata*).

Il fatto che i taniciti contraggono, come detto, rapporti sinaptici di vario genere con i neuroni Gn-RF dell'ipotalamo ipofisiotropo consente altresì di sostenere l'ipotesi che essi possano pure svolgere il loro ruolo neuroendocrino modulando l'attività ormonopoietica o di rilascio dei Gn-RF da parte dei neuroni ipotalamici peptidergici (nucleo arcuato).

Macroglia, o nevroglia propriamente detta

Ha origine ectodermica ed è la forma di glia più estesamente distribuita nel nevrasse; essa colma pertanto «perfettamente» gli spazi tra i neuroni e la glia di altro tipo. I suoi elementi costitutivi, *astrociti*, si presentano come entità munite di un piccolo e irregolare corpo cellulare da cui emanano numerosi prolungamenti di spessore e lunghezza variabile, ehe, con i metodi d'impregnazione metallica, conferiscono all'intera cellula un aspetto stellato. I prolungamenti astrocitari decorrono tra i pirenofori e i prolungamenti neuronali e si esauriscono, sia sulla superficie encefalica ricoperta dalla pia madre, sia a ridosso della parete dei vasi capillari tramite particolari espansioni terminali, i *piedi vascolari*, che corrispondono agli «apparati succhiatori di Cajal» dell'istologia classica (fig. 8, *A*); le espansioni terminali astrocitarie si mo-

Digitized by Google

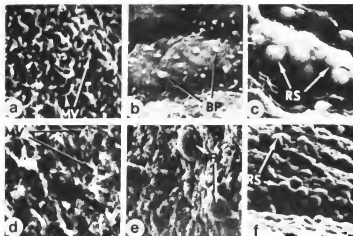



Fig. 6. Aspetto in microscopia elettronica a scansione del rivestimento ependimale del III ventricolo del ratto. *a*) Microvilli tanicitari (MV); *b*) estroflessioni tondeggianti bollose tanicitarie (BP); *c*) protrusioni apicali tanicitarie (RS); *d*) microvilli tanicitari (MV); *e*) grossolane protrusioni apicali tanicitarie (P); *f*) protrusioni apicali tanicitarie (RS). (*Da Scott e coll.*).

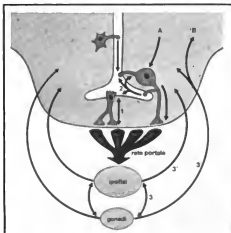



Fig. 7. Rappresentazione schematica delle diverse modalità di scarico dei neurormoni ipotalamici nel circolo portale. 1) Tradizionale modalità di scarico neuroemale; 2) meccanismo di scarico transependimale; 3), 3'), 3") varie possibilità di *feedback*. A) Stimoli provenienti da, e (B) stimoli destinati a centri superiori o al tronco encefalico. (*Da Scott e coll., modificata e ridisegnata*).

strano, al microscopio elettronico, collegate tra loro da punti giunzionali (*tight junctions*) talmente fitti da costituire una sorta di membrana: la *membrana limitante gliale superficiale e perivascolare*. Si distinguono classicamente due tipi di astrociti: astrociti a lunghi raggi, astrociti a brevi raggi.

Gli *astrociti a lunghi raggi* costituiscono la cosiddetta *glia fibrosa* e si riscontrano più frequentemente nella sostanza bianca del S.N.C. Hanno corpo cellulare relativamente piccolo, prolungamenti filamentosi e ramificati molto spesso in lunghezza (figg. 8, *A* e 9). L'osservazione al microscopio elettronico evidenzia, nel contesto del corpo astrocitario, un nucleo irregolarmente disposto nell'ambito cellulare con contorni disomogenei; la matrice ialoplasmatica, poco elettrondensa, contiene ribosomi, organuli lisosomali («gliosomi» degli antichi microscopisti) e uno sviluppato complesso di Golgi; è scarsamente rappresentato, viceversa, l'ergastoplasma; la caratteristica ultrastrutturale è rappresentata dalla presenza di un complesso di microtubuli e gliofilamenti, del diametro di ca. 70 Å, che si estendono in tutto il citoplasma (fig. 9).

Gli *astrociti a brevi raggi* costituiscono la cosiddetta *glia protoplasmatica*, termine oggi ritenuto inadeguato per la presenza di filamenti submicroscopici analoghi a quelli contenuti negli astrociti fibrosi; si ritrovano più frequentemente nella sostanza grigia, presentano un corpo globoso da cui si dipartono prolungamenti molto numerosi e corti che hanno andamento regolare e che vanno ad avvolgere a mantello, mediante esili espansioni laminari, la superficie degli elementi nervosi o le pareti vascolari. Al microscopio elettronico gli astrociti protoplasmatici mostrano un contorno estremamente tormentato; il loro nucleo è voluminoso e tondeggiante; nel citoplasma si ritrovano mitocondri, un ap-

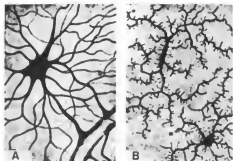
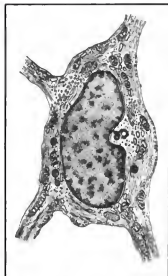
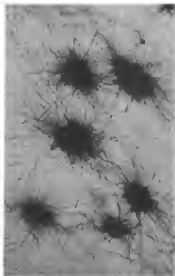



Fig. 8. *A*) Astrocita fibroso e suoi prolungamenti in rapporto con un vaso tramite apparati succhiatori. *B*) Cellule microgliali: è evidente l'esiguità del loro corpo cellulare e l'aspetto spiculare delle loro propaggini.

Fig. 9. *A sinistra:* astrociti fibrosi della sostanza bianca di cervello umano evidenziati con il metodo di Golgi. *A destra:* Riproduzione schematica dell'ultrastruttura di un astrocita fibroso. (*A sinistra: da Sobotta e Hammersenn; a destra: da Zaccheo, Cattaneo e Grossi*).

parato di Golgi scarsamente rappresentato e poco oumerosi fascetti di microfilamenti (fig. 10).

Agli astrociti viene classicamente riconosciuta una *funzione trofomeccanica* nei confronti della popolazione neuronale. La loro situazione topografica, che li pone caratteristicamente tra i neuroni e tra questi e i vasi sanguigni, autorizza ad attribuire loro una funzione, sia di supporto e di sostegno, sia nutritizia, o quantomeno di regolazione di scambi metabolici attivi vascoloneuronali; ciò sarebbe confermato dall'intensa positività ATPasica del plasmalemma astrocitario nei versanti prospicienti i capillari e i neuroni. La presenza di espansioni astrocitarie in corrispondenza della superficie di confine tra neuroni e tessuti diversi (vasi, pia madre), ove gli astrociti costituiscono, come si è detto, vere e proprie lamine delimitanti, ha prodotto peraltro in passato la convinzione che tali cellule gliali siano capaci di svolgere una *funzione di barriera* limitante la diffusione di sostanze dal tessuto nervoso ai tessuti viciniori e viceversa. Oggi è noto, tuttavia, che le giunzioni tra le membrane astrocitarie non ostacolano il passaggio di sostanze negli spazi interneuronali e che questi sono ampiamente comunicanti con lo spazio subaracnoideo; l'equivalente strutturale della cosiddetta barriera ematoencefalica è dato, dunque, non dalle lamine limitanti astrocitarie perivascolari e piale, ma dalle *zonulae occludentes* che si istituiscono tra le cellule endoteliali dei capillari intranevrassiali.

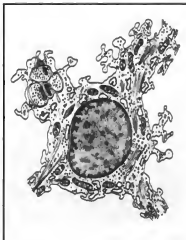
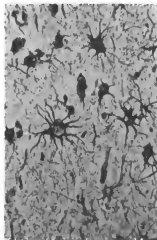



Fig. 10. *A sinistra:* astrociti protoplasmatici della sostanza grigia di cervello umano. *A destra:* rappresentazione schematica ultrastrutturale di un astrocita protoplasmatico. (*A sinistra: da Sobotta e Hammersenn; a destra: da Zaccheo, Cattaneo e Grossi*).

Digitized by Google

Fig. 11. Rappresentazione schematica tridimensionale del processo di mielinizzazione di assoni centrali da parte di un singolo oligodendrocita. (*Da Bunge e coll.*).

È invece suggestiva la menzione di più recenti concezioni su nuove prestazioni degli astrociti, una delle quali assegna a queste cellule gliali la *funzione di strutture isolanti nei confronti di territori neuronali* (aggregati sinaptici) *o di interi neuroni*; in tal senso, gli astrociti preverrebbero, con la loro copertura, la dispersione dell'impulso nervoso. Nell'ambito delle ipotesi più di recente prospettate, va ancora segnalata quella che propone un particolare intervento degli astrociti nel *controllo della composizione elettrolitica cerebrale*, e pertanto nella regolazione degli scambi sodio-potassio tra i neuroni e gli interstizi. A tal proposito è interessante sottolineare che reperti elettrofisiologici dimostrano, in seguito a ripetuta attivazione neuronale, una lenta depolarizzazione degli astrociti, indice di un'assunzione di potassio che si concentra in eccesso negli spazi interstiziali come conseguenza della protratta attività neuronale sperimentalmente indotta.

Infine, recenti studi suggeriscono che, nel corso di situazioni patologiche comportanti lesioni neuronali di vario tipo, gli astrociti possano attivarsi assumendo *proprietà fagocitarie* nei confronti di detriti cellulari (cellule di Gluge) e possano proliferare riparando perdite di strutture. Si è ritenuto, tradizionalmente, che questo ruolo fosse svolto nel sistema nervoso dalle cellule di microglia considerate per lungo tempo la principale fonte di fagociti; oggi è certo, però, che sia gli astrociti che gli oligodendrociti sono coinvolti in questi processi che si realizzano in condizioni patologiche.

Oligodendroglia

Ha origine ectodermica e rappresenta il 40% di tutti gli elementi della n. Le cellule che la costituiscono sono presenti, sia nella sostanza grigia ove contraggono rapporto con i neuroni (*oligodendrociti satelliti perineuronali*), sia, soprattutto, nella sostanza bianca tra i fasci di assoni (*oligodendrociti interfascicolari*).

Questi due tipi cellulari presentano caratteri microscopici ottici ed elettronici sostanzialmente sovrapponibili. Al microscopio ottico si caratterizzano per la presenza di un corpo tozzo con brevi prolungamenti. Al microscopio elettronico l'oligodendrocita si caratterizza per la presenza di ialoplasma più elettrondenso rispetto a quello astrocitario; l'apparato del Golgi è ben rappresentato, così come l'ergastoplasma e i mitocondri; sono invece assenti i gliofilamenti. Il citoplasma del pericarion e i prolungamenti sono infarciti di un gran numero di microtubuli. Anche se gli stretti rapporti esistenti tra gli oligodendrociti perineuronali e gli elementi nervosi autorizzano a supporre il possibile intervento di queste cellule gliali nella regolazione delle funzioni metaboliche neuronali, la prestazione più certa è quella relativa alla *formazione della guaina mielinica* in corrispondenza degli assoni centrali; il processo di mielinizzazione operato dagli oligodendrociti si svolge con un meccanismo simile a quello che le cellule di Schwann attuano nei confronti delle fibre nervose periferiche; dato, però, che essi sono provvisti, a differenza delle cellule di Schwann, di numerosi processi, ciascun oligodendrocita può fornire mielina a diversi assoni (fig. 11).

V. anche: NERVOSO TESSUTO.

Microglia

Le cellule che la costituiscono, *microgliociti* o *cellule di del Rio Hortega*, rappresentano gli elementi gliali più piccoli. Con i metodi convenzionali di impregnazione della microscopia ottica il loro corpo cellulare appare appiat-

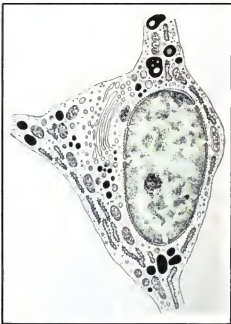



Fig. 12. Rappresentazione schematica dell'ultrastruttura di una cellula microgliale. (*Da Zaccheo, Cattaneo e Grossi*).

Digitized by Google

tito, il loro nucleo bacillare; brevi ed esili prolungamenti si dipartono dal corpo cellulare, specie alle due estremità, a guisa di piccoli ciuffi, e si addossano alla superficie dei capillari e dei pirenofori vicini (fig. 8, *B*).

Al microscopio elettronico la loro identificazione è assai difficoltosa; il nucleo appare piuttosto addensato e nel citoplasma si osservano: un apparato di Golgi molto sviluppato in sede paranucleare, numerosi mitocondri e lisosomi, nonché granuli di lipofuscina; assenti i microtubuli e i gliofilamenti (fig. 12). Classicamente si ritiene che le cellule della microglia abbiano origine mesodermica, anziché neuroectodermica, accompagnandosi alla rete capillare che si affonda nel nevrasse (zampilli di microglia) nel corso del processo di vascolarizzazione del sistema nervoso. Esse, attivandosi in senso fagocitario, svolgerebbero funzione di ripulitura nei confronti di detriti neuronali costituitisi a seguito di lesioni di varia natura che possono svolgersi nell'ambito nevrassiale, provvedendo entro certi limiti, in tali casi, all'edificazione di processi riparativi, con la formazione di un tessuto cicatriziale di natura gliale. Al presente, sia per le difficoltà relative alla loro identificazione microelettronica, che per le loro somiglianze morfologiche con gli oligodendrociti, la loro esistenza come entità gliale autonoma è messa in dubbio da parte di numerosi AA. che preferiscono considerare le cellule della microglia come varietà di oligodendrociti o come glioblasti neuroectodermici rimasti quiescenti o immaturi. Tale concezione ammette, di conseguenza, che nel corso di manifestazioni regressive neuronali l'esclusiva fonte di fagociti sarebbe costituita da astrociti o da oligodendrociti; se in tali eventi patologici l'integrità del sistema vascolare è parimenti compromessa, le strutture nervose possono essere compenetrate anche da altre cellule di natura mesodermica (periciti), che acquisiscono, in tali circostanze, attività fagocitaria.

Pituiciti

Sono situati nella neuroipofisi e hanno un aspetto simile agli astrociti; i loro prolungamenti contraggono caratteristicamente rapporti con la componente endoteliale dei sinusoidi (v. IPOFISI).

Cellule di Müller

Si trovano nella retina (v.) e hanno aspetto colonnare; dal punto di vista morfologico vengono considerati come astrociti modificati. Reperto di estremo interesse è quello relativo alla recentissima documentazione immunoistochimica di un nuovo peptide (sauvagina) nelle cellule di Müller di anfibi (Renda, comunicazione personale). Tale dato fornisce per la prima volta la dimostrazione di una attività peptidergica espletata da un elemento di n.

Gliociti di Bergmann

Sono situati nel cervelletto e il loro aspetto ricorda le caratteristiche dei glioblasti. Sono elementi disposti a filiera a una certa distanza dalla pia madre e contraggono rapporti con essa attraverso un prolungamento apicale che si apre in espansioni terminali.

Glia del sistema nervoso periferico

Nel sistema nervoso periferico la n. è rappresentata da numerose varietà di cellule.

1) *Cellule capsulari* o *satelliti*, che avvolgono in modo più o meno completo i pirenofori dei neuroni pseudounipolari dei gangli sensitivi cerebrospinali e dei gangli del sistema nervoso autonomo.

2) *Cellule di Schwann* o *lemmociti*, che mielinizzano gli assoni periferici (v. NERVOSO TESSUTO).

3) *Cellule lemmali*, costitutive del rivestimento capsulare dei recettori nervosi periferici.

4) *Cellule di teloglia*, che avviluppano le terminazioni nervose motrici.

5) *Cellule di sostegno*, che, inframmezzate alle cellule sensitive secondarie, fanno parte di un epitelio sensoriale.

Bibliografia

Bargman W., Sharrer B., *Aspects of Neuroendocrinology*, 1970, Springer, Berlin, New York.
Bargman W., Hosche A. *et al.*, *Neurosecretion and Neuroendocrine Activity*, 1978, Springer, Berlin.
del Rio Hortega P., *Bull. Sci. Med. Biol. Montpellier*, 1924, 5.
Kappers A., *Neurohumors and Neurohormones*, 1969, Springer, Wien.
Knowles F., Vollrat L., *Neurosecretion. The Final Endocrine Pathway*, 1974, Springer, Berlin.
Kobayashi H., Wada M., Uemura H., *Z. Zellforsch.*, 1972, **127**, 545.
Leonardi H., *Z. Zellforsch.*, 1976, 74, 1.
Leveque T. F., Hofkin G. A., *Anat. Rec.*, 1962, **142**, 252.
Lofgren F., *Acta Morphol. Neerl. Scand.*, 1959, 3, 55.
Martini L., Ganong W. F., *Neuroendocrinology*, 1966, Academic Press, New York.
Nandy K., Borne G. H., *Acta Anat. (Basel)*, 1965, **60**, 539.
Rhodin J. A. G., *Histology*, 1974, Oxford Univ. Press.
Rosati P., *Istologia*, 1981, EDI-Ermes, Milano.
Scott D. E., Krobisch Duddley G., *Anat. Rec.*, 1971, **169**, 423.
Weiss L., Greep R. O., *Histology*, 1977, McGraw-Hill, New York.

VINCENZO TESSITORE

NEVROSI

F. *névrose*. - I. *neurosis*. - T. *Neurose*. - S. *neurosis*; *neurosia*.

SOMMARIO

PARTE GENERALE

Introduzione

La nozione di nevrosi si riferisce a quelle variabilissime situazioni di sofferenza psicologica che, in assenza di fattori somatici obiettivabili, danno luogo a una sintomatologia di ordine psichico, vegetativo e comportamentale, compatibile con una sostanziale conservazione dell'unità della persona, la quale avverte, peraltro, il carattere morboso della propria sofferenza.

Il termine ha acquistato nel tempo un valore molto più ampio di quello di un insieme di sindromi di significato clinico. Esso ha infatti finito per rappresentare, in modo paradigmatico, uno «stile» nel modo di essere e di vivere dell'uomo contemporaneo, dominato dall'angoscia. In questa accezione, che travalica una precisa definizione medica, la n. appare come una struttura potenziale, intrinseca allo sviluppo emotivo dell'uomo, che può evidenziarsi in forza delle più varie tensioni, sia di natura intrapsichica sia di ordine esterno. Non è possibile, per-

tanto, parlare di malattia, bensì di disturbi della personalità di natura emotiva, connessi con difficoltà di adattamento e quindi con situazioni di conflitto in rapporto, tanto ai modelli interiori di comportamento, quanto a disagi della relazione con l'ambiente. Il criterio adattivo è stato impiegato per giustificare il fatto che la situazione nevrotica nella sua ambiguità realizza pur sempre un compromesso, magari doloroso, volto contemporaneamente a rappresentare una situazione di ordine conflittuale e a dominarla. In questa ottica i sintomi nevrotici, nel loro straordinario polimorfismo, si costituiscono come la risultante di un conflitto fra pulsioni profonde e situazioni inibitorie. Ciò spiega il carattere di grande plasticità del disturbo nevrotico, per cui chi lo esprime appare, non solo come un portatore passivo di sintomi, ma anche come una persona tesa all'edificazione di un edificio morboso profondamente sofferto, ricco di significati simbolici, ma contemporaneamente artificioso agli occhi di un osservatore esterno. Attraverso la barriera di difesa dall'angoscia che la sua sintomatologia esprime, il nevrotico trae alcuni paradossali vantaggi (tornaconto secondario della malattia). Infatti, con l'esternazione della propria sofferenza egli riesce a negarsi alcuni aspetti spiacevoli della propria realtà interiore e certe carenze del proprio inserimento sociale, mantenendosi, nei confronti delle esigenze poste dalla realtà, in una posizione di egocentrismo infantile, talvolta con atteggiamenti di tipo captativo-seduttivo e/o ricattatorio. Il carattere ambivalente e ambiguo di questi comportamenti che spiazzano chi si appresti a porgergli aiuto spiegano le reazioni di fastidio, di rifiuto e di disorientamento così frequenti da parte del medico nei confronti dei suoi pazienti nevrotici. Il medico è infatti costretto, per fronteggiare il disagio nevrotico, a compiere una faticosa ginnastica di ordine cognitivo e relazionale, per la quale non è stato formato e che mette in crisi la sua mentalità di tipo scientifico-obiettivante. Questa complessa, spossante e abile strategia consente tuttavia al soggetto di mantenere quasi sempre un adeguato controllo di realtà e una sostanziale integrità delle funzioni dell'Io. Il nevrotico, infatti, a patto di una sofferenza costante, e quindi di uno scarto fra potenzialità ed esecutività, riesce ad apparire come una persona fondamentalmente socializzata e per molti versi «normale», per lo meno in termini qualitativi, se non quantitativi. Ciò differenzia, in termini generali, i quadri di n. da quelli di tipo psicotico in cui i disturbi del comportamento e della personalità appaiono anche agli occhi del profano come radicalmente dissintonici e non integrati, come di chi abbia una «mente malata».

Cenni storici

L'attuale concezione della n. è il frutto di un travaglio culturale di circa due secoli che ha investito i problemi nodali della ricerca neuropsichiatrica. I riferimenti più lontani si possono scorgere nella lotta condotta in epoca rinascimentale contro i pregiudizi metafisici che inducevano a bruciare come possedute dal demonio povere creature, prevalentemente di sesso femminile, che oggi definiremmo affette da n. isterica. Il termine di n., coniato alla fine del XVIII sec. dal medico scozzese Cullen, indica il tentativo illuministico di dare un assetto medico e una base empirica a disturbi mal codificati. Pur tuttavia, in questa operazione, mancò per molto tempo ogni principio classificatorio suscettibile di dar luogo a un ordinamento nosografico coerente (Rouart), per cui venivano così collocate nel capitolo delle n. sindromi epilettiche, extrapiramidali, neurovegetative. Il pensiero del XIX see., arricchito della scoperta del metodo anatomoclinico, si sforzò di differenziare da questo coacervo di quadri elinici quanto era legato a una documentata patologia lesionale. Rapidamente il concetto di n. finì per rappresentare in medicina l'equivalente di ogni disturbo funzionale localizzato a un organo, in assenza di ogni sua lesione strutturale. Per altro, alcuni termini connessi con un riferimento anatomoclinico nelle n. (e di tradizione antica) sono tutt'ora di uso corrente, come *ipocondria,* che richiama la regione addominale, e *isteria* che si rifà al nome greco dell'utero. Si approfondì inoltre l'investigazione sui fenomeni suggestivi, collegati con le teorie sull'ipnosi che dividevano la scuola di Bernheim di Nancy da quella parigina di Charcot. In questa cornice si inserisce la nozione di *pitiatismo* (cioè di disturbo causato da autosuggestione e curabile con la persuasione [gr. *peithṑ* ' persuasione ', *iatòs* ' curabile ']) coniata da Babinski per interpretare i disturbi isterici. In realtà tutta la neuropsichiatria ottocentesca fu realmente affascinata dai problemi dell'isteria, n. congeniale con la struttura socioculturale del capitalismo consolidantesi. L'orientamento dell'epoca era particolarmente contradditorio: mentre da un lato scorgeva nell'isteria la quintessenza della malafede patologica, dall'altra tendeva a interpretare nell'ambito di una matrice biologico-costituzionale ogni comportamento nevropatico, correlandolo al concetto allora dominante di «degenerazione». Pur con queste ambiguità, andavano delineandosi tentativi di approfondimento psicopatologico, di cui gli studi di P. Janet sugli stati psicastenici rappresentano un modello. È noto come in questa cornice prevalentemente statica e descrittiva Freud introducesse una concezione rivoluzionaria che, partendo dallo studio dei fenomeni nevrotici, formulava una concezione globale del funzionamento della vita psichica normale e patologica. Sul piano della ricerca biologica appartengono al nostro secolo gli approfondimenti sulle strutture che regolano l'esperienza emozionale e che forniscono un quadro sufficientemente coerente delle interazioni fra formazioni centroencefaliche, correlazioni neuroendocrine e bioumorali, cervello viscerale connesso con il sistema limbico e con la *neocortex.*

Etiopatogenesi delle nevrosi

Per quanto è stato fin qui esposto risulta evidente che il disturbo nevrotico, anche quando si esprime attraverso una sintomatologia definita e circoscritta, investe la globalità dell'esistenza del soggetto. Esso si correla agli elementi disposizionali di ordine fenotipico, se non genotipico, alla sua storia relazionale, a partire dalle prime decisive esperienze infantili e dai rapporti sociali che ne hanno costituito lo sfondo. Questi interessi per l'insieme della personalità investigata in tutte le sue determinanti rappresenta una prospettiva dominante, ad es. negli AA. di lingua tedesca ispirati alle concezioni fenomenologiche (Straus, von Gebsattel, von Weitzäeker, Binswanger) che scorgono nel nevrotico una persona particolarmente coinvolta con le declinazioni dell'angoscia esistenziale e quindi un testimone, per certi aspetti paradigmatico, dell'ambiguità e della precarietà della condizione umana. In questo secolo si sono pertanto estese le conoscenze e le prospettive inerenti ai vari aspetti della problematica nevrotica, per cui risulterebbe oggi anacronistico presentare un'interpretazione coerente e totalizzante del disturbo nevrotico o anche sostenere in termini radicali una desueta polemica fra aspetti organogenetici e psicogenetici della n. Va invece sottolineato come vari tipi di approcci possano allargare la percezione dei problemi connessi con l'insorgenza della sindrome.

Modelli psicobiologici

In passato le teorie costituzionalistiche, influenzate dalle teorie francesi (Magnan) sulla degenerazione, erano invocate per interpretare anche le forme meno gravi di alienazione. Si parlava così di «degenerati superiori». Un'eco di queste concezioni si ritrova anche nelle teorie di Lombroso. In effetti le successive ricerche sull'ereditarietà, quali, ad es., quelle di Eysenck, che si proponeva di evidenziare una disposizione generale che chiamava «nevroticismo» non trovarono conferma da ulteriori studi quali, ad es., quelli di Ey e coll. e di Campailla e Bovi.

Pure le ricerche sugli aspetti morfofisiologici del soggetto nevrotico, studiato con esami delle costanti biochimico-umorali, delle reazioni vegetative, elettroencefalografiche, etc., hanno fornito risultati assai discutibili, in quanto, anche nei casi di documentata disreattività, appare molto dubbio se le modificazioni rilevate siano da riferire a una costituzionale abnormità del substrato, o non siano piuttosto conseguenze secondarie della disarmonia emotiva. Negli ultimi anni sono state poste in forse le correlazioni affermate in passato fra esiti minori di encefalopatie infantili (il cosiddetto *minimal cerebral damage*) e reattività nevrotica. Così pure assai problematiche risultano le pretese specificità della risposta all'EEG quale i ritmi *en arceaux* descritti da Gastaut. In sintesi: non appare oggi documentabile l'esistenza di un biotipo nevrotico per qualche verso caratteristico. Non si possono tuttavia escludere, in linea di ipotesi, nei soggetti nevrotici una suscettibilità e una reattività neurobiologica particolari, che, interagendo con situazioni ambientali sfavorevoli, possano facilitare l'insorgenza del disturbo nevrotico. Queste considerazioni sembrano particolarmente valide se ci si pone a considerare i primi momenti dello sviluppo infantile, allorché inizia a costituirsi un abbozzo di differenziazione. In queste fasi è possibile intravedere un'interpretazione unitaria dei fenomeni biologici e relazionali in base a momenti di causalità circolare non lineare in cui destino e divenire trovano una convincente integrazione, se si tiene conto che la caratteristica peculiare dell'uomo è quella di essere fin dall'inizio modellato, sia da influssi naturali, sia da influssi culturali. Si può tentare un esempio: un neonato viene al mondo con un riflesso alla suzione torpido; la madre controreagisce con una spiccata ansietà. Ne nasce un disturbo nutrizionale che è contemporaneamente una perturbazione relazionale. Questa sequenza può dar luogo, tanto a una distorsione delle rappresentazioni del sé da parte del neonato, quanto a un difetto di accrescimento, quanto alle due cose insieme. I momenti causali sono qui inestricabilmente collegati. Concludendo: in base a una vastissima serie di studi riguardanti la maturazione infantile, è possibile rappresentare una sorta di parallelogramma di forze che agiscono, tanto sulla crescita fisica, quanto sugli aspetti affettivi e cognitivi, precostituendo la successiva evoluzione. Un lato di questo ipotetico parallelogramma è rappresentato dalle caratteristiche pulsionali, congenitamente determinate. Un altro lato è costituito dai simmetrici movimenti emotivi della madre chiamata a saturare in modo più o meno adeguato queste prime tensioni (di nutrizione, di calore, di manipolazione e di tenerezza). Il terzo lato è espresso dall'intensità e dalla qualità dei percetti somatici, attraverso cui i bisogni si esprimono; il quarto lato sta a indicare le elaborazioni fantasmatiche, le quali sono i veri e propri precursori della successiva nascita del pensiero. In base a questo schema, si può immaginare che qualsivoglia variante significativa di questo quadrilatero (inclusi episodi inflammatori o digestivi della prima infanzia) agendo in modo riverberante sugli altri lati, valga a influenzare i processi di personalizzazione e quel bisogno di sicurezza fondamentale che Erikson chiama *fiducia fondamentale* (*basic trust*) e Laing *sicurezza ontologica*. Queste moderne concezioni non si oppongono in astratto a una somatogenesi, ma correlano l'ipotesi costituzionale a un campo complesso di forze endogene e ambientali.

Modelli psicogenetici

L'istituzione di rapporti intercorrenti fra perturbazione degli affetti e disturbo nevrotico è antica, come appare evidente dal susseguirsi delle ipotesi sull'isteria e dai contributi in tema di ipnosi. Tuttavia è solo con Breuer e Freud, nel penultimo decennio del XIX sec., che si delineò un tentativo di interpretazione sistematico e che, soprattutto, il mito della cosiddetta incomprensibilità essenziale della n. si dileguò (Rouart). Da quel momento la questione attinente alla psicogenesi delle n. finisce per coincidere con la storia del movimento psicoanalitico. È noto che questo compito fu inizialmente, e per lungo tempo, assunto in prima persona da Freud, dal momento che Breuer si ritirò rapidamente da un'impresa che gli apparve soverchiante. Solo in un tempo successivo si creò intorno al maestro viennese una cerchia fervida di collaboratori che integrarono le scoperte e le intuizioni del fondatore della psicoanalisi. Nell'impossibilità di riassumere in questa sede, anche in modo molto succinto, lo sviluppo di una corrente di pensiero operante da circa un secolo (v. PSICOANALISI) ci si limiterà qui a qualche cenno in ordine al problema patogenetico delle n., a partire dal rilievo che la funzione del sintomo nevrotico sembrava essere contemporaneamente quella di nascondere e di rivelare, e che il chiarimento al paziente di questa contraddizione si dimostrava capace di modificare o di fare temporaneamente scomparire il sintomo stesso. Con questo punto di partenza, si può ricordare come la scoperta dell'inconscio, rivelato dai sogni, dagli atti mancati e, appunto, dai sintomi nevrotici, permise di porre le basi di una nuova psicologia dinamica. Lo studio, iniziato da Freud dello psichismo infantile, consentì di riconoscere alcune tappe maturative essenziali connesse con specifiche istanze pulsionali di natura aggressiva ed erotica, le quali trovano nelle loro possibilità di adempimento ostacoli interni legati all'interiorizzazione, da parte del bambino, delle pressioni educative trasmessegli dal mondo familiare. Alcuni momenti di questa evoluzione, quali, ad es., le drammatiche esperienze del desiderio erotico infantile incentrate nel complesso edipico, acquistano un peso decisivo nella formazione di un'esperienza nevrotica. È così possibile stabilire una netta connessione tra psichismo infantile ed espressione nevrotica adulta. Fondamentali, agli effetti di simile collegamento, sono le nozioni di fissazione e di rimozione, meccanismo, quest'ultimo, per cui il desiderio infantile viene allontanato dalla coscienza e dal ricordo, ma si mantiene attivo a livello della vita psichica profonda contribuendo alla formazione di un suo derivato rappresentato, in forma simbolica, dal sintomo nevrotico. Pure di grande valore è il concetto di regressione, in base alla quale la vita psichica non appare come statica, ma continuamente in una posizione di instabilità. Allorché esperienze dolorose e traumatiche attuali, ma anche talora esperienze gratificanti, mettono in crisi un sistema di controllo già labile, si determina un ritorno all'indietro dell'affettività verso posizioni di apparente illusoria sicurezza. Ciò vale a spiegare l'insorgenza di disturbi nevrotici di natura traumatica e lo scatenarsi di una sintomatologia nevrotica in età adulta o addirittura avanzata; sulla scorta di tali principi, i sintomi nevrotici, e i vari quadri clinici in cui si esprimono, acquistano senso ed è possibile fondare una tipologia e una caratterologia psicoanalitica. Risulta ancora possibile stabilire, a livello concettuale, una distinzione tra n., espressione di una regressione parziale a livelli infantili più maturi, e almeno parzialmente erotizzati, e *psicosi*, in cui il livello di regressione è più massiccio, il peso delle valenze distruttive è più profondo, fino a compromettere le strutture di controllo e di regolazione rappresentate dalle capacità di critica e di razionalità. Alla luce della psicoanalisi, pertanto, la n. appare come un'insufficiente

Digitized by Google

strutturazione dell'Io che non è in grado di svolgere una funzione di mediazione fra le esigenze pulsionali e le richieste della realtà sociale. Il nevrotico si trova quindi messo in crisi nelle sue capacità edoniche (incluse le possibilità di un sufficiente accordo interiore e l'autostima) e sul piano di una vita sociale costruttiva e armonica. La terapia psicoanalitica classica, prospettata da Freud, e successivamente rielaborata nelle sue modalità tecniche negli ultimi 70 anni, si propone l'ambizioso compito di far rivivere al soggetto, nell'ambito di una prolungata relazione emotiva col terapeuta (situazione transferenziale) i momenti affettivamente più significativi della propria esistenza infantile, contribuendo pertanto, con l'analisi reiterata dei meccanismi difensivi, a una liquidazione dei sintomi nevrotici, o a un equilibrio interiore più libero e maturo. Indipendentemente però dal valore terapeutico, la psicoanalisi ha avuto il merito di abbattere le barriere più limitanti in cui la neurologia ottocentesca aveva rinserrato il soggetto nevrotico, di distruggere la concezione di n. come «malattia» mutuata da un modello medico, sottolineando la portata universale dei conflitti di cui il soggetto nevrotico è testimone esemplare. Non sembra pertanto esistere una sostanziale differenza fra nevrotico e soggetto «normale» proprio perché Freud ha dimostrato come la normalità sia un concetto astratto. Nella sua concezione dicotomica, la lotta fra principio del piacere e principio della realtà determina tensione e conflitti in tutte le persone, in maniera più accentuata in quei soggetti emotivamente più fragili, o solo più sensibili, che si definiscono nevrotici. Ritornando al problema patogenetico, Freud si pose la questione di quali siano i fattori responsabili del processo di fissazione, riconoscendoli in un eccesso di frustrazione e di gratificazione infantili o in un'alternanza delle due esperienze. È evidente, in questo modello interpretativo, il ruolo dell'ambiente familiare e dello stile educativo nel favorire o impedire momenti di fissazione a livello dei vari stadi di sviluppo in cui è stata distinta l'evoluzione della sessualità infantile (fase orale, sadico-anale, uretrale, fallica e genitale). Ma accanto a questa genesi di natura relazionale, non dovrebbero essere trascurati quei dati di base che collegano la genesi delle n. a un destino biologico: questi fattori vanno ricercati nell'impotenza e nella prolungata dipendenza del bambino dalla madre, nelle complesse vicissitudini della maturazione istintuale infantile che si completa solo in fase puberale e, come scrive testualmente Freud, «nell'imperfezione del nostro apparato psichico, esposto ai traumi della realtà». In sostanza, quindi, una visione psicogenetica si integra con una concezione deterministica del divenire umano. Un'esposizione del modello psicogenetico non sarebbe esaustiva senza un accenno ai movimenti difensivi che si rivelano determinanti nella costituzione del carattere nevrotico e nella formazione dei sintomi, in quanto l'Io del nevrotico organizza sistemi difensivi allo scopo di diminuire la tensione interiore e di evitare la presa di coscienza delle esperienze di angoscia e di colpa.

Questi meccanismi sono stati dettagliatamente descritti da Anna Freud in tutta la loro varietà, estensione, complessità, mostrando come l'intento difensivo possa utilizzare le attività più diverse come fantasie o pensieri o azioni. Questi schemi operano costantemente in ciascun essere umano, ma in forma discontinua e quantitativamente limitata. Allorché le difese superano una certa soglia, diventano esse stesse sintomi patologici, così come, per usare una metafora biologica, un'iperergia diventa la responsabile di una malattia autoimmune. Alcuni dei principali meccanismi di difesa possono essere elencati come segue.

1) Rimozione: si tratta di un meccanismo fondamentale in base al quale il soggetto respinge e mantiene nella sfera inconscia rappresentazioni, pensieri, immagini legati a un impulso la cui irruzione è sentita come pericolosa per l'equilibrio psichico.

2) Regressione: indica un ritorno a forme precedenti dello sviluppo del pensiero, dell'affettività e del comportamento. Come per la rimozione, si tratta di uno dei meccanismi fondamentali che possono giustificare il riapparire di modelli arcaici di comportamento in una personalità matura.

3) Formazione reattiva: si intendono con questo termine condotte manifeste inverse agli affetti latenti (Bouvet). In base a questo meccanismo, una situazione conflittuale dà luogo a un tratto rigido del comportamento e del carattere. È infatti nelle n. di carattere che questo meccanismo trova la sua massima espressività.

4) Conversione: questo meccanismo, caratteristico dell'isteria, determina la trasposizione di un conflitto psichico in un equivalente somatico, sensitivo o motorio.

5) Spostamento: si tratta di un tentativo di camuffamento per cui l'accento emotivo è dislocato dalla situazione conflittuale dominante a un particolare di sfondo apparentemente privo di importanza. Questa operazione è particolarmente evidente nelle sindromi fobiche.

6) Isolamento: si tratta di un meccanismo caratteristico delle n. ossessive per cui un pensiero o un comportamento vengono staccati dal loro contesto temporale, spaziale o emotivo.

7) Proiezione: espellendo da sé e localizzando in un'altra persona stati d'animo, intenzioni, timori, un soggetto si libera di una tensione insostenibile. Tutti gli uomini si servono moderatamente della proiezione. In forma massiccia la proiezione caratterizza, però, l'esperienza delirante.

8) Identificazione: nel corso dello sviluppo il bambino finisce per assumere tratti psicologici della personalità dei genitori assunti come modello. Allorché l'identificazione è distorta si determina una profonda alterazione, ad es. nel tipo di scelta sessuale.

9) Sublimazione: la forza di una pulsione originariamente sessuale viene incanalata verso scopi non erotizzati, come l'attività artistica o la ricerca intellettuale. In questo senso la sublimazione può essere considerata come una rimozione riuscita, e assume un grande valore dal punto di vista etico e sociale, purché non si cada nell'eccesso di idealizzazione che allontana il soggetto dai suoi serbatoi pulsionali impoverendolo. Numerosi altri meccanismi sono stati successivamente proposti. Tra questi vanno ricordati, ad opera della scuola inglese di psicoanalisi di Melania Klein, i termini di *identificazione proiettiva* e di *idealizzazione.*

Modelli sociogenetici

Alla concezione freudiana della genesi della sofferenza nevrotica è stato da tempo rimproverato, e da varie angolature culturali, il fatto di essersi soffermata sul problema dell'individuo inteso nella sua storicità individuale, senza tener conto delle variabili ambientali che ne condizionano la maturazione; di avere, in secondo luogo, assolutizzato il ruolo delle componenti pulsionali, interpretate da Freud come entità psicobiologiche sganciate dal quadro di riferimento sociale in cui queste forze si muovono. In proposito, ad es., G. Jervis sostiene che le esigenze istintuali dell'uomo non sono immutabili e che la libido e l'aggressività hanno, per contro, un'espressività spiccatamente sociale legata alle situazioni di potere e di condizionamento storico-economico, in rapporto alla divisione sociale del lavoro e alla partizione della società in classi. In questo senso le critiche sembrano ingenerose, dal momento che Freud si dimostrò oltremodo sensibile ai fattori di condizionamento sociale, affrontando, ad es., l'importanza delle religioni e dei miti nella strutturazione del sentimento di colpa, e correlando fenomeni individuali a quelli collettivi, come, ad es., in «Psicologia delle masse ed analisi dell'Io». In ogni caso, una corrente importante delle concezioni psicodinamiche nordamericane ha valorizzato questi aspetti respingendo nella teoria freudiana il peso dominante della libido e cercando di

Digitized by Google

interpretare i fenomeni dell'aggressività come scaturenti dalle frustrazioni ambientale e sociale piuttosto che come un inevitabile frutto del conflitto fra principio di piacere e principio di realtà. Il «malessere nella civiltà», in cui si esprime una visione pessimistica sulla natura umana di Freud, è stato contrastato da concezioni più ottimistiche dando luogo alla corrente di pensiero chiamata neofreudiana. La n. è studiata da questi AA. (Sullivan, Horney, Fromm, Dollard) come frutto di un cattivo aggiustamento indotto da fattori di ordine economico familiare e coniugale. Queste tesi sono state arricchite dagli studi di psicologia comparata derivati dall'antropologia culturale e dalla psicologia sociale. Emerge da questi assunti che il disturbo nevrotico del singolo è da correlare ai miti e alle tendenze culturalmente dominanti, volte, ad es., a definire profili personologici caratteristici di un certo gruppo sociale o di una certa nazione (personalità di base di Kardiner), dando luogo a concetti quali quelli di relativismo culturale e relativismo psicopatologico. Questa prospettiva tende a vedere nei soggetti nevrotici una particolare forma di devianza le cui variazioni individuali rappresentano elaborazioni secondarie e reattive alle pressioni culturali del gruppo dominante. Deriva, di conseguenza, che non sembra possibile comprendere e aiutare un soggetto nevrotico se non si conoscono, e non ci si sforza di modificare, i legami che uniscono il nevrotico al suo universo socioculturale. Queste posizioni hanno assunto un carattere radicale in quelle correnti di pensiero che sono indicate comunemente come antipsichiatria (Laing, Cooper, Esterson), anzi sono ivi addirittura rovesciate: la sofferenza nevrotica, lungi dal dover essere psicologizzata, o peggio psichiatrizzata, esprimerebbe in modo esemplare le caratteristiche alienanti e repressive della società capitalista avanzata. Non sarebbe pertanto utile una qualsiasi forma di intervento che non prendesse coscienza del carattere sovrastrutturale del disagio nevrotico e che, di conseguenza, non si traducesse per una scelta e una militanza politica coerente. Partendo dalle posizioni proprie della scuola culturalista, e quindi da un filone di ispirazione psicoanalitica più o meno riconosciuto, si sono affermate in questi ultimi decenni le concezioni cosiddette transazionali. Queste teorie hanno inizialmente incentrato il loro interesse sui problemi della patogenesi della schizofrenia riconoscendo nello schizofrenico un soggetto intrappolato fin dall'infanzia da una rete di comunicazioni contraddittorie e disturbanti (teoria del doppio legame di Bateson). Gli sviluppi di questa concezione con Wazlawick, Lidz, Wynne, Haley, Minouchin, etc., portano ad affermare una genesi familiare del disturbo psichico, di cui il cosiddetto paziente rappresenta il così chiamato «membro designato», talvolta il più debole, ma anche, spesso, il più sensibile ed emotivamente ricco, assunto come portatore di disagio del gruppo. Il problema patogenetico non andrebbe allora ricercato nell'elaborazione intima del membro designato (il tentativo di comprensione della quale sarebbe da considerare sterile di per sé) quanto nelle analisi delle distorsioni della comunicazione (metacomunicazione) nel gruppo e in un dettagliato studio comportamentale delle transazioni intercorrenti nella famiglia. Da questa concezione, che, a seconda dei vari gruppi di studiosi, ha articolazioni particolari in senso behaviorista, fenomenologico, strutturalista, etc., è nata la pratica, ora molto diffusa anche nel nostro paese, della terapia familiare.

Il problema sociogenetico è affrontato in un'ottica molto diversa da quelle correnti di pensiero che si ispirano alle ricerche del neurofisiologo russo Pavlov, cui si deve la scoperta dei riflessi condizionati e lo studio nell'animale delle cosiddette n. sperimentali. Questa angolatura di studio ha avuto un cospicuo sviluppo negli U.S.A. (Massermann, Hebb) confluendo nell'antica tradizione anglosassone di psicologia sperimentale. Si determinano così correlazioni fra neurofisiologia, psicologia sperimentale e clinica. Alcuni AA., come Eysenck e Skinner, hanno sostenuto che la maggior parte dei comportamenti umani possono essere descritti in termini di condizionamento operante (v. CONDIZIONAMENTO). La differenza fra il comportamento condizionato descritto da Pavlov e il condizionamento operante sta nel fatto che il primo si scatena automaticamente attraverso le vie del sistema nervoso autonomo, il secondo si attiva, dopo lo stimolo, in funzione di stimoli di rinforzo, e ha un carattere discriminativo e si rivolge al S.N.C. In effetti l'organismo opera sul mondo esterno e la conseguenza della sua azione rinforza o meno a ripetere questa azione in circostanze identiche o analoghe. È evidente la grande implicazione di ordine terapeutico inerente a questa prospettiva, e in effetti, negli ultimi decenni, l'influenza della cosiddetta *behaviour therapy* nel campo delle n. è andata sempre più estendendosi. Da un punto di vista dottrinale, secondo le concezioni comportamentiste, la condotta nevrotica sarebbe il risultato di un cattivo apprendimento di stimoli ambientali ed è un comportamento disadattato in quanto tende a riprodurre, per difetto di apprendimento, una condotta antieconomica e paradossale rappresentata dai sintomi stessi. Naturalmente questa posizione, forte di dati sperimentali e anche di risultati terapeutici, finisce per valorizzare quasi esclusivamente le condizioni esterne connesse con la maturazione del soggetto, trascurando gli aspetti individuali.

Sintomatologia generale delle nevrosi

Indipendentemente dalle manifestazioni più specifiche inerenti ai singoli quadri clinici è possibile delineare un quadro di insieme comune a tutti i tipi di sofferenza nevrotica. Questa è sempre in connessione con le difficoltà di affrontare e superare l'ansia che si genera dalle situazioni di conflitto. A partire da questa matrice ansiosa, alcuni sintomi sono derivati dal tentativo, mai completamente riuscito, di controllarla; altri si esprimono attraverso l'attivazione di diversi meccanismi di difesa che sono rappresentati in modo paradigmatico dai sintomi nevrotici stessi (fobie, ossessioni, ipocondria, etc.). Data la complessità delle situazioni emozionali connesse con queste esigenze di strategia difensiva, nella maggior parte dei soggetti si assiste alla contemporanea messa in atto di sintomi o alla comparsa di oscillazioni della sintomatologia, del comportamento e dell'umore, in rapporto a mutamenti dell'equilibrio interiore o alla comparsa di nuovi problemi esterni. Un'esemplificazione molto evidente e dimostrativa del polimorfismo proprio dell'esperienza nevrotica è offerta dal cosiddetto *balancement* psicosomatico: un soggetto si lamenta di un'opprimente ansietà, di un incombente pessimismo, di una svogliatezza dolorosa, finché compare una cefalea gravativa o un accesso colitico. Il determinarsi di tali sofferenze, riferite al soma, modifica profondamente il vissuto e l'umore. Il soggetto si sente sereno, attivo, «normale», esiste solo la sofferenza corporea, mentre successivamente il quadro si inverte. Questa è una delle più comuni esemplificazioni della fluidità e poliedricità del discorso nevrotico. Pur tuttavia alcune caratteristiche sono praticamente onnipresenti: sul piano psicologico si osservano, oltre a iperemotività e labilità timica, un sentimento costante di insoddisfazione, avvilimento, vissuto come fatale e ine-

Digitized by Google

luttabile. Per contro affiora un sentimento di sordo rancore verso i genitori, gli altri, il destino, come di chi debba essere risarcito di un torto ingiustamente patito. Il soggetto, come già scritto, ha consapevolezza del carattere abnorme di queste sue esperienze, ma non riesce a correlare in modo credibile i propri disturbi a una causalità interna di ordine psicologico. Lo stile di esistenza ha quindi connotati di ordine masochistico e autoafflittivo accompagnati da caratteristica dubbiosità e sentimenti di incertezza. Per contro, la rimozione dell'aggressività, che spinge a reiterati comportamenti antieconomici, non riesce a funzionare in modo completo, dando luogo, talora, a condotte polemiche e oppositive; nei casi più gravi, a cortocircuiti aggressivi sotto forma di atti mancati, con disattenzioni selettive pericolose per sé e per gli altri. Molti incidenti della strada o del lavoro rivelano, a una ricostruzione attenta, la messa in gioco di forze distruttive, intenzionali, ma non integrate nella coscienza individuale. In altri casi l'aggressività inconscia non si rivela in forma così diretta, ma si esprime attraverso manovre sottilmente provocatorie, irritanti e svalutative. Sovente queste situazioni danno luogo a complessi intrichi relazionali, con formazione di coppie solidamente legate da viluppi sadomasochistici, come appaiono magistralmente descritti in alcuni film del regista svedese Bergman. Tutti questi comportamenti sono la testimonianza di una generica immaturità affettiva e quindi di una reale incapacità di investimento libidico, di un'impossibilità di abbandono e di relazione. Anche le funzioni vegetative sono profondamente coinvolte. Possono così osservarsi disturbi del sonno, dell'appetito, delle funzioni viscerali; frequente è la polarizzazione ansiosa e incoercibile su disturbi somatici più o meno documentabili (ipocondria). La vita sessuale è sempre in qualche modo perturbata. Questa alterazione può esprimersi in una precisa condotta inadeguata sotto forma di masturbazione, alternativa alla soddisfazione sessuale. Tale autoerotismo è sovente una condotta segreta che il soggetto nasconde accuratamente come una vergognosa e colpevole macchia. In altri casi possiamo osservare disturbi della potenza sessuale sotto forma di *eiaculatio praecox* o ritardata, di difficoltà all'erezione fino all'impotenza. Nella donna frequenti sono il vaginismo, la frigidità, la dispareunia. Inoltre l'impossibilità a provare un autentico piacere sessuale non si esprime in un sintomo chiaramente definito, ma si traduce in un distacco dalla sessualità, talora razionalizzato con motivazioni etiche, oppure in un'impossibilità a una autentica partecipazione al coito (impotenza orgasmica di Reich). Pure frequente è l'astenia, testimonianza diretta del sovraccarico energetico indotto dalla dinamica conflittuale. Vanno ancora ricordate le turbe funzionali inerenti a un inadeguato sviluppo psicomotorio, quali l'enuresi, la balbuzie, i movimenti ticcosi e le reazioni vasomotorie del volto che in alcune situazioni danno luogo a difficoltà gravi della relazione sociale (ereutofobia). In senso ancora più generale, sono spesso osservabili atteggiamenti posturali o tonici che si traducono in una motricità rigida, goffa, disordinata, in un'inadeguatezza gestuale e mimica, talora con effetti sgradevoli o grotteschi in cui è evidente l'intenzione latente autosvalutativa. Tutta questa complessa disarmonicità motoria, come ricordano Ey, Bernard e Brisset, rinvia alla nozione di Reich di «corazza caratteriale». Secondo questo A., infatti, un sentimento di inabilità, di fragilità e di penetrabilità viene a dar luogo a una risposta spastica sul piano psicomotorio, mediante un tentativo di mascheramento difensivo che finisce per rivelare la debolezza che si tende a celare.

PARTE SPECIALE

Generalità sulla nosografia delle nevrosi

Ogni classificazione che non sia una pura elencazione di quadri clinici dovrebbe obbedire a criteri regolatori, vuoi di ordine patogenetico, vuoi, almeno, di aderenza a una precisa coerenza sindromica di tipo clinico-evolutivo. Ora, la sofferenza nevrotica, collocata alle frontiere fra normalità e patologia, che esprime tanto il coinvolgimento organismico nell'accezione più vasta quanto il riferimento a questioni di ordine culturale (e quindi sociali, ambientali, economico-politiche), si presta assai male ad adempiere a questa esigenza. Da notare poi che nel tempo mutano i modi di espressione del disagio e del conflitto e ci si trova di fronte a fenomeni rapidi di patomorfosi (Giberti e Conforto): tipico esempio di questa trasformazione è la differenza da molti rilevata nelle risposte morbose a traumi di guerra negli ultimi due conflitti mondiali, per cui gli affetti da contratture della prima guerra mondiale si sono trasformati nei gastropazienti e negli ansiosi della seconda (Krantz). La tendenza attuale sembra quella di vivere i conflitti, non tanto in forma teatrale, extratensiva, ma attraverso un'interiorizzazione dolorosa che privilegia le aree antiche della formazione del Sé e del carattere e che si estrinseca attraverso disturbi discenestesici e disforici. Correlativamente, muta lo sguardo dell'osservatore, che non è più rivolto alle preoccupazioni semeiologiche di ispirazione neurologica, ma appare interessato ai problemi dei confini fra normalità e patologia nell'ottica del relativismo culturale (Horney) e di quello spazio indefinito fra i due ambiti che viene denominato col termine, di derivazione sociologica, di devianza (v.). D'altra parte, l'osservazione longitudinale dei soggetti sofferenti di turbe nevrotiche mette in evidenza il polimorfismo e l'alternanza dei meccanismi di difesa dell'Io che sfuggono a una partizione troppo rigorosa. Pertanto, l'esposizione dei quadri clinici va intesa come esposizione di modelli di riferimento paradigmatico, che però deve tener conto delle possibili forme di transizione, in quanto l'esperienza ci pone di fronte il più delle volte ad aspetti mutevoli e polimorfi. In questa esposizione sarà omessa la descrizione particolareggiata delle cosiddette reazioni psicogene, che tanto spazio hanno nelle nosografie tedesche, in quanto, nella loro accezione ortodossa, si tratta di quadri scatenati da eventi traumatici, la cui evoluzione è verso la remissione spontanea, una volta venuta meno la causa che li ha suscitati, ove il peso dei fattori di personalità è relativamente minore. La partizione più coerente in tema di n. risale ai primi decenni di questo secolo ed è opera di Freud. Questi divise, in base alla patogenesi presuntiva, le *n. attuali*, in cui era ipotizzato un ostacolo reale e contingente alla soddisfazione sessuale, dalle *psiconevrosi di transfert* nel cui determinismo giocavano in modo decisivo situazioni conflittuali infantili reattivate nella relazione psicoanalitica. Nelle prime forme distingueva la n. d'ansia, la nevrastenia (v.), le n. postraumatiche; nelle seconde venivano annoverate l'isteria di conversione, l'isterismo da angoscia (n. fobiche) e la n. ossessiva. Freud non rinnegò mai questa antica partizione, ma nella pratica clinica, anche psicoanalitica, questa distinzione rigida tende a essere trascurata a favore di una distinzione più elastica che tiene conto di *forme nevrotiche non strutturate* e di *n. strutturate*.

Nevrosi d'ansia

Va innanzi tutto precisato che il termine di *ansia* verrà usato anche per indicare gli stati di angoscia (v. ANSIA E

Digitized by Google

ANGOSCIA). Se, infatti, la lingua italiana differenzia questi due sostantivi, riconoscendo all'ansia qualità prevalentemente mentali, all'angoscia un corrispettivo prevalentemente somatico, questo non avviene in altre lingue: *anxiety* in ingl., *Angst* in ted., *angustia* in spagnolo connotano entrambe le esperienze. La n. d'ansia, inquadrata da Freud fra le n. attuali, può essere intesa come una sorta di tronco comune dell'organizzazione nevrotica, suscettibile di esprimersi in modo monosintomatico attraverso le varie declinazioni del vissuto angoscioso o di evolversi verso strutture più elaborate nelle altre forme di n. È necessario preliminarmente distinguere fra ansia normale, più prossima alla paura, e ansia patologica. L'ansia, infatti, fenomeno ambiguo a scatenamento psicogeno e ad espressione somatovegetativa, si esprime attraverso una complessa organizzazione centrale e periferica inscritta nello sviluppo filogenetico del S.N.C., il cui significato teleologico è legato alla sopravvivenza dell'organismo. L'attivazione ormono-neurovegetativa, in senso ergotropo, modulata dal sistema catecolaminergico dispone il soma a reagire con la difesa, la fuga, o l'attacco in funzione di istanze vitali di base. Tutti i sintomi somatici dell'ansia (aumento dello stato di vigilanza, insonnia, tachicardia, polipnea, pallore, ipertonia muscolare, aumento della glicemia, della coagulabilità sanguigna, etc.) rappresentano momenti di massima attivazione psicofisica per prepararsi all'emergenza. L'ansia patologica si esprime attraverso le medesime modalità, accentuando, in certi casi, parossisticamente le risposte; solo la motivazione, di natura intrapsichica, è diversa, mentre le modalità del suo scatenamento risultano anacronistiche, dereali, stereotipe (Ey *et al.*). Nell'ansietà patologica è possibile definire i tre quadri seguenti. 1) Una condizione di allarme ansioso, di carattere indefinito e per molti versi aspecifico (v. ALLARME; NEVRASTENIA). 2) Le crisi di angoscia, talora a scatenamento acuto senza manifestazioni prodromiche. 3) Una condizione subacuta o cronica di ansietà fluttuante, connessa con peculiari personalità (le antiche «costituzioni ansiose» di Dupré): si tratta di soggetti in cui l'insicurezza, il timore, la tendenza alla drammatizzazione e all'accrescimento peggiorativo delle preoccupazioni per il futuro rappresentano costanti modi di essere.

Con varia intensità, le varie situazioni sopra schematizzate danno luogo a un vissuto caratterizzato da attesa di un pericolo imminente, con sentimenti di impotenza e di disperazione, senso di costrizione (*angor*), e di vertigine «esistenziale». Sovente i soggetti cercano di contrastare queste esperienze catastrofiche, ma nei casi più gravi si sentono soverchiare da una forza oscura che li sovrasta e che si impone come se provenisse dal di fuori di loro. Si accompagna la coorte di segni vegetativi già ricordati, oltre a disturbi della motilità dei visceri cavi e della muscolatura liscia, responsabili di una grande varietà di sintomi. Costante è l'iperestesia, accompagnata da manifestazioni di acatisia e di tasicinesia. Da un punto di vista patogenetico lo scatenamento ansioso rappresenta il sintomo rivelatore del conflitto nevrotico, del dispiegamento di tensioni contraddittorie, da parte dell'inconscio e delle istanze superegoiche, che l'Io non riesce a conciliare. L'ansia diviene allora il segnale della temuta irruzione sulla scena della coscienza di pulsioni profonde, sentite come eversive e colpevoli. Il soggetto avverte questo pericolo, ma, in ragione delle difese, non riesce a intenderne le ragioni intrapsichiche e tende a motivare questo stato di sofferenza correlandolo a motivi esteriori oppure a cause somatiche. Ciò nonostante esiste, in un'alta percentuale di casi, un fattore scatenante obiettivo la cui natura può essere molto diversa, ma in cui si ritrovano frequentemente situazioni di ingorgo erotico, di repressione dell'aggressività, esperienze di perdita e di separazione, sia reali sia temute. Questa correlazione fra conflitto di base e situazioni di tensione esterna non assume soltanto un valore teorico, ma può avere una grande importanza nel guidare l'atteggiamento del medico. Avviene infatti, con frequenza, che questi sia chiamato d'urgenza di fronte a una crisi di ansietà più o meno mascherata dai suoi equivalenti somatici. In molti casi, un'esplorazione anamnestica anche superficiale rivela una correlazione «attuale» nel senso freudiano del termine: ad es. un lutto recente, o uno scacco sessuale che ha profondamente ferito il paziente. Un intervento chiarificatore ha allora un valore abreattivo ed è in grado di consentire una liquidazione dell'angoscia con una rapidità sorprendente. Al contrario la medicalizzazione della crisi può facilitare movimenti regressivi, sempre latenti in ogni persona, e determinare l'evoluzione verso una forma di n. strutturata. Dal punto di vista diagnostico, in rapporto alla grande estensione semeiologica del sintomo di ansietà, sarà sempre necessario tener presente la possibilità che l'ansia si manifesti come equivalente di un esordio psicotico o, sul piano somatico, che in una personalità iperestesica e ipercspressiva, essa sia concomitante a gravi accidenti, come l'infarto del miocardio, o ancora sia espressione di disturbi endocrini, quali ipertiroidismo, tetania, iperinsulinismo o di una crisi ipertensiva in portatore di feocromocitoma.

Nevrosi fobica

Si contraddistingue per una paura drammatica concentrata su specifiche persone, oggetti, situazioni, che di per se stessi non rappresenterebbero un pericolo reale. Il soggetto ha una piena consapevolezza del carattere irrazionale del suo panico, ma non può sottrarvisi, in quanto ogni tentativo di superarlo dà luogo a crisi di ansietà parossistica. Egli è pertanto costretto in un clima di costante attesa a mettere in atto tutta una serie di misure di evitamento della situazione, una presa di distanza che viene appunto denominata fobica (v. FOBIA). Spesso, però, la fobia investe oggetti o circostanze della vita di ogni giorno, che non è agevole eludere; ciò comporta una severa perturbazione nelle condizioni di vita del soggetto. Si tratta allora di un'esistenza sul filo del rasoio, dominata dall'attesa incombente di quanto viene paventato. In questo modo si realizza la condizione paradossale che l'oggetto da fuggire viene continuamente rappresentato mentalmente. In forma pura la n. fobica appartiene a quei quadri definiti da Freud come isterismo da angoscia, per le parentele strutturali con le sindromi isteriche. Sovente le fobie sono intrecciate con tematiche ossessive; in altre circostanze possono essere sintomatiche di qualsiasi altro quadro nevrotico e anche psicotico. Si può così trascorrere dalla fobia all'esperienza delirante. Da un punto di vista descrittivo, qualsiasi condizione può rivelarsi fobogena, per cui ogni elencazione risulta di necessità incompleta. Si possono però raggruppare nel modo seguente le fobie in rapporto alla tematica: *a*) fobie di oggetti (forbici, coltelli, vetri); *b*) fobie di animali; *c*) fobie connesse a situazioni (fra cui la frequente sindrome claustrofobica-agorafobica); *d*) fobie per azioni temute (timore di aggredire, di impazzire, di denudarsi, di bestemmiare, etc.). La struttura del comportamento, indipendentemente dall'aspetto che la fobia assume, riguarda condotte di evitamento, misure di rassicurazione, che possono avere un carattere magico-cerimoniale e sfociare quindi in una modalità ossessiva, e infine comportamenti

Digitized by Google

di sfida attraverso i quali il soggetto tende, con una fuga in avanti, di rompere l'accerchiamento fobico. Trattandosi di persone abitualmente pienamente socializzate e costruttive, la loro vita, nei casi di disturbo più intenso, diventa una continua lotta per fronteggiare le esigenze della realtà senza contravvenire ai tabù imposti dalle rappresentazioni fobiche. Questa lotta si gioca all'insegna di abilissimi sotterfugi e stratagemmi, anche ai fini di salvare la propria credibilità. Tutto ciò comporta un'inevitabile continua tensione e un logorio emotivo. Da un punto di vista patogenetico, il meccanismo essenziale di difesa è espresso dallo spostamento della situazione conflittuale da quella originaria di altissimo valore emozionale a una situazione apparentemente marginale, come quando, ad es., il conflitto con un genitore, desiderato e temuto, ma sempre incombente, viene derivato su un suo sostituto simbolico, come un animale. Il vantaggio si rivela però spesso apparente, perché l'oggetto della fobia da cui sembra essere più agevole una presa di distanza, viene mentalmente rappresentato: così il tentativo di spostare la minaccia da uno spazio interno, intrapsichico, a uno spazio esterno, finisce spesso per fallire. Se le gravi n. fobiche sono relativamente poco frequenti, piccole fobie sono incistate nella vita di tutti. La spiegazione di questo carattere ubiquitario dell'esperienza fobica è offerta dal fatto che il vissuto del timore contrassegna alcune esperienze fondamentali della vita infantile, come la separazione dal corpo e dal seno materno, l'esperienza della solitudine e del buio. Questi spazi si animano dei contenuti eccitanti e minacciosi connessi con l'espressione degli istinti parziali e la loro repressione da parte del Super-Io infantile. Attraverso il gioco il bambino si impadronisce progressivamente della propria autonomia somatica e trasforma le tensioni da passive in attive, superando i timori ancestrali. Restano comunque tracce di questi vissuti nelle comuni crisi di *pavor nocturnus*, nelle paure per i grandi animali divoranti (leoni, cani) dei primi due anni di vita, e dei piccoli animali in un'epoca successiva, dopo il quarto anno. Nell'anamnesi dei fobici adulti è possibile rintracciare il peso dominante di queste antiche esperienze e cogliere il passaggio da queste forme di fobia infantili a quelle più strutturate dei sintomi adulti. La persistenza spiccata di timore per gli animali come tema centrale della sintomatologia nevrotica adulta sta allora a testimoniare di una peculiare immaturità della persona.

Nevrosi isterica

Essa presenta modalità di espressione poliedriche, suscettibili di mimare qualsiasi quadro morboso, sia fisico sia psichico. L'elemento dominante, dal punto di vista dinamico, è costituito dal meccanismo della «conversione», ossia dalla trasformazione di una tensione conflittuale in sintomi somatici a elevato significato simbolico. In questo senso Freud parlò di isterismo di conversione. Altra caratteristica peculiare della n. isterica è l'iperespressività che connota ogni disturbo motorio, sensitivo e sensoriale. Esiste oggi la tendenza, da parte di numerosi AA., a considerare la n. isterica come un quadro di significato prevalentemente storico, legato a modelli di comunicazione abnorme oggi desueti (v. ISTERISMO); in realtà non sembra mutare tanto la caratteristica strutturale dell'isterismo, quanto la sua forma di estrinsecazione. Questa precoce «dichiarazione di morte» dell'isterismo può essere parzialmente accettabile per le manifestazioni più clamorose, quali il grande accesso isterico oggetto di attento studio nell'ottocento da parte di Charcot e Babinski, non per altre forme meno teatrali. Analogamente a quanto si è scritto per le n. d'ansia, sarà comunque necessario distinguere la vera n. isterica, espressione di una perturbazione della personalità, dalle reazioni a colorito isterico. Come osservarono Gaupp, Kretschmer e Schneider, queste rappresentano delle modalità di risposta abnorme a fatti drammatici, e, in quanto si esauriscono in un breve arco di tempo, vanno intese come risposte difensive, volte all'autoconservazione. Questi modelli di risposta automatica, di tipo ipobulico e iponoico (Kretschmer), sono onnipresenti a livello potenziale in quanto inscritti nelle possibilità di risposta del sistema nervoso a stimoli ridondanti. Questi meccanismi, indipendentemente dal sesso, sono osservabili con maggiore facilità nelle popolazioni meno acculturate e nei bambini. Nella n. isterica si distinguono: *a*) disturbi somatici; *b*) disturbi psichici; *c*) disturbi della personalità.

I *disturbi somatici* spesso investono l'area della vigilanza, della motricità e delle sensibilità. Possono così osservarsi lipotimie, paralisi, contratture, tipiche alterazioni della statica e della deambulazione (astasia-abasia), disturbi della fonazione, alterazioni delle sensibilità che non corrispondono ad alcuna topografia lesionale, amaurosi e ambliopia, sordità. Si ricordano ancora disturbi vegetativi e funzionali interessanti i visceri splancnici e gli arti con manifestazioni neurovegetative e in alcuni casi trofiche. In linea di massima, in tutte queste alterazioni è costante l'assenza di un rilievo clinico, strumentale e di laboratorio atto a convalidare in termini obiettivi l'esistenza di una malattia. In alcuni casi le capacità patomimiche dell'isteria sono tali da ingannare i clinici più sperimentati, come nella cosiddetta «sindrome di Münchausen» in cui i pazienti vengono sottoposti a una serie di interventi chirurgici, la cui indicazione si rivela successivamente immotivata. Costantemente esiste una discrepanza fra l'apparente gravità del disturbo somatico e l'atteggiamento tra il ludico e il fatuo del paziente, per cui gli AA. francesi hanno parlato di «bella indifferenza».

I *disturbi psichici*, anch'essi polimorfi, sono rappresentati, essenzialmente, da: 1) mutazioni psicogene della coscienza, stati crepuscolari, stuporosi, deliranti, dispercettivi; 2) sdoppiamenti della personalità fino a realizzare i quadri di personalità alternanti; 3) pseudodemenza a tipo sindrome di Ganser (v. GANSER, SINDROME DI) con risposte a rovescio e puerilismo; 4) amnesie fino a realizzare la sindrome di Korsakoff psicogena; 5) stati estatici. Il più delle volte queste manifestazioni hanno un carattere accessuale o transitorio e pongono problemi peculiari di ordine diagnostico differenziale nei confronti di tutti i quadri psicopatologici e di molte forme lesionali del sistema nervoso, come, ad es., dell'epilessia.

I *disturbi della personalità* dell'isterico si inseriscono nell'ambito di una generica labilità emotiva, con manifestazioni talora sconcertanti di puerilismo e di pantomimia.

Altro elemento caratteristico è l'elevata suggestionabilità, che ha giustificato l'attribuzione della denominazione di «pitiatica» alla n. isterica. Lo stile generale è improntato all'inautenticità, a un teatralismo sovente manierato, una caratteristica tendenza all'elaborazione fabulante dei fatti vissuti, fino alla mitomania e alla pseudologia fantastica. In questo senso Freud affermava che gli isterici sono «ammalati del ricordo». La sessualità è costantemente perturbata, sia in senso inibitorio, sia con atteggiamenti ipercompensati di tipo seduttivo-dongiovannesco. L'approccio ravvicinato a questi soggetti è spesso difficile in quanto il personaggio, egocentrico, bizzoso, imprevedibile, non consente un contatto con la persona spesso autenticamente sofferente che il travestimento

Digitized by Google

maschera. Lo sconcerto è aumentato dal fatto che in molti casi, contrariamente a un corrente pregiudizio, ci si trova a che fare con persone fini, intelligenti, colte, che contemporaneamente mettono in atto comportamenti francamente stolidi o provocatori o meccanismi plateali di fuga nella malattia o nell'immaginario. Dal punto di vista dinamico, accanto alla conversione agisce massicciamente la rimozione, in funzione della repressione dei desideri edipici. La sessualità infantile, e quindi fantastica, polarizzata sulle figure parentali, finisce per investire in modo massiccio le esperienze corporee, per cui ogni manifestazione corporea è erotizzata: la crisi isterica mima la seduzione violenta, il coito, il parto. Le pulsioni orali più primitive sono coinvolte in questa atmosfera, come appare clamorosamente nelle anoressie mentali di origine isterica. Il corpo così riccamente ideologizzato diventa allora il docile strumento del desiderio represso e della sua punizione; è dominato dal conflitto fino a piegarsi in forme sconcertanti come nei casi di pseudociesi (pseudogravidanza isterica), di amenorrea, di formazione di stigmate. Il sintomo somatico appare allora come un discorso in cui il soggetto è parlato o che parla all'insaputa del soggetto, in attesa di un interprete che lo intenda a vantaggio di colui che lo pronunzia. Questa aspirazione è sempre presente anche se fraintesa in base a un pregiudizio corrente, e non solo nell'ambiente medico. In realtà, se si supera una reazione emotiva di rigetto e si evitano le secche rappresentate da grossolani giudizi di valore, ci si rende conto ebe l'inautenticità è, a sua volta, la difesa da una sofferenza molto antica e che molte manifestazioni isteriche lungo tutto l'arco dell'esistenza costituiscono una risposta di arginamento nei confronti di ansie molto arcaiche, prevalentemente di tipo depressivo, che configurano la ripetizione fantasmatica di angoscie catastrofiche infantili.

Nevrosi ossessiva

La n. ossessiva è una delle più gravi malattie psichiche in quanto testimonia sempre una profonda perturbazione della personalità. Essa si esprime attraverso pensieri, atti, rappresentazioni che si impongono alla psiche del soggetto in maniera coattiva (v. COAZIONE) senza che egli riesca a liberarsene, pur riconoscendoli come estranei e intrusivi. La sintomatologia ossessiva comprende: *a*) i sintomi; *b*) le strategie difensive; *c*) le caratteristiche peculiari della personalità del paziente.

La *sintomatologia* riguarda una sorta di psichismo parassita che infiltra in maniera più o meno massiccia la vita mentale, pratica e sociale del soggetto. La caratteristica generale di queste rappresentazioni anacronistiche è di esprimere contenuti o coazioni di carattere sgradevole, pericoloso, repulsivo o assurdo, sia che si tratti di pensiero forzato ripetitivo (coazione) sia che si tratti dell'esecuzione di atti (compulsione) che non possono, né essere evitati, pena la comparsa di una tensione angosciosa insostenibile, né eseguiti per il loro carattere dannoso, sconveniente o dissacrante. Nonostante il continuo timore del paziente, il passaggio all'atto è eccezionale e spesso si realizza in forma simbolica.

Le *strategie difensive* si attuano, sia utilizzando l'ansia come mezzo per impedirsi di realizzare quanto viene imposto, sia ricorrendo a manovre di annullamento e isolamento delle rappresentazioni morbose. Questa tecnica dà luogo a una serie di attività rituali, magiche, scongiuratorie, che rappresentano la caricatura patologica dei rituali sociali e religiosi. Con l'andare del tempo questa sorta di tela di Penelope, testimonianza evidente dell'ambivalenza affettiva del soggetto, finisce per avviluppare l'intera giornata del paziente e assorbire le sue maggiori energie con una sorta di tendenza esponenziale per cui a ogni tesi viene contrapposta una soluzione antitetica in una sorta di crescendo.

La *personalità dell'ossessivo* è dominata dalla scrupolosità, con tendenza esagerata per l'ordine, la pulizia e la parsimoniosità. Il tutto su uno sfondo di incertezza e di dubbiosità che giustifica il vecchio termine usato da P. Janet per definire la n. ossessiva ossia «psicoastenia». Questo termine mette l'accento sul fondo di insicurezza e di caduta di tensione che sembra essere alla base della sua personalità. Da un punto di vista interpretativo appare oggi chiaro, nella concezione psicoanalitica, che la n. ossessiva esprime un disturbo globale della personalità: disturbo che si abbozza, il più delle volte, durante la fase silente o la crisi adolescenziale, ma che presuppone una fissazione a livello della prima infanzia. Il successivo sviluppo fino a livelli genitalizzati avviene, ma la sua stabilizzazione incontra insopportabili tensioni a causa della particolare complessità dei problemi edipici. Pertanto, la caratteristica essenziale del disturbo ossessivo è da ricercare nel ripiegamento della libido a livello sadicoanale di fronte alle successive difficoltà della situazione edipica. Necessita precisare che non si tratta, quindi, di un arresto di sviluppo alla fase pregenitale (ciò corrisponderebbe a uno stile di relazione d'oggetto di tipo psicotico), ma di un ripiegamento sulle posizioni pregenitali in forza della fissazione. Il vantaggio di questa regressione, osserva Glover, non è solo quello di evitare i rischi connessi con la realizzazione dei desideri edipici, ma anche di riportare il soggetto a un modo di contatto precedentemente esperito e sicuro. Non va comunque mai dimenticato, come osserva Green, che nell'ossessivo noi registriamo il linguaggio della genitalità nella sua trascrizione sadicoanale. La lotta è tesa ad assicurare la persistenza della contraddizione del desiderio, della soddisfazione ricercata e mai raggiunta e a garantire attraverso una serie di meccanismi di spostamento l'affermazione delle istanze pulsionali e la loro contenzione. Di qui la complessità dei sintomi ossessivi (trasposizione derivata, ora degli impulsi, ora delle istanze repressive), che possono colpire qualsiasi punto dei meccanismi di tensione e di scarica e riguardare le emozioni, il pensiero, la parola e l'azione. In ogni caso la n. ossessiva esprime il tentativo non riuscito di far fronte all'ambivalenza degli oggetti che minaccia la stabilità dell'Io. Da un lato, quindi, l'ossessivo rimane aggrappato al desiderio verso l'oggetto, grazie all'intensità degli investimenti anali, d'altro canto, come nel mito di Mida, si realizza l'impossibilità di un adempimento del suo desiderio. In questo contrasto, che tende ad assorbire, in molti casi, la parte prevalente delle energie del soggetto, si organizzano quei meccanismi di difesa rappresentati dall'isolamento, spostamento, annullamento retroattivo, e dalla formazione reattiva, che, come ricordava Freud, ha rappresentato il primo baluardo verso il conflitto. Da questa interazione la sintomatologia assume aspetti a volte barocchi, a volte a «scatola cinese», sino a determinare una sorta di polverizzazione e sgretolamento degli affetti e delle emozioni. Da notare come l'organizzazione difensiva della n. ossessiva esprima ciò che Fenichel chiama «il doppio fronte dell'Io». Il sistema coatto si divide in due parti, l'una rappresentante il desiderio, l'altra la sua repressione. Di qui il tipico fare e disfare, ben espresso con il termine ingl. *undoing*. L'elemento di compromesso che nella n. isterica si attua attraverso la condensazione, nella n. ossessiva si realizza attraverso lo spostamento e la dislocazione, per cui, osserva Green, in termini linguistici l'isterico si esprime attraverso la me-

Digitized by Google

tafora, l'ossessivo attraverso la metonimia. Da un punto di vista strutturale si determina una regressione dell'Io e una sottomissione al Super-Io, che, come afferma Odier, non è solo ipermorale, ma anche sadico. Tale arcaica ferocia sembra avvalorare le tesi kleiniane sulla sua origine preedipica. L'Io viene così a comportarsi come un oggetto apparentemente compiacente verso il Super-Io. L'Io trae dei vantaggi di ordine narcisistico e masochistico da questa sua resa alla severità e onnipotenza del Super-Io: ma, come osserva Bergler, la sottomissione amorosa sottende un'ostilità latente. In base a questa regressione dell'Io si può d'altra parte spiegare il carattere magico onnipotente, così tipico del pensiero ossessivo. In funzione di questa impronta regressiva, il soggetto ottiene anche vantaggi secondari, sia grazie ai processi di erotizzazione del pensiero, sia anche grazie alle soddisfazioni narcisistiche che l'onnipotenza suscita. Nella relazione terapeutica, che trae fondamento dalla parola, questa modalità arcaica di pensare e di intendere le relazioni verbali costituisce, soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento, un considerevole ostacolo.

Nevrosi di carattere

Le n. di carattere rappresentano un capitolo controverso della nosografia delle n. La loro importanza concettuale e pratica deriva dal fatto che chi si occupa di soggetti nevrotici con finalità psicoterapeutica si trova sempre meno a fronteggiare problemi clinici quali quelli descritti a proposito dei vari tipi di n. strutturate e sempre più a rispondere a problemi di confine fra personalità e sintomo, ove la richiesta è indefinita, se non in termini di malessere esistenziale. Il termine di «n. di carattere» tende a sostituire, per la sua maggior flessibilità concettuale, quello tradizionale di personalità psicopatica (v. PERSONALITÀ PSICOPATICHE). Quest'ultima espressione, mutuata dalla psichiatria tedesca, comprende genericamente tutti quei soggetti che, in presenza di una piena lucidità e consapevolezza, hanno in comune comportamenti impulsivi, affettivamente disarmonici e antisociali. L'arco delle condotte e delle strutture caratterologiche che lo sottendono è molto più ampio del campo di pertinenza psichiatrico e investe situazioni di ordine prettamente sociologico e criminologico. In una categoria così vasta e confusa, le varie scuole mettono l'accento, ora sul versante sociale (per cui gli AA. anglosassoni privilegiano il termine di *sociopatico*), ora su quello prettamente individuale. Così K. Schneider dà della personalità psicopatica questa sintetica definizione: sono persone che «soffrono e fanno soffrire». Altri AA. soffermano la loro attenzione sul disturbo del senso etico parlando di follia morale (*moral insanity*).

Aspetti patogenetici

L'attuale relativa obsolescenza del termine di *personalità psicopatica* è determinata dal fatto che troppo spesso il suo uso è stato accompagnato da un pesante e inaccettabile giudizio di valore e di irreversibilità. Questo giudizio era doppiato dalla presunzione di un terreno familiare definito da molti, arbitrariamente, come «degenerato». Questa teoria ottocentesca trascurava il peso decisivo dei fattori relazionali (sia familiari sia sociali) nella determinazione del carattere e dei tipi di risposta agli stimoli. Questa considerazione potrebbe apparire tautologica in quanto non si potrebbe immaginare uno sviluppo di qualsivoglia personalità che avvenga al di fuori delle influenze ambientali: il richiamo appare, tuttavia, pertinente in quanto nella storia dei più gravi disturbi della personalità è sempre possibile trovare all'origine una radicale carenza affettiva o una profonda distorsione degli influssi ambientali. È altrettanto possibile intravedere una correlazione fra carenza e disturbo emotivo, fra rapporti distorti e disarmonici e deformazione delle istanze superegoiche. Sorge però la necessità di meglio definire concettualmente queste correlazioni. A questo fine appare utile il contributo della concezione psicoanalitica. Questa teorizzazione si colloca in una posizione intermedia fra le scuole costituzionalistiche, ove il peso prevalente viene attribuito al substrato biologico, e quelle behavioriste, che interpretano il comportamento deviante in relazione a un cattivo apprendimento di natura socioculturale. Per la psicoanalisi, il bambino, di fronte a una situazione di conflitto (che caratterizza a vari stadi la storia maturativa individuale), ha schematicamente tre possibilità di risposta: la prima è quella di un suo superamento non traumatico, che gli permetterà una soluzione adattiva; la seconda strada è quella della rimozione: la situazione conflittuale, allontanata dalla coscienza, rimarrà latente, ma attiva a livello profondo, costituendo la premessa per possibili successive organizzazioni di sintomi nevrotici. La terza possibilità di scelta, che appare dominante e caratteristica nella strutturazione del disturbo del carattere, è quella della formazione reattiva. Questa soluzione fa sì che, di fronte a uno scontro fra pressioni educative e istanze pulsionali, il bambino farà una scelta rigida fra una delle possibilità di soluzione integrandola in modo ego-sintonico nel suo tipo di risposta. Questa scelta risulta apparentemente economica in quanto gli evita la percezione, e anche la memorizzazione, della drammaticità della scelta originaria, ma ha lo svantaggio di legarlo a un tipo di risposta non flessibile nei confronti delle richieste esterne. Per chiarire questa teorizzazione con un esempio, immaginiamo la reazione di un bambino al precetto pedagogico dell'ubbidienza, che si scontra con la tendenza spontanea a non tollerare limitazioni ai propri impulsi. Nel caso di un'armonica maturazione, il bambino tenderà, per amore dei genitori, ad adeguarsi a un principio di autorità, ma questa norma interiorizzata non gli impedirà di opporsi, tutte le volte che gli venga richiesto in base al principio di autorità, a un comportamento che egli sentirà in contrasto con la propria autostima o con i propri interessi vitali. In questa circostanza egli potrà opporsi e criticare l'autorità senza sentirsi per questo minacciato di perdita dell'appoggio dei propri genitori interiorizzati. Nel caso di una soluzione nevrotica, il soggetto reagirà preferenzialmente nelle situazioni che ripropongono un conflitto fra autonomia ed eteronomia con sofferenza, o manifestando ansia o, ad es., con un'intensa timidezza, o con una suscettibilità eccessiva. Lo stile della formazione reattiva si realizzerà attraverso un modo tendenzialmente immodificabile della risposta, mediante una sistematica e ottusa ribellione, oppure attraverso un'incondizionata passività. Di queste soluzioni pseudoadattive il soggetto apparentemente non soffrirà in quanto esse risulteranno coerenti col proprio programma interno di risposta. Un'inevitabile sofferenza gli deriverà, però, dalle conseguenze relazionali o sociali della sua sistematica aggressività o passività. Le medesime considerazioni possono essere svolte per altri precetti di derivazione pedagogica, quali: non dire bugie, non rubare, non sporcarsi. La formazione reattiva corrispondente potrà esser vista come tendenza al mendacio, fino alla mitomania, o come propensione sistematica al furto, o come scrupolosità e pulizia eccessiva. Lo schema qui proposto offre la possibilità di intravedere nel processo maturativo di ogni persona una sorta di mosaico di soluzioni, comprendente risposte mature, nevrotiche e di tipo «formazione reat-

Digitized by Google

tiva». Per alcuni aspetti di questo mosaico non si può escludere una prevalenza di base di ordine disposizionale, ma di tipo generico, che non può rivelarsi al di fuori della storicizzazione delle esperienze di ordine relazionale. In questo ambito di pensiero il termine caratteropatia o n. di carattere indicherà, quindi, non una diversa qualità della persona, bensì una prevalenza di ordine statistico del carattere abnorme e antieconomico della risposta.

Cenni clinici

Varie sono state le classificazioni per indicare le differenti forme di n. di carattere. Si è ricorsi, con K. Schneider, a una dettagliata analisi di tratti comportamentali prevalenti. Gli AA. di scuola psicoanalitica hanno descritto strutture caratterologiche con riferimento alla prevalenza in esse dei problemi attinenti alle varie fasi dello sviluppo infantile. Sono state così descritte personalità con tratti prevalentemente orali, anali, fallici (Ferenczi, Abraham). Senza entrare in eccessivi particolari descrittivi ci si limiterà a descrivere le caratteristiche cliniche generali di queste persone. Allorché i meccanismi sopra accennati assumono una netta prevalenza e costanza, questi finiscono per interferire nell'armonia della personalità: si ha allora a che fare con una persona con spiccata labilità affettiva, instabilmente oscillante fra l'avvicinamento e la fuga, incapace di assumere in sé, e contenere, l'ansia e il sentimento di colpa, che vengono scaricati all'esterno, alla ricerca costante di un capro espiatorio, per motivi di autodifesa. Dal momento che le capacità razionali e di astrazione non sono abitualmente in gioco, queste persone si dimostrano capaci di analisi anche critiche e penetranti del comportamento altrui, mentre fanno difetto (per i sopra ricordati motivi affettivi) le possibilità autocritiche. Lo scarto fra la potenzialità e la realizzazione connota i soggetti eternamente «sfortunati», tesi ad accusare la società o la «sorte» del loro mancato successo. Si è parlato, in questi casi, di n. di scacco o di destino. Il rapporto con l'altro appare infatti incrinato dalla difficoltà di mantenere una relazione stabile; di qui la tendenza alla scarica impulsiva. Questi tratti possono spiegare, fra l'altro, i frequenti disturbi della vita istintuale, soprattutto sessuale. Nei casi più severi queste persone sono costrette a una vita emarginata rifugiandosi spesso in gruppi alternativi, di cui la banda criminale, con la sua struttura violenta e oppositiva, rappresenta un tipico esempio. Da questa marginalizzazione non sono ovviamente da escludere le risposte dell'ambiente circostante, che vive spiacevoli reazioni al tentativo di manipolazione cui si sente esposto. Si intravede qui un circolo vizioso, tale da giustificare la connotazione negativa che, come si è detto, ha sempre accompagnato il concetto di personalità psicopatica. È indubbiamente difficile accettare il gioco provocatorio di «personaggio inautentico», che fa della sopraffazione e del rifiuto un'utilizzazione socialmente abusiva; è altrettanto arduo non accettare il gioco provocatorio masochistico di un soggetto che invita alla stigmatizzazione e al rifiuto. In questi casi, se si riesce, tuttavia, a tollerare questi attacchi è pur sempre possibile, in molte circostanze, svolgere, soprattutto allorché si tratti di soggetti adolescenti o giovani, una funzione di appoggio e di riabilitazione di non trascurabile efficacia.

Nevrosi depressiva

Anche se, come scrive Minkowski, il dolore e la tristezza non rappresentano di per se stessi fattori patologici e, anzi la sofferenza umana, l'angoscia rivelano il lato patico, non patologico, dell'esistenza, sono sempre più frequenti le manifestazioni di tipo depressivo nevrotico che si esprimono in forma accessuale subacuta o subcronica. Le differenti dizioni con cui queste serie di disturbi vengono indicate nella letteratura mettono l'accento, ora sulla struttura disarmonica della personalità, ora sul ruolo dei fattori ambientali o patoplastici che rivelano il disturbo dell'umore. Si ricordano così i «disforici tristi» di Schneider o i «disforici irritabili» di Bleuler, e ancora le «depressioni isteriche» di Mallet, le «depressioni di scarica» (Ruffin), le «depressioni da esaurimento» (Kielholtz), fino alla cosiddetta «depressione endoreattiva» di Weitbrecht, alla «timopatia ansiosa» di Lopez Ibor. Con varie sfumature questi quadri di ubiquitaria osservazione esprimono una modalità di esperire la depressione assai diversa dalla reale sindrome melanconica, pure in presenza di alcuni aspetti comuni. In queste situazioni non si determina un'esperienza di lutto interiore, come nella perdita radicale dell'oggetto, quale si osserva nella depressione severa, ma l'attacco è rivolto all'autostima, con caduta della rappresentazione positiva del sé (Jacobson). Il soggetto non perde la possibilità di partecipazione sociale, anzi cerca di proiettare la propria problematica nel mondo esterno, dal quale richiede aiuti, protezioni, gratificazioni. Le sottostanti strutture nevrotiche lasciano intravedere la prevalenza del livello genitale, rispetto alle componenti preedipiche caratteristiche del quadro melanconico. Dal momento che da un punto di vista pratico riconoscere e differenziare queste esperienze è un importante compito per tutti i medici, si ritiene opportuno

TAB. I. CRITERI CLINICI DIFFERENZIALI DELLE NEVROSI DEPRESSIVE (da Ey *et al.*, modificata)

	Sindromi melanconiche	Depressioni nevrotiche
Etiopatogenesi	Peso dominante degli elementi disposizionali o/e traumi infantili precoci	Disarmonia dello sviluppo affettivo Fattori situazionali
Semeiologia	Comportamento autoaggressivo (suicidio) Idee di colpa Sentimenti di depressione vitale	Condotte pseudosuicide Sentimenti di inadeguatezza e di frustrazione, con ricca componente angosciosa
Analisi strutturale	Perdita dell'autostima Rottura con la realtà Perdita del contatto affettivo Interruzione del *continuum* dell'esistenza	Impoverimento del sé Proiezione nella realtà Ricerca del contatto Continuità della crisi con l'organizzazione nevrotica della personalità
Aspetto psicodinamico	Regressione massiccia	Regressione parziale allo stadio di genitalizzazione
Criteri terapeutici	Indicazione prevalente per la farmacoterapia	Indicaziona prevalente per la psicoterapia

Digitized by Google

presentare i criteri diagnostici differenziali in forma schematica (tab. I). V. anche: DEPRESSIVI STATI; MANIACO-DEPRESSIVA PSICOSI.

Nevrosi postraumatiche
Si parla di n. postraumatica allorché un evento fisico che ha minacciato l'integrità somatica dà luogo a risposte emozionali in assenza di una definita lesione o anche come complicanza di un'eventuale alterazione fisica. L'ipotesi di base atta a giustificare questa partizione, che mantiene un'autonomia nosografica rispetto alle reazioni psicogene, è che l'evento traumatico funzioni da detonatore di una sindrome nevrotica latente che l'accidente rivela. Si può distinguere fra una risposta immediata, che concerne disturbi della coscienza come stati crepuscolari o confusionali e manifestazioni clamorose di angoscia panica, che a rigore andrebbero considerate nell'ambito delle sopra citate reazioni psicogene, e l'effettiva n. postraumatica, nella quale si assiste sempre a un intervallo libero, necessario affinché il quadro dell'esperienza emotiva sia interiorizzato e dia luogo, mediante meccanismi di regressione, all'organizzazione del quadro morboso.

Le manifestazioni più frequenti hanno le seguenti caratteristiche. *a*) *Sindrome nevrastenica*, prevalentemente concomitante a traumatismi del capo, con o senza commozione cerebrale. La sintomatologia comprende: cefalea, vertigini soggettive, tremori, spiccata meteoropatia, disturbi neurovegetativi di varia natura, astenia prolungata, difficoltà alla concentrazione e al lavoro. Vi è stata la tendenza a conglobare in questa sindrome gli esiti obiettivi di un trauma cranico (Bini e Bazzi). Gli attuali mezzi diagnostici consentono di distinguere con soddisfacente chiarezza i sintomi postcommotivi legati al danno o solo alla succussione cerebrale, dalla risposta emozionale. *b*) *Quadro a colorito isterico*, che può presentarsi come sindrome da conversione a livello delle strutture motorie e sensitive, o, in forma molto clamorosa, come manifestazione pseudodemenziale tipo sindrome di Ganser (v. GANSER, SINDROME DI). *c*) *Sindromi fobiche*, con evitamento di situazioni concernenti l'incidente (fobia dei mezzi in movimento, agorafobia, etc.). *d*) *Sindromi ipocondriache*, spesso con forte tendenza rivendicativa e querulomane fino a sfiorare un vero delirio espansivo.

Naturalmente, data la complessità della vita sociale, le complicazioni di ordine lavorativo, e in genere infortunistico e pensionistico, è abbastanza raro che questi elementi di appartenenza (la n. di desiderio) non complichino l'evoluzione del quadro morboso. In questi casi il «vantaggio secondario della malattia», adombrato per tutte le situazioni nevrotiche, diventa qui imponente. Si parla, allora, di sinistrosi e si apre una delicata questione, di ordine sia medico-legale sia psicopatologico, rispetto al problema della simulazione. In linea teorica è accettabile una distinzione fra simulazione incosciente, che ha a che fare con i meccanismi di tipo epitimico, e simulazione deliberata al servizio di un utile evidente. Nella realtà, ogni situazione di questo genere richiede un'indagine particolareggiata, volta a chiarire la struttura della personalità premorbosa, l'adeguatezza o meno fra evento traumatico e risposta morbosa, il contesto socioculturale in cui la vertenza si inserisce. Solo da questo studio a vari livelli può nascere qualche criterio orientativo in una condizione così complessa, in cui si viene di fatto a stabilire un'insolita alleanza fra istanze inconscie e determinismi coscienti ai fini dell'edificazione e del mantenimento di un quadro morboso. Sta di fatto che, molto sovente, il riconoscimento del diritto al risarcimento si rivela un fattore terapeutico determinante.

Nevrosi d'organo
Non si dà esperienza psicologica che non abbia il suo corrispettivo somatico. Questa nozione, convalidata dal metodo scientifico, è in sostanza antica come la storia del pensiero umano. Solo, però, in epoca relativamente recente una simile formulazione ha avuto la sua conferma di ordine sperimentale. Già Ribot, agli albori della psicologia scientifica, osservava come la pura attività mentale determini, in questo atto di pensiero, una contemporanea scarica motoria, prevalentemente a carico della muscolatura oculare estrinseca, con riflessi anche sul tono muscolare. È evidente che questa correlazione assume una particolare intensità allorché entrano in gioco fattori emotivi, ai quali si accompagna costantemente una modificazione delle componenti vegetative. Il linguaggio comune testimonia in modo molto trasparente questi legami. Allorché si dice: «Mi manca la parola», «Mi tremano le gambe», «Ho un peso sul cuore», «Mi si blocca lo stomaco», etc., non ci si serve solo di una trasposizione immaginifica, ma ci si riferisce a percezioni proprie della vita emotiva. Questi concetti sono chiaramente espressi da Freud negli «Studi sull'Isteria», allorché, parlando dei lamenti somatici delle sue pazienti, scrive: «Tutte queste sensazioni ed innervazioni appartengono all'espressione delle emozioni, che, come Darwin ci ha insegnato, consiste in azioni originariamente sensate e utili. Esse possono essere attualmente così affievolite che la loro espressione linguistica appare puramente metaforica, ma è molto verosimile che tutto ciò si intendesse una volta alla lettera e quindi l'isteria ripristina, per le sue fonti di innervazione, il significato originario delle parole. Anzi, forse non è corretto dire che essa crea queste sensazioni mediante la simbolizzazione: forse essa non ha affatto preso l'uso linguistico a modello; piuttosto l'isteria e l'uso linguistico attingono ad una fonte comune».

Entriamo così nell'ambito dello studio del linguaggio del corpo che costituisce il riferimento di base della medicina psicosomatica. Si tratta, com'è noto, di un particolare approccio teorico e metodologico che considera i fenomeni morbosi in un'accezione unitaria (Halliday) ricuperando un'antichissima concezione globalistica di ispirazione ippocratica. Questo movimento culturale, sviluppatosi negli anni '30 negli U.S.A. sotto lo stimolo di F. Alexander e della scuola di Chicago, tende a reinterpretare, in una cornice psicodinamica e neurofisiologica a un tempo, la vecchia questione del rapporto fra organico e funzionale che era stata al centro del dibattito in tema di isteria. In senso generale, tutte le malattie non possono che essere psicosomatiche, così come tali vanno definiti i corrispettivi somatovegetativi di un'esperienza emotiva, sia per quanto riguarda la vita psichica normale che per quanto riguarda l'esperienza abnorme. La precedente esposizione dei vari tipi di n. ha annoverato svariati tipi di sofferenza corporea connessa alle situazioni conflittuali. Si è parlato così di cenestopatia, di psicalgia, di polarizzazioni ipocondriache, di fenomeni di conversione a multiforme estrinsecazione. Nei confronti di questi vari disturbi della corporeità nevrotica la nozione di n. d'organo, formulata dalla corrente psicosomatista, si ancora ad alcune caratteristiche precise: si tratta di reazioni psicofisiologiche acute che tendono a cronicizzare, inducendo alterazioni strutturali organiche. In rapida sintesi, le premesse teoriche connesse con la nozione di n. d'organo considerano le varianti psichiche e fisiologiche come legate a una genesi unitaria, attraverso rapporti di reciproco condizionamento. Gli studi fisiologici hanno confermato questa concezione globalistica indicando come le

Digitized by Google

strutture centrali che controllano affetti, emozioni, risposte viscerali sono le stesse o strettamente correlate fra loro. Infatti, stati d'animo come la paura, la rabbia, il desiderio, si inscrivono nelle medesime zone ipotalamiche e limbiche (indicate, quest'ultime, come cervello viscerale di McLean, o rinencefalo allargato) deputate all'omeostasi vegetativa e sotto il controllo di formazioni della *neocortex* e sottocorticali. Questo tipo di organizzazione funzionale spiega come uno stimolo emotivo possa produrre un'alterazione del funzionamento di organi, oppure come, invertendo la processualità, una sofferenza somatica periferica perdurante nel tempo, attivando i medesimi circuiti, sia in grado di modificare la risposta emotiva, il tono dell'umore, financo il livello delle prestazioni mentali. Il carattere complesso delle risposte chiama in causa il problema della multicausalità (Kaplan). Infatti, ai fini dell'instaurazione di una n. d'organo, devono concorrere molti fattori che operano a livello somatico, ambientale e psicologico. Ad es., fattori emotivi interagiscono con la costituzione, con la struttura degli organi interessati e con cause generiche, quali lo stato di nutrizione.

Un primo problema di discussione riguarda la scelta dell'organo, o del sistema bersaglio. Già Freud aveva anticipato la questione parlando della «risonanza compiacente dell'organo», con evidente riferimento ai fattori di ordine disposizionale di natura biologica. In un successivo sviluppo di tempo, questa nozione è stata trascurata per valorizzare il peso degli elementi psicogeni. Così Groddek, uno dei precursori del pensiero psicosomatista, attribuiva a una genesi psicologica inconscia qualsiasi malattia. Recentemente (Fugel, Schmale, Selgman), negli U.S.A., si delinea una sorta di ritorno al biologico. Viene avanzata l'ipotesi della vulnerabilità (Cottraux): esistono malati organici nei quali i fattori biologici predisponenti sono già presenti alla nascita e nella prima infanzia, ma sono ugualmente implicati nello sviluppo dell'apparato psichico. In conclusione: il problema della scelta d'organo, cioè perché un tal soggetto soffrirà di asma e tal altro di ipertensione o d'allergia, rimane oscuro.

Un secondo problema riguarda i modelli di formazione dei sintomi propri delle n. d'organo. Storicamente la scuola di Chicago (Alexander, Wulff, Dunbar) ha cercato di stabilire una netta differenziazione, dal punto di vista teorico, fra il meccanismo proprio della conversione isterica, legato all'espressione «simbolica» di un conflitto, di un contenuto psichico dotato di carica emozionale, tendente a esprimersi preferenzialmente sull'apparato neuromuscolare (si pensi alla classica crisi isterica) e ad adempiere una funzione di scarica, e la n. d'organo che, secondo questi AA., si oppone al sintomo di conversione: essa rappresenta una risposta delle strutture viscerali al ricorrere di stati emozionali. Così, l'aumento abnorme della secrezione che si determina in una n. gastrica in relazione allo stimolo della fame non rappresenterebbe l'espressione di un appagamento connesso con l'assunzione del cibo, ma una disarmonia nei meccanismi di adattamento gastrico a questa funzione. Questa peculiarità della n. d'organo pose il problema della specificità del conflitto legato alla polarizzazione su un organo e del profilo psicologico tipico di chi esprime questo genere di conflitto. Gli psicosomatisti americani, con il metodo delle correlazioni biografiche (F. L. Dunbar), tentarono di isolare conflitti psicosomatici e conflitti specifici per ogni tipo di affezione. Mentre la prima ipotesi, quella dei profili caratterologici, è oggi molto discussa, rimane la questione, variamente interpretata, sulle caratteristiche proprie del conflitto. Una nozione su cui le varie correnti di pensiero concordano è sulla precocità dei conflitti responsabili di una n. d'organo. Queste tensioni, connesse con investimenti aggressivi sui primi oggetti e con le questioni inerenti alla dipendenza-autonomia, si instaurano in una fase della vita infantile in cui non esiste una strutturazione della personalità ben organizzata e un'integrazione funzionale completa. Ciò può dar luogo a modalità reattive primitive nella sfera vegetativa, che si manifesteranno molto più tardi in occasione degli stimoli più diversi. La potenzialità a realizzare una n. d'organo sarebbe, in effetti, la conseguenza di una peculiare modalità di funzionamento della diade madre-bambino, come già Spitz aveva supposto. Vanno ricordati, da questa angolatura, gli studi di A. Garma sull'ulcera duodenale e di M. Sperling sulla rettocolite emorragica. In favore di queste teorie stanno i rilievi clinici di oscillazioni fra severi disturbi psicosomatici e psicosi. Per la scuola di Parigi (Marty, de M'Uzan, David), a partire da queste antiche carenze nella relazione infantile si potrebbe arrivare a riconoscere una struttura psicosomatica, così come si può parlare di una personalità nevrotica o psicotica. Tale struttura, per certi versi analoga alle n. di carattere, si rivela ego-sintonica, nel senso che il soggetto, non solo non avverte la patologicità del suo modo di essere, ma esprime, attraverso un'ipernormalità, un superadattamento al reale che lo difende dalla percezione dei propri problemi profondi. Un'altra caratteristica è costituita dal pensiero totalmente calato nella realtà, disponibile prevalentemente alle richieste del reale, del pragmatico e della logica concreta. Tutto ciò è pagato da una povertà di vita interiore. Gli psicosomatici, scrive Marty, non fantasmatizzano: la loro vita onirica è molto povera, non sanno abbandonarsi alla fantasticheria. Il loro pensiero è «operativo», teso verso la prassi, ma con una vera regressione dell'immaginario e una scarsa disponibilità a realizzare rapporti transferenziali. Questa peculiarità è stata da Sifneos definita come *alexitimia*. Simili rilievi spiegano le particolari difficoltà che si incontrano nella psicoterapia delle n. d'organo. In sostanza, il sintomo psicosomatico è opaco e privo di senso e mal si presta a essere recuperato in una situazione relazionale. Queste conclusioni non sono però condivise da tutti gli AA. Esiste così la tendenza a rimettere in discussione la classica antinomia di Alexander fra n. isterica e n. d'organo. Si potrebbe invece riconoscere un nucleo comune di conversione, utilizzando la nozione di conversione in senso molto più ampio rispetto alla pura omologazione di questa alla n. isterica. Esisterebbe così la possibilità (Brisset) di immaginare un affondamento progressivo nella somatizzazione, che, partendo dal modello della n. isterica, porti a un progressivo mascheramento dell'angoscia (fase isteropsicosomatica, espressa da disturbi funzionali, digestivi, asma benigno), fino a realizzare lo stadio della reale n. d'organo, con i caratteri sopra descritti. Non si tratterebbe, allora, tanto di sancire per i pazienti psicosomatici una sorta di carenza di mondo fantasmatico, quanto di comprendere come questo sia semplicemente bloccato, incluso nel sintomo fisico a causa della necessità che questi soggetti hanno avuto, in età precoce, di costituirsi autonomamente una barriera contro gli stimoli, in forza di una carenza protettiva e di contenimento da parte della madre. Si ritorna in questo modo a formulare una triplice ipotesi: 1) il carattere precoce del disturbo; 2) il suo valore aspecifico; 3) la funzione difensiva rispetto a sentimenti antichissimi di perdita della speranza e del soccorso (*helplessness and hopelessness*).

La realtà clinica con le varietà di situazioni di transizione, in relazione anche al già sottolineato polimorfismo

TAB. II. PRINCIPALI AFFEZIONI DI INTERESSE PSICOSOMATICO
(da Cottraux, modificata)

Localizzazione	Tipo di patologia
Cardiocircolatoria	Nevrosi cardiaca, coronaropatie, sindrome ipertensiva, malattia di Raynaud, morbo di Buerger.
Digestiva	Ulcera peptica, coliti spastiche, cardiospasmo, nevrosi celiaca, discinesie delle vie biliari, rettocolite emorragica.
Urinaria	Poliuria emozionale, alcune cistiti ribelli, certe enuresi.
Sistema nervoso	Emicrania, narcolessia-cataplessia, torcicollo spastico, crampo dello scrivano.
Genitale	Disfunzioni organiche, impotenza, eiaculazione precoce, assenza di eiaculazione, difficoltà sessuali della coppia.
	Dismenorrea, amenorrea, iperemesi gravidica, alcuni casi di sterilità, alcuni aborti spontanei.
Respiratoria	Asma, rinite allergica, tubercolosi.
Cutanea	Eczema, orticaria, verruche, *herpes*, foruncolosi, acne, alopecia, alopecia areata, psoriasi.
Articolare	Gotta, artrite reumatoide.
Endocrina	Morbo di Basedow, diabete, obesità e magrezze patologiche, anoressia mentale.
Oculare	Strabismo, glaucoma.
Labirintica	Sindrome di Ménière.
Di interesse pediatrico	Asma del neonato e del bambino, coliche dei primi tre mesi di vita, insonnia del primo semestre, anoressia e vomito, mericismo, encoprosi, singhiozzo, megacolon acquisito, depressione anaclitica (carenza affettiva parziale), ospedalismo (carenza affettiva totale), ritardi staturali, nanismo (carenza affettiva), eczema.

sintomatologico e di fattori concasuali, non si presta a una schematizzazione troppo rigorosa. Si espongono nella tab. II, riprendendola da Cottraux, alcune affezioni in cui il ruolo della componente nevrotica e psicosomatica può essere particolarmente significativo, vuoi come fattore scatenante, vuoi come fattore concomitante. A titolo esemplificativo viene presentato in dettaglio un quadro riferito alla patologia cardiorespiratoria.

Va ricordato in questa sede che nel passato veniva fatto cenno a una particolare forma clinica di n. d'organo, la *n. celiaca* o *sindrome del plesso solare*. Detta sindrome, peraltro rara e caratterizzata nella descrizione degli autori che la riferivano da crisi acute di dolore epigastrico con disturbi vasomotori e secretori, è con molta probabilità da attribuirsi sempre a patologia organica e non funzionale, quale neoplasie dello stomaco, del pancreas, tabe, saturnismo, etc., per irritazione diretta del plesso solare stesso.

Nevrosi cardiaca

Definizione e generalità. – Questa sindrome, inizialmente descritta da Da Costa, nel 1870, come «astenia cardiocircolatoria» o «cuore di soldato», rappresenta un esempio abbastanza tipico delle difficoltà che la clinica incontra a offrire una definizione e un assetto sistematico dei quadri di somatizzazione connessi con l'ansia. Infatti, a differenza di quanto avviene con altri quadri psicosomatici, come, ad es., una dermatite o una colite, in cui la sofferenza funzionale assorbe, per così dire, l'esperienza emotiva, nella n. cardiaca il vissuto ansioso e discenestesico è in primo piano.

Etiologia e patogenesi. – La maggior parte delle persone sofferenti di questo quadro sono descritte come eccessivamente dipendenti e immature. Poiché, in questi casi, non è stato possibile evidenziare alcun deficit fisiologico (Kolb), rimane insoluto il problema se esista, in questa sindrome, una potenziale predisposizione a esprimere una disreattività attraverso il sistema cardiorespiratorio. In alcuni casi sono evidenti momenti scatenanti, come la patologia traumatica di guerra (non si dimentichi che la sindrome è stata descritta durante la guerra di secessione americana); in altre condizioni non sono evidenziabili fattori motivanti di qualche evidenza. È necessario, di conseguenza, rifarsi alle considerazioni patogenetiche di ordine generale svolte in tema di n. d'organo. Va osservato, però, che, a partire da una sintomatologia comune, il senso del disturbo acquista caratteristiche diverse. 1) Si tratta, in alcuni casi, di manifestazioni assai prossime alla sindrome di conversione isterica. In questi casi l'esperienza somatica acquista una trasparente simbologia connessa all'angoscia di castrazione ed è sovente correlata al sentimento di colpa per la masturbazione. 2) Si osservano, in altri casi, esperienze in cui prevale la componente fobica, connessa a un'angoscia di morte e in generale a un tipo di disturbo patofobico. Sono questi i pazienti che non si sentono tranquillizzati dalla normalità degli esami, che reiterano le indagini elettrocardiografiche, che assillano l'ambulatorio cardiologico in cerca di rassicurazione. 3) Altri aspetti del quadro sono più rapportabili a situazioni di allarme cenestesico a colorito nevrasteniforme. 4) Ancora, la sofferenza cardiocircolatoria può assumere carattere francamente ipocondriaco. Si tratta, come le descrizioni cliniche riferiscono, di pazienti che annotano coscienziosamente i loro disturbi, presentandone al medico una lista dettagliata. Si ha a che fare con i *malades au petit bout de papier* degli AA. francesi. A partire dalla sintomatologia allegata, il disturbo mostra allora chiaramente una componente «ideologica»: il paziente ha una rappresentazione particolare dei propri disturbi, ne fa una sua teoria che tende a imporre al medico, sordo alle sue spiegazioni e rassicurazioni. 5) In molte circostanze, infine, i disturbi di tipo emozionale vanno a complicare un'insufficienza cardiocircolatoria legata a patologia organica, valvolare o meno.

Età. – Non sembra esistere un'età caratteristica per la n. cardiaca, anche se l'età giovanile e media appare statisticamente più frequente.

Sesso. – Non pare esistere una differenza significativa per quanto riguarda il sesso.

Sintomatologia. – Il quadro originariamente descritto da Da Costa era fondamentalmente caratterizzato da respiro superficiale, facile affaticabilità, palpitazioni, astenia. Prendiamo ora in considerazione i vari sintomi.

La *dispnea* non è strettamente correlata allo sforzo, esprime la parziale disorganizzazione del ritmo del respiro, uno stato di tensione e di pena più che un reale impaccio. Il disturbo si modifica sovente, o distraendo il paziente, o con manovre di tipo suggestivo.

Il *dolore precordiale* è quasi sempre lamentato, sia come sensazione oppressiva che con carattere puntorio,

sovente localizzato in una zona molto circoscritta dell'area mammaria, che risulta dolente alla pressione e da cui promanano sensazioni di tipo urente. Nessun rapporto si stabilisce fra dolore e fatica. Il dolore, inoltre, non si irradia, se non raramente, all'arto superiore sinistro.

Il *cardiopalmo* è frequente oggetto di ansia e preoccupazione. Tipici sono i movimenti mimici, di pressione, di carezzamento della regione precordiale con cui i pazienti contrassegnano le sensazioni di palpitazione cardiaca, soprattutto quando compaiono saltuarie extrasistoli. Non si osserva tuttavia mai una tachicardia parossistica: tutt'al più un modico aumento della frequenza cardiaca. Con una certa frequenza questo sintomo compare nelle ore notturne o in relazione al decubito supino e viene messo in rapporto dal paziente, o con l'ansia di morte, o con sogni particolarmente angosciosi.

L'*astenia* è uno dei segni caratteristici della sindrome. Si tratta di una manifestazione allegata dal soggetto, non correlabile all'affaticamento, soprattutto in quei casi in cui essa compare al risveglio, quindi nelle condizioni ottimali dal punto di vista funzionale. Una vasta gamma di sintomi di ordine disvegetativo può associarsi a quelli sopra descritti: sudorazione, tremori, parestesie, vertigini, cefalea, insonnia, etc.

Diagnosi. – Spesso si pone in circostanze abbastanza acute, in occasione di una crisi dispnoica o di palpitazione che scatena l'ansia del paziente e sovente del suo ambiente familiare. L'assoluta assenza di segni obiettivi di ordine cardiocircolatorio e respiratorio, confermata dai vari accertamenti strumentali, consente una valutazione differenziale, tenuto conto del costante scarto fra la negatività dei reperti e il clima drammatico, a volte anche ludico e teatrale, in cui la sintomatologia si esprime. Andranno valorizzati i possibili fattori scatenanti, non solo di origine emotiva, ma anche connessi con intossicazioni croniche voluttuarie o con distiroidismo.

Decorso e prognosi. – L'evoluzione del quadro è imprevedibile se si tiene conto che esso va inteso più come sintomo di un disagio emotivo che come espressione di una patologia autonoma. I fattori soggettivi e ambientali suscettibili di aggravare o di attualizzare questo tipo di patologia sono vari. Si tratta, fatta salva una sicura prognosi favorevole in ordine alla sopravvivenza, di evitare generalizzazioni che la stereotipia della sindrome potrebbe agevolare: si prenda in considerazione in modo molto dettagliato il singolo caso, inquadrandolo in un accurato profilo personologico e valutando le molte relazioni intercorrenti fra la sintomatologia e la situazione vitale del paziente; sarà opportuno accertarne le modalità iniziali di instaurazione del quadro clinico. Un'indagine condotta nella prospettiva dell'anamnesi psicosomatica potrà chiarire molti rapporti, se non causali, almeno concomitanti. Nel compiere questo accertamento bisognerà tener conto che il paziente, non solo non cerca di stabilire correlazioni significative, ma tenderà, seppure in buona fede, a fuorviare lo sguardo e l'ascolto del medico.

Terapia. – La terapia non contiene elementi specifici che non siano quelli propri della terapia generale delle n.

Diagnosi differenziale

Dal momento che, come afferma Kretschmer, la psicologia delle n. è soprattutto la psicologia dell'animo umano, è evidente che non è possibile, se non in forma schematica e astratta, stabilire dei confini di delimitazione troppo generici, ma solo in rapporto (Ey, Bernard e Brisset) con un limite superiore che confina con i comportamenti e i caratteri normali, per quanto riguarda le forme più lievi di disturbo ansioso, da un lato, e con un limite inferiore, per quanto riguarda i disturbi più gravemente regressivi che confinano con i disturbi psicotici, dall'altro. Va ancora osservato che il confine nosografico delle n. varia a seconda dei vari paesi: così, mentre negli U.S.A. il termine di *neurotic reaction* abbraccia un arco molto ampio di comportamenti morbosi, nella letteratura di lingua tedesca questo termine tende ad essere poco usato, preferendo questi AA. tener distinte: da un lato, le reazioni psicogene a carattere acuto e a scatenamento psicoreattivo dominate da eventi chiave che sono i verosimili fattori scatenanti del comportamento patologico; dall'altro, le personalità psicopatiche, contraddistinte da una perturbazione cronica. Pur con queste cautele di ordine tassonomico per quanto riguarda le n. strutturate, la diagnosi va posta, oltre che con le reazioni psicogene sopra ricordate con: *a*) le *caratteropatie* o *nevrosi di carattere*; questa diagnosi si basa sulla scarsità dei sintomi nevrotici in senso proprio nelle caratteropatie, sulla mancanza della consapevolezza di malattia (sempre presente nei soggetti nevrotici), sulla prevalenza dei comportamenti di tipo impulsivo antisociale e talora perverso con caratteristica di *acting out*; *b*) le *cosiddette pseudonevrosi*, espressioni paucisintomatiche di processi organici sottostanti; da notare che, soprattutto all'esordio, le psicosi endogene possono dar luogo a un quadro di tipo disforico-ansioso che solo in un secondo tempo rivela la sintomatologia più tipica; *c*) le *psicosi*; a questo riguardo, il problema importante è quello di esaminare, accanto a fenomeni di superficie comuni alle due forme, alcuni elementi di struttura che differenziano i due grandi compartimenti: nevrotico e psicotico.

In ordine ai tipi di difesa messi in atto, le psicosi rivelano meccanismi più grossolani e profondamente regressivi. Ne deriva una perturbazione dell'organizzazione dell'Io con perdita cospicua delle capacità costruttive, tendenza all'evasione dalla realtà e incapacità a discriminare esperienze interiori ed esperienze esogene, minor consapevolezza di malattia. All'opposto, nelle n., il paziente rimane, mediante grossi sforzi, aderente alla realtà, si dimostra sensibile alle esigenze del mondo sociale, cui si sforza di adeguarsi; è in grado, al di fuori di momenti di crisi, di svolgere un'attività lavorativa. Di conseguenza viene mantenuta una notevole sintonia, per cui il soggetto, al di là dei suoi disturbi, magari anche gravi, viene accettato dalle persone che lo circondano come uno di loro. I termini di questa contrapposizione hanno un'indubbia validità clinica anche qualora, da un punto di vista evolutivo, si possa sostenere l'evoluzione di un quadro nevrotico in una situazione psicotica, allorché vengono progressivamente a fallire quei meccanismi di difesa e di adattamento che per lungo tempo avevano assunto un'espressività di tipo nevrotico. A rendere la realtà clinica ancora più complessa va tenuto conto di quelle, sempre meno rare, *sindromi di confine* (*borderline* degli AA. anglosassoni), definite anche come schizofrenia pseudonevrotica o schizofrenia ambulatoriale. Si tratta di processi in cui i sintomi nevrotici sono presenti in forma massiccia e insolita. Particolarmente intensa l'espressività ansiosa che si accompagna a sintomi fobico-ossessivi a contenuto bizzarro, a cenestopatia astenica, improduttività e a una particolare impossibilità di partecipazione affettiva (stato anedonico). La diagnosi richiede una particolare attenzione in quanto, insistendo nell'esame, accanto ai sintomi sopra descritti si evidenziano (Rossi) aspetti di lassità associativa con deragliamenti del corso del pensiero, testimonianza di un sottostante nucleo dissociativo. In queste situazioni, la diagnosi non si fonda solo sul bilancio critico dei vari sintomi, ma si avvale di

quella particolare risposta controtransferenziale dell'osservatore, di dissintonia e di freddezza, che Rumke definì con il termine di *Praecox Gefühl*.

Decorso e prognosi

Non sempre la n. ha un esordio databile, al di fuori di quei casi, non infrequenti, in cui la sofferenza si manifesta in modo brusco, a seguito di un evento o di una concatenazione di eventi che interrompono il normale fluire dell'esistenza. Le n. postraumatiche rappresentano in modo tipico questo modello.

Purtuttavia, come si ricordava in precedenza, è quasi sempre possibile rintracciare in sede anamnestica tracce di un'organizzazione affettiva infantile disarmonica e fasi transitorie di disagio emotivo, magari anche fugace. Esistono situazioni in cui, come abbiamo accennato in tema di n. di carattere, la disarmonia nevrotica, da sempre, ha rappresentato parte integrante di una personalità, ma più spesso l'esordio manifesto del quadro clinico si rivela in giovinezza e in età adulta. Non sono certo rare, esplosioni in coincidenza con la fase adolescenziale, talora con aspetti così drammatici da porre seri problemi di ordine diagnostico in ordine a un possibile stato prepsicotico. L'evoluzione è la più diversa in rapporto alle infinite varietà delle interrelazioni che possono intercorrere fra struttura della personalità ed eventi. L'osservazione di remissioni spontanee anche protratte non è certo eccezionale, così come l'esacerbazione in occasione di circostanze sfavorevoli, con una evoluzione pseudociclica.

Nelle forme di n. strutturate, tuttavia, una volta delineatosi un definito quadro morboso, esso tende il più delle volte ad assumere una sua autonomia evolutiva, dal momento che, come osserva Freud, in forza della regressione, una parte sempre più cospicua di energie psichiche viene distolta dagli interessi concreti per concentrarsi sulla situazione conflittuale, aggravandola. Questo circolo vizioso raramente determina uno scompenso radicale, ma sovente dà luogo, se non si riesce a intervenire efficacemente, a una situazione parzialmente invalidante che incide sulle possibilità di partecipazione affettiva o anche di costruttività sociale.

Particolare significato assumono i disturbi emotivi del presenio o della senilità, che talora coincidono con la percezione del fallimento dell'iniziale progetto esistenziale o con situazioni obiettive di perdita di ruolo o di disimpegno lavorativo (n. da pensionamento). In queste situazioni non mancano mai sintomi della serie ipocondriaca e disturbi dell'umore: sintomi, questi, che possono complicare disturbi somatici intercorrenti o manifestazioni di decadimento mentale in età avanzata. Questa complessa serie di perturbazioni nevrotiche va considerata con molta prudenza e attenzione, ponendo mente agli equilibri vitali residui. Bisogna infatti considerare che la sintomatologia nevrotica è sempre anche una patologia del desiderio, e quindi testimonianza di vitalità psichica; di conseguenza, l'insorgenza di queste manifestazioni non deve essere considerata solo in una prospettiva deficitaria, ma anche come risposta di compenso seppure disarmonico. Come tale va rispettata, ricordando che spesso i lamenti nevrotici degli anziani obliterano, a livello di risonanza emotiva, la percezione razionale della morte prossima.

TERAPIA GENERALE DELLE NEVROSI

Premessa

La questione riveste un'importanza pratica rilevante se si tiene conto delle richieste dei pazienti che affluiscono abitualmente a un ambulatorio medico, per cui si può affermare con Kolb che le psiconevrosi sono le più diffuse malattie che affliggono l'uomo. La precisa prevalenza non è facilmente determinabile a causa dei diversi criteri di valutazione dei sintomi allegati e delle differenti prospettive culturali. Comune comunque è il consenso sulla necessità di considerare costantemente la dimensione relazionale che, per una malintesa aspirazione all'obiettività cosiddetta scientifica, sovente il medico tende ad allontanare dal suo campo operativo e a cui lo richiamano il paziente nevrotico e quello psicosomatico con le loro richieste, le loro provocazioni, i loro lamenti. In altri termini, il tentativo di eliminare un'irriducibile dimensione magico-irrazionale del rapporto, per il suo carattere perturbante e per la necessità di un impegno diretto in prima persona con i propri personali sentimenti e le proprie ansie, fa sì che sovente il medico ricorra al proprio sapere tecnico con carattere e finalità esorcistiche. Esaurito un accertamento obiettivo, peraltro doveroso e indispensabile, il medico sovente afferma che il soggetto sofferente per cause emotive «non ha niente». Questa affermazione, culturalmente inesatta, deriva da una distorsione dello sguardo del clinico che, per la propria sicurezza emotiva, compie un'operazione violenta, seppure spesso inconsapevole, responsabilizzando e accusando il paziente per le proprie sofferenze. Allorché si dimentica che la medicina è pur sempre un'applicazione della scienza in un'atmosfera non astratta, né atemporale o astorica, si commetteranno necessariamente degli errori nel trattamento, non solo dei malati cosiddetti funzionali, ma di ogni tipo di malati. La prassi psicoterapica che chiama il terapeuta alla costante verifica delle sue intenzioni e azioni, può quindi, come indicazione metodologica, servire al clinico per favorire il suo interrogarsi sulle connessioni intercorrenti fra processo patologico e persona del malato, nonché fra persona del malato e strutture ambientali che condizionano entrambi. Partendo da queste considerazioni scaturisce l'opportunità che, per l'approccio al soggetto nevrotico, il medico sappia utilizzare «sé stesso come farmaco», per citare una celebre affermazione di Balint, ciò che implica la necessità di un approfondimento della relazione medico-paziente, assunta non come fatto marginale, ma come momento costitutivo di ogni rapporto terapeutico anche se esso si attua prevalentemente attraverso la somministrazione di farmaci. Scrive il sociologo Parsons: «Qualsiasi buona professione medica è stata ed è psicoterapica. In quanto meccanismo di controllo sociale, la psicoterapia costruisce ed estende un complesso automatico o latente di meccanismi che si sono formati nel ruolo del medico indipendentemente dall'applicazione delle teorie sulla psicoterapia o sui processi di controllo sociale. La psicoterapia deliberata rappresenta, per usare una metafora, la parte di un *iceberg* che si estende al di sopra dell'acqua: la parte di gran lunga maggiore è quella che rimane sotto la sua superficie. La sua stessa esistenza è rimasta ampiamente sconosciuta a molti psichiatri, per non parlare dei profani». In base a queste considerazioni va riconosciuto al medico di base il compito di assumere questo ruolo di ricognizione, comprensione e appoggio al proprio paziente nevrotico, eventualmente ricorrendo alla consulenza specialistica nei casi più impegnativi. Non è infatti pensabile, per le considerazioni numeriche in precedenza segnalate, che una rete, sia pure capillare, di intervento psichiatrico nel territorio sia mai in grado di fronteggiare le innumerevoli forme di disagio nevrotico. Se per avventura questo fosse possibile, ci si domanda quale vantaggio potrebbe derivare alla collettività da un avvio a canali spe-

Digitized by Google

cialistici di una massa così considerevole di popolazione. Va di conseguenza ribadito che l'appoggio comprensivo e disponibile del medico può rappresentare come prima istanza la terapia più efficace. In base a questa premessa di ordine metodologico generale, che riguarda qualsiasi tipo di intervento terapeutico nei confronti del paziente nevròtico, vanno considerate le seguenti possibilità di intervento.

Terapia farmacologica

Malgrado le quantità eterogenee di medicamenti che da sempre sono stati somministrati a pazienti nevrotici, si può con sicurezza affermare che le varie categorie di ricostituenti, tonici del sistema nervoso, antidistonici, neurotrofici e simili hanno un puro valore di *placebo*. Efficacia sintomatica ansiolitica indiscutibile va riconosciuta a molecole quali il meprobamato e i vari derivati delle benzodiazepine. A questo proposito vanno però formulate ampie riserve in ordine al loro uso sistematico. Anche se questi prodotti non inducono, in genere, una farmacodipendenza di tipo fisico, essi, tuttavia, possono indurre una dipendenza di tipo psicologico, tanto più insidiosa in quanto la personalità di molti soggetti nevrotici presenta caratteristiche tali da facilitare i meccanismi psicologici dell'assuefazione. Il problema ha inoltre un aspetto più ampio di ordine prettamente culturale: la società industriale avanzata presenta stigmate di ordine tossicofilico molto spiccate nello stile di relazione con gli oggetti del desiderio, e i pazienti nevrotici rappresentano la categoria di persone più suscettibile a questo tipo di strategia. Questa non riguarda soltanto l'assunzione indiscriminata di farmaci ansiolitici, ma di una svariata sorta di medicinali, volti a cercare di risolvere chimicamente i problemi dell'esistenza e i disordini della vita vegetativa, quali: psicostimolanti, anoressizzanti, stimolanti dell'appetito, digestivi, purganti, diuretici; e poi ancora ipnotici di ogni tipo. Ai ritmi circadiani correlativi delle funzioni vitali, si contrappone così, quasi inconsapevolmente, una sorta di *doping*, che l'intervento medico dovrebbe scoraggiare nella maniera più ferma. Un discorso particolare va riservato ai farmaci antidepressivi i quali, inseriti in una più generale presa a carico, possono rivelare la loro utilità, seppure sempre sintomatica, soprattutto nelle n. a colorito depressivo.

Psicoterapia

Ribadendo il concetto che l'appoggio comprensivo e partecipe rimane compito precipuo del medico di base, è opportuno che questi possa avere alcune nozioni orientative sulle principali tecniche psicoterapiche. Nell'impossibilità di affrontare qui questo complesso problema (v. PSICOTERAPIA) ci si limiterà a indicare i principali tipi di psicoterapia procedendo in un ordine storico.

Ipnosi. – Si tratta della metodologia più antica, da cui è germogliato il filone della psicoanalisi. Le sue indicazioni sono oggi limitate prevalentemente al trattamento delle forme acute e reattive (v. IPNOSI).

Psicoanalisi. – Si discute oggi se la psicoanalisi (v.) sia una terapia o non piuttosto una metodologia di conoscenza della vita psichica profonda. Nonostante l'onerosità del trattamento, che si prolunga per molti anni, e che quindi richiede al cliente una peculiare motivazione, questa pratica appare come lo strumento di maggiore approfondimento, soprattutto nell'ambito delle psiconevrosi di transfert.

Psicoterapia a orientamento analitico, sia individuale, sia collettivo. – Fra queste vanno ricordate le tecniche di psicodramma. L'arco delle indicazioni è molto ampio, in quanto consente interventi più rapidi e fruibili da una più numerosa categoria di pazienti.

Psicoterapie comportamentali, ispirate ai criteri del decondizionamento. – Esse si avvalgono di svariate metodiche, volte essenzialmente a risolvere sintomi che ostacolano le possibilità di vita di relazione dei pazienti. Esse rivelano una particolare indicazione nell'ambito dei disturbi ossessivo-fobici.

Terapie di rilassamento. – Fra cui il *training* autogeno. Esse si avvicinano all'ipnosi per il coinvolgimento del corpo e l'uso della suggestione. Possono trovare particolari indicazioni nelle n. d'organo, in quanto valorizzano la componente vegetativa e non richiedono un particolare coinvolgimento della componente dialettica.

Terapie della famiglia. – Queste sono prevalentemente condotte in base alle teorie della comunicazione che hanno preso origine dalla scuola nordamericana di Palo Alto. In tal caso l'oggetto della terapia è la famiglia, considerata come campo di interazione di varie personalità.

In conclusione, indipendentemente dalle particolarità esecutive, va osservato con Guyotat che ogni psicoterapia si muove contemporaneamente in una duplice polarità, l'una filosofico-esistenziale, l'altra tecnica. A seconda delle varie metodiche, l'uno dei due poli è particolarmente valorizzato, ma in ogni caso essi coesistono. Ne è garante la figura dello psicoterapeuta, cui si richiede questa duplice capacità di comprensione e di accomunamento relazionale da un lato, e di formazione specifica dall'altro, acquisita anche attraverso un indispensabile e prolungato *training* personale.

Bibliografia

Alexander F., *Medicina psicosomatica,* 1951, Universo, Firenze.
Arieti S., *Manuale di psichiatria,* 1969, Boringhieri, Torino.
Balint M., *Medico, paziente e malattia,* 1961, Feltrinelli, Milano.
Bergeret J., *Abrégé de psychologie pathologique,* 1972, Masson, Paris.
Boss M., *Introduction à la médecine psychosomatique,* 1959, PUF, Paris.
De Martis D., Brusa G., *Reazioni psicogene,* 1960, Minerva Medica, Torino.
Ellenberger H., *The Discovery of the Inconscious,* 1970, Penguin Press, London.
Ey H., Bernard P., Brisset Ch., *Manuale di psichiatria,* 1979, Masson, Milano.
Eysenck H. J., Rachman S., *The Cause and Cures of Nevrosis,* 1964, Ronthledge, London.
Fenichel O., *Trattato di psicoanalisi,* 1948, Astrolabio, Roma.
Frankl V. E., Gebsattel von, *Handbuch der Neurosenlehre und Psychotherapie,* 1961-62, Urban, Münich.
Freedman A. M., Kaplan H. I., Sadok B. J. Y., *Comprehensive Textbook of Psychiatry,* 1975, Williams & Wilkins, Baltimore.
Freud S., *Opere,* vol. 11, 1979, Boringhieri, Torino.
Giberti F., Rossi R., *Manuale di psichiatria,* 1980, Vallardi, Milano.
Guyotat J., *Le psicoterapie mediche,* 1980, Masson, Milano.
Klein M., *Nuove vie della psicoanalisi,* 1966, Saggiatore, Milano.
Kolb L. C., *Psichiatria clinica,* 1979, Idelson, Napoli.
Laplanche J., Pontalis J. K., *Vocabolario di psicoanalisi,* 1972, Laterza, Bari.
Marty P., de M'Uzan M., David C., *L'indagine psicosomatica,* 1977, Boringhieri, Torino.
Pavlov I. P., *I riflessi condizionati,* 1966, Boringhieri, Torino.
Reda G. C., *Trattato di psichiatria,* 1982, USES, Firenze.
Reich W., *Analisi del carattere,* 1973, Sugar, Milano.
Rouart J., *Généralités sur les névroses,* in *Encyclopédie médico-chirurgicale,* 37,300.H.30, 1955, Paris.
Sirtori C., *Le nevrosi da Freud a oggi,* 1977, Garzanti, Milano.
Skinner B. F., *Science and Human Behaviour,* 1953, Macmillan, New York.
Weiner H., *Psychology and Human Diseases,* 1977, Elsevier, New York.

DARIO DE MARTIS

Digitized by Google

NEWCASTLE, MALATTIA DI

Generalità

È una infezione epizootica del pollame, molto contagiosa, caratterizzata da viremia, dall'improvviso manifestarsi di sintomi a carico dell'apparato respiratorio (difficoltà alla respirazione con cianosi, mucorrea nasale), cui fanno seguito sintomi intestinali (diarrea) e del S.N.C. (opistotono, convulsioni, paralisi). La virulenza dei ceppi e di conseguenza la mortalità sono molto varie: si può giungere anche alla totalità degli animali colpiti. Oltre ai polli possono ammalare in natura o sperimentalmente molte altre specie di volatili.

Etiologia

La causa dell'infezione è un *mixovirus* appartenente al gruppo dei *paramixovirus* (v.), cioè di quei virus che sintetizzano la loro nucleoproteina nel citoplasma della cellula infetta, anziché nel nucleo come avviene per gli *ortomixovirus* (v.). La particella virale ha una grandezza compresa fra i 120-180 nm: è costituita da un nucleocapside a simmetria elicoidale, circondato da una membrana lipoproteica su cui stanno disposte con regolarità tante proiezioni, ben visibili nei preparati osservati al microscopio elettronico in contrasto negativo. L'infettività del virus è completamente distrutta dall'etere o da altri solventi dei lipidi.

L'NDV (*Newcastle Disease Virus*), come tutti i mixovirus, agglutina i globuli rossi di diverse specie di uccelli e di mammiferi, proprietà, questa, dovuta alla presenza di un antigene emoagglutinante (emoagglutinina), situato in corrispondenza delle proiezioni poste sulla membrana avvolgente il nucleocapside. Intimamente unito all'emoagglutinina vi è un enzima, la neuraminidasi, cui è legata la capacità di liberare il virus dal globulo rosso (eluzione). L'NDV ha anche la proprietà di emolizzare i globuli rossi.

L'isolamento del virus si ottiene facilmente inoculando il materiale ritenuto infetto nel sacco amniotico dell'embrione di pollo in 10ª-11ª giornata di incubazione: si raccoglie il liquido amniotico dopo altri due giorni di incubazione e si dimostra l'eventuale presenza del virus mediante la prova di emoagglutinazione. Anche le cellule coltivate *in vitro* (cellule di origine aviaria, umana, etc.) sono molto adatte per ottenere l'isolamento di NDV, che può provocare, o no, effetti citopatici caratteristici: in mancanza di questi si ricorre alla prova dell'emoadsorbimento usando globuli rossi di cavia.

Patologia umana

Seppure raramente, il virus di questa malattia del pollame può causare un'infezione nell'uomo e questo avviene per lo più nel personale che per ragioni di lavoro (addetti agli allevamenti, veterinari, etc.) vengono a contatto con gli animali infetti. Si conoscono anche infezioni contratte in laboratorio.

La sintomatologia della malattia nell'uomo è quasi esclusivamente localizzata all'occhio: vi è una congiuntivite granulare, di solito unilaterale, senza alcuna compartecipazione della cornea e senza o con scarsa secrezione catarrale. Vi può essere un lieve risentimento della linfoghiandola preauricolare corrispondente. Manca quasi sempre un movimento febbrile. La congiuntivite non dura di solito più di 3-4 giorni e la guarigione è completa dopo 1-2 settimane.

Nell'anamnesi recente la storia di un contatto con pollame può indirizzare la diagnosi, che per essere certa richiede l'isolamento del virus partendo dal secreto congiuntivale. Anche le reazioni sierologiche (inibizione dell'emoagglutinazione, neutralizzazione, deviazione del complemento) applicate a due campioni di siero, di cui uno prelevato all'inizio della malattia e il secondo dopo 2-3 settimane, possono essere di aiuto nella diagnosi: occorre tenere presente, però, che la risposta anticorpale a una infezione circoscritta dell'occhio può essere molto scarsa.

La terapia è solo sintomatica, perché non esiste una terapia specifica.

Bibliografia

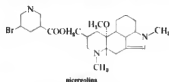
Archetti I., *Rend. Ist. Super. Sanità*, 1949, **13**, 41.
Burnet F., Anderson S. G., *Br. J. Exp. Pathol.*, 1946, **27**, 236.
Doyle T. M., *J. Comp. Pathol. Ther.*, 1927, **40**, 144.
Faden H., Humbert J. *et al.*, *Blood*, 1981, **58**, 221.
Keeney A. H., Hunter M. C., *Arch. Ophthalmol.*, 1950, **44**, 573.
Rivers Th. M., Horsfall F. L., *Viral and Rickettsial Infections in Man*, 1959, Lippincott, Philadelphia.
Wilson G. S., Miles A., *Principles of Bacteriology, Virology and Immunity*, 1975, Arnold, London.

ITALO ARCHETTI

NICERGOLINA

F. *nicergoline*. - I. *nicergoline*. - T. *Nicergoline*. - S. *nicergolina*.

La nicergolina (N. R.: Sermion) è un derivato semisintetico dell'ac. lisergico. Chimicamente è la 1,6-dimetil-8-beta-(5-bromonicotinoil-ossimetil)-10α-metossiergolina. Si presenta come una polvere cristallina bianca, inodore, solubile negli acidi ed ha la seguente formula di struttura:

nicergolina

Sia nell'animale da esperimento che nell'uomo la n. induce riduzione delle resistenze vascolari e aumenta e regolarizza il flusso ematico a livello sia del cervello che degli arti. Inoltre determina un miglioramento dell'utilizzazione di glicoso e di ossigeno da parte del tessuto cerebrale (Benzi *et al.*, 1972; Maiolo *et al.*, 1972; Moretti, 1979) probabilmente in rapporto con l'attivazione — evidenziata nel tessuto cerebrale di ratto — di alcuni enzimi-chiave del metabolismo energetico mitocondriale, come la NADH-citocromo-c-riduttasi. La n. è anche dotata di attività inibente l'aggregazione piastrinica. In pazienti anziani, ricerche di elettroencefalografia quantitativa hanno evidenziato un aumento della vigilanza ed esami psicometrici hanno dimostrato una migliorata capacità di apprendimento.

Anche se non esiste unanimità di opinioni sull'efficacia terapeutica della n., essa viene utilizzata per la terapia delle turbe cerebrali da insufficienza metabolico-vascolare acuta e cronica e inoltre nelle turbe vascolari periferiche da alterata irrorazione, come arteriopatie degli arti e morbo di Raynaud. Le dosi sono: per via orale, 10 mg 3 volte al giorno; per via intramuscolare, 4 mg 2 volte al giorno; per fleboclisi, 4-8 mg in 100 ml di soluzione fisiologica.

La n. è ben tollerata. In rari casi si verificano ipotensione e vertigini dopo somministrazione sistemica; essa può, inoltre, potenziare l'effetto di farmaci antipertensivi.

Digitized by Google

Bibliografia

Benzi G. *et al.*, *J. Pharmacol. Sci.*, 1972, **61**, 348.
Maiolo A. T. *et al.*, *Clin. Ter.*, 1972, **62**, 239.
Moretti A., *Arzneimittelforschung (Drug Res.)*, 1979, **29**, 1213.

ANTONIO MORETTI

NICETAMIDE

Sin.: niketamide; dietilamidecarbopiridina; dietilamide dell'ac. piridin-3-carbonico. - F. *nicéthamide*. - I. *nikethamide*. - T. *Nicethamid*. - S. *nicetamida*.

Introdotta in clinica negli anni '30 con il N.R. di Coramina, la nicetamide è chimicamente il dietilderivato della nicotinamide di cui condivide l'attività antipellagrosa. Nell'organismo è metabolizzata a nicotinamide ed eliminata come N-metilnicotinamide.

La n. è caratterizzata dall'azione stimolante sul S.N.C. cui conseguono l'effetto *analettico respiratorio* e, per i dosaggi maggiori, convulsioni tonico-cloniche.

L'effetto analettico respiratorio, cui partecipa, possibilmente, la stimolazione dei glomi carotidei, si manifesta con aumento della frequenza del respiro piuttosto che del volume corrente, a differenza di quanto avviene per il CO_2, cui, peraltro, la n. sensibilizza il centro respiratorio. L'anossia interferisce con l'effetto analettico della n. Nell'intossicazione acuta da CO la n. può aggravarne il decorso.

Con diversa intensità in rapporto alla dose ed alla specie animale, la n. induce un aumento dell'attività parasimpatica centrale (salivazione); stimolazione dei gangli simpatici, seguita da depressione; depressione diretta dell'eccitabilità muscolare. La eurarizzazione può essere intensificata dalla n.

L'effetto globale della n. sul sistema cardiovascolare è, complessivamente, di scarso rilievo; pertanto il farmaco non può essere annoverato tra gli analettici circolatori.

L'impiego di dosi elevate di n. nel trattamento delle intossicazioni acute da depressivi centrali non è esente da pericoli, per il possibile potenziamento reciproco tra gli effetti depressivi del tossico e quelli della n.

Esempi di tale potenziamento si registrano nell'intossicazione da barbiturici, da tribromoetanolo (Avertina ®) e, occasionalmente, da morfina. Reciprocamente, nell'intossicazione acuta da n. i barbiturici possono, per il menzionato potenziamento degli effetti depressivi, aggravare il quadro morboso. La n. era stata preconizzata per il trattamento dell'insufficienza respiratoria dei broncopatici cronici per migliorare la ventilazione ed aumentare l'espettorazione.

La via orale (XX-XL gocce della soluzione al 25%) risulta scarsamente efficace nella maggior parte dei casi per cui il suo uso è stato praticamente abbandonato. Una evidente risposta analettica segue la somministrazione intramuscolare, sottocutanea o intravenosa (1-10 ml della soluzione al 25%), che può essere eventualmente ripetuta ogni 2-4 h.

Negli anni 60 erano disponibili otto specialità medicinali a base di n., che era anche presentata in associazione ad altre sostanze (adenosina, glicosio, etc.). Oggi la n. non è più in commercio, e non è presente nell'ultima edizione della F. U.

Bibliografia

Dulfano M. J., Segal M. S., *J.A.M.A.*, 1963, **185**, 69.
Hahn F., *Pharmacol. Rev.*, 1960, **12**, 447.
Laurence D. R., *Clinical Pharmacology*, 1966, Churchill, London.

EUGENIO PAROLI

NICHEL

F. *nickel*. - I. *nickel*. - T. *Nickel*. - S. *niquel*.

Chimica

Elemento appartenente al gruppo VIII del sistema periodico (v. ELEMENTI CHIMICI). Simbolo Ni; n. a. 28; p. a. 58,69; *d* 8,90 a + 20 °C; p. f. + 1455 °C; p. e. + 2900 °C. Isotopi naturali stabili: ^{58}Ni (67,76%), ^{60}Ni (26,16%), ^{61}Ni (1,25%), ^{62}Ni (3,66%), ^{64}Ni (1,16%); sono stati identificati 7 isotopi radioattivi: ^{56}Ni, ^{57}Ni, ^{59}Ni, ^{63}Ni, ^{65}Ni, ^{66}Ni, ^{67}Ni.

Metallo isolato nel 1751 da Cronstedt dalla *niccolite*. È un elemento diffuso in natura, ma non abbondante: costituisce ca. lo 0,01% della crosta terrestre.

Il Ni trovasi allo stato libero in alcuni meteoriti e in minerali di platino, ma più spesso sotto forma di solfuro e di arseniuro, più raramente come ossido, carbonato e silicato. I minerali più importanti sono: la *millerite* NiS, la *niccolite* NiAs, la *garnierite* $H_2(Ni,Mg)SiO_4 \cdot nH_2O$, la *pentlandite* (Ni, Fe)S.

La metallurgia del Ni è piuttosto complessa: come materie prime si adoperano le garnieriti, le *pirrotiti* nichelifere e gli *speiss* nicheliferi ottenuti nella lavorazione del rame e del piombo. La raffinazione del metallo viene ora fatta per via elettrolitica o col processo al carbonile.

Il *Ni compatto* è simile nell'aspetto all'argento; è un metallo magnetico, duttile, malleabile: può dare fili del diametro di 0,014 mm e lamine dello spessore di 0,028 mm. Il *Ni ridotto*, quale si ottiene riscaldando l'ossido in corrente d'idrogeno, è una polvere grigio-nera, piroforica, dotata di energico potere catalitico nell'idrogenazione dei composti organici. Il *Ni di Raney*, molto attivo cataliticamente, viene ottenuto decomponendo con soda caustica una lega di nichel-alluminio: contiene idruri di Ni. Il *Ni colloidale* si ottiene col metodo di Bredig sotto forma di un liquido nerastro, instabile, più stabile in presenza di glicerolo, gelatina o gomma arabica.

Il Ni presenta stati di ossidazione +1, +2, +3, +4. I composti più stabili sono quelli a stato di ossidazione +2 (nichelosi).

I *sali nichelosi* sono gialli allo stato anidro, verdi allo stato idrato; lo *ione nicheloso* è colorato in verde.

Bromuro, $NiBr_2 \cdot 3H_2O$. – Cristalli verdi, deliquescenti, solubili in acqua, alcol, etere. Il sale anidro è giallo. Preconizzato come sedativo dei centri nervosi (nell'epilessia e in generale negli stati di eccitazione), ma non usato perché non tollerato anche in piccole dosi.

Solfato, $NiSO_4 \cdot 7H_2O$. – Insieme agli alogenuri e al nitrato è il sale più comunemente usato. Cristalli rombici, colorati in verde-smeraldo, facilmente solubili in acqua. Venne preconizzato in medicina perché attivo sull'emopoiesi, ma è tollerato con difficoltà da parte dell'apparato digerente (determina il vomito anche in dosi di pochi mg).

Nicheltetracarbonile, $Ni(CO)_4$. – Si prepara da ossido di carbonio e Ni ridotto a caldo; liquido incolore, tossico; p. e. + 43 °C.

Il Ni viene usato largamente in metallurgia per gli acciai speciali, per preparare leghe di uso comune e per l'elettrotecnica (*argentana, manganina, eureka, metallo Monel, nicromo*). I sali si usano per i bagni di nichelatura galvanica e per ottenere il Ni ridotto per catalisi.

Biochimica e tossicologia

Il Ni si riscontra in piccole quantità (fino a qualche ppm) nei tessuti animali e vegetali. Tra gli animali ne sono particolarmente ricchi i molluschi lamellibranchi. In un uomo normale vi sono approssimativamente 10 mg di Ni.

È stato riscontrato nei polmoni, nel fegato (sempre in quantità maggiore nei casi di avvelenamenti da $Ni(CO)_4$ e nei casi degli esposti a contaminazione nelle miniere di Ni) e nel cuore.

Digitized by Google

Risultati di numerosi studi inducono a ritenere il Ni un elemento essenziale per la nutrizione animale. L'assunzione di Ni con il cibo varia notevolmente con la composizione della dieta: mediamente si aggira, nell'adulto, sui 500 μg/giorno. La maggior parte del Ni ingerito non viene assorbito nel tratto gastrointestinale e viene eliminato principalmente con le feci.

La concentrazione del Ni nel siero e nell'urina dell'uomo adulto determinata con metodi specifici e sensibili (spettrofotometria e assorbimento atomico), si aggira sui 0,2 μg/100 ml. Non è stata riscontrata una buona correlazione fra l'esposizione a contaminazione di Ni in forma aerodispersa e concentrazione di Ni plasmatico.

Diversi studi hanno dimostrato che il Ni è presente nel siero dell'uomo sotto 3 distinte forme: Ni ultrafiltrabile, Ni legato all'albumina e Ni come costituente di una metalloproteina (nichelproteina). La frazione ultrafiltrabile nell'uomo è di ca. il 41%.

Allo stato attuale delle conoscenze si trovano solamente indicate diverse vie attraverso cui il Ni può partecipare o interferire nei processi cellulari, ma non è stato possibile definire dei meccanismi per gli effetti fisiologici di questo metallo. Il Ni in diverse condizioni può attivare o inibire numerose reazioni enzimatiche, alcune delle quali in posizioni chiave del metabolismo dell'uomo e degli altri animali.

Il Ni è causa comune di dermatiti croniche da contatto, fra gli addetti ad attività industriali che utilizzano il metallo.

Studi epidemiologici riguardanti gli addetti alla raffinazione e alle smalterie di Ni hanno evidenziato significativi aumenti di incidenza di neoplasie ai polmoni e alle cavità nasali.

Il Ni-carbonile [$Ni(CO)_4$], liquido volatile, prodotto intermedio nel processo Mond di raffinazione del metallo e usato anche nei processi di placcatura e come catalizzatore nell'industria del petrolio, della plastica e della gomma, è un composto del Ni che causa, per inalazione, gravi intossicazioni. Le manifestazioni cliniche di intossicazione da $Ni(CO)_4$ frequentemente sono rappresentate, in una prima fase, da dispnea, nausea, vertigini, mal di testa, vomito, insonnia, irritabilità e, in seguito, generalmente dopo un periodo di latenza asintomatica, da dispnea con inspirazione dolorosa, fiacchezza muscolare, dolori muscolari, sudorazione, tachicardia e, meno spesso, da disturbi della vista, dolori addominali, crampi muscolari, febbre, cianosi. Generalmente viene rilevato un aumento dell'attività delle transaminasi. Occorrono 2-3 mesi per il ristabilirsi delle condizioni normali.

Bibliografia

Commitee on Medical and Biological Effects of Environmental Pollutants, *Nickel*, 1975, ISBN 0-309-02314-9, National Academy of Science, Washington.

RED.

NICLOSAMIDE: V. ANTIELMINTICI (II, 268).

NICOLAS E FAVRE, MALATTIA DI: V. LINFOGRANULOMATOSI INGUINALE SUBACUTA (VIII, 1893); CHLAMYDIA (III, 2164).

NICOTINA

F. *nicotine*. - I. *nicotine*. - T. *Nikotin*. - S. *nicotina*.

La nicotina è un alcaloide che si ottiene dalle foglie di tabacco (v.), *Nicotiana tabacum*, una Solanacea originaria dell'America Centrale. La n. è presente nelle foglie sotto forma di sale citrico o malico, in quantità variabile dal 2 all'8%.

La n. appartiene a un gruppo di sostanze definite *gangliostimolanti* e *ganglioplegiche*, delle quali è capostipite, sostanze cioè che hanno un particolare tropismo per i gangli del sistema nervoso autonomo, mimando l'azione dell'acetilcolina.

Chimica

La n. è un liquido oleoso, incolore o giallo-pallido, molto igroscopico, volatile, con uno spiacevole odore pungente; esposta all'aria o alla luce diventa di colore bruno e acquista l'odore di tabacco. Questo alcaloide si scioglie facilmente in acqua e forma sali idrosolubili.

La n. è costituita da un anello piridinico unito ad uno pirrolidinico e ha la seguente formula di struttura:

N CH₃ N

La sua definizione chimica è 3-(1-metil-2-pirrolidinil) piridina. Le forme destro- e levogira hanno la stessa potenza.

Farmacologia

La n. *non ha applicazioni terapeutiche*, tuttavia la sua alta tossicità e la presenza nel tabacco le danno una considerevole importanza dal punto di vista medico.

Le risposte dell'organismo alla somministrazione dell'alcaloide sono quanto mai complesse e imprevedibili. Infatti la n. ha un'attività di tipo bifasico che consiste in una stimolazione dei gangli seguita da un blocco persistente nel tempo.

La n. agisce, inoltre, su tutti i gangli, colinergici e adrenergici; è evidente, perciò, che la risposta all'alcaloide di una struttura o sistema è la risultante di una sommatoria di effetti diversi ed opposti.

A livello surrenale la n., a piccole dosi, provoca secrezione di catecolamine, a grandi dosi impedisce la loro liberazione evocata dallo stimolo dei nervi splancnici. Gli effetti della n. sulle giunzioni neuromuscolari sono simili a quelli sui gangli, con la differenza che la prima fase, eccitatoria, è brevissima e seguita da paralisi che si sviluppa molto rapidamente prevalendo nettamente sulla prima fase. La n. stimola numerosi recettori sensoriali come i chemocettori, i termocettori, i pressocettori e i recettori del dolore.

Anche il S.N.C. è fortemente stimolato dall'alcaloide. Tremori, convulsioni, tachi- e iperpnea ne sono una dimostrazione. Quest'ultima è una risposta particolarmente evidente, ed è dovuta a stimolo diretto dei centri respiratori (dosi elevate di n.), o a stimolo riflesso per azione sui chemocettori carotidei e aortici (dosi più piccole). Alla stimolazione del S.N.C. segue forte depressione con morte per paralisi dei centri respiratori. Vomito ed effetto antidiuretico sono altre manifestazioni di una attività sul S.N.C. Il primo è conseguenza anche di un'azione periferica; il secondo è dovuto a liberazione dell'ormone antidiuretico (ADH). Le risposte del *sistema cardiovascolare* sono dovute a stimolazione o inibizione dei gangli e della midollare surrenale, insieme alla scarica di catecolamine dalle terminazioni nervose simpatiche e dal tessuto cromaffine dei vari organi. Anche la stimolazione dei chemocettori aortici e carotidei contribuisce all'effetto simpaticomimetico che si manifesta con vasocostrizione, tachicardia e aumento pressorio. Come conseguenza po-

sitiva di tali manifestazioni si ha un aumento del flusso coronarico.

L'attività della n. sul *sistema gastrointestinale* è, invece, di tipo parasimpaticomimetico con aumento del tono muscolare e della peristalsi intestinale. Si ha, infine, stimolazione delle secrezioni salivari e bronchiali a cui segue inibizione.

Farmacocinetica

La n. viene assorbita con grande facilità dalle mucose del tratto gastrointestinale e respiratorio e anche dalla cute integra. Viene metabolizzata, in quantità pari all'80-90%, principalmente dal fegato, ma anche dal rene e dal polmone: i suoi metaboliti principali sono privi di effetti tossici e sono la cotinina e la nicotina-1'-N-ossido. La n. e i suoi prodotti di detossificazione sono eliminati completamente dal rene con una velocità dipendente dall'acidità dell'urina; infatti a pH alcalino viene eliminato solo 1/4 della quantità che sarebbe escreta a pH acido. La n. viene escreta anche nel latte materno in quantità direttamente proporzionale al tabacco fumato. Il latte di donne forti fumatrici può contenere fino a 0,5 mg/l di n. Inoltre, la n. passa nel liquido amniotico e fa aumentare del 5% la concentrazione di carbossiemoglobina. L'uso del tabacco è pertanto da sconsigliare fermamente negli ultimi mesi di gravidanza.

Tossicologia

La n. è una *sostanza molto tossica*, con velocità di azione paragonabile a quella del cianuro: infatti, nei casi di avvelenamento acuto, la morte può sopravvenire nel giro di pochi minuti per paralisi dei muscoli respiratori. La dose fatale per l'uomo è intorno ai 60 mg; è da tenere presente a questo proposito che alcuni tipi di sigarette contengono da 1 a 1,5 mg di n.

I sintomi di questo tipo di avvelenamento si manifestano rapidamente e comprendono nausea, salivazione, dolore addominale, vomito, diarrea, sudore freddo, cefalea, vertigini, disturbi di udito e vista, confusione mentale e notevole debolezza. Al senso di prostrazione seguono caduta pressoria, difficoltà di respirazione, polso debole, rapido e irregolare, collasso, che si può accompagnare a convulsioni, e infine morte.

L'intossicazione cronica, dovuta al continuo ed eccessivo uso del tabacco, causa irritazione locale delle vie aeree, disturbi digestivi, vasocostrizione periferica con disturbi circolatori e aumento pressorio; più raramente è stata segnalata ambliopia. Ci sono anche casi di avvelenamento per assorbimento percutaneo dovuti, in genere, a mancanza di attenzione nel maneggiare la n., che è usata a volte in agricoltura come insetticida. V. anche: TABAGISMO.

Trattamento degli effetti tossici

Data la rapidità dell'insorgenza degli effetti tossici, è essenziale un altrettanto rapido intervento. Se l'avvelenamento è stato causato da ingestione di n. bisogna provocare il vomito, sempre che non ci siano convulsioni e la respirazione sia normale, oppure fare una lavanda gastrica con acqua o con una soluzione di permanganato di potassio (1/10.000), alla quale si può far seguire una sospensione di carbone attivato che va lasciata nello stomaco. Se la respirazione è difficoltosa, si può intervenire con respirazione artificiale e ossigeno. Se, invece, l'avvelenamento è avvenuto per contatto con la pelle, si devono togliere gli indumenti contaminati e lavare la pelle con acqua fredda e senza strofinare.

Bibliografia

Gilman A. G., Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1980, 6 ed., Macmillan, New York.

CARLO CARPI

NICOTINAMIDE: v. VITAMINE.

NICTALOPIA

[Ripreso in epoca rinascim. dal gr. dei medici gr. *nyktalōpiasis* modellato su *emeralopia* (v.) e con la stessa vicenda semantica]. - F. *nyctalopie*. - I. *day-blindness*. - T. *Tagblindheit*. - S. *nictalopia*.

Si definisce con questo termine — che si contrappone a quello di *emeralopia* (v.) — una visione più efficiente a luce notturna o crepuscolare. Assai rara come fatto congenito trasmesso come carattere recessivo, nel qual caso è tipicamente associata a cecità per i colori, ambliopia e disturbi psichici, la sua origine è del tutto sconosciuta, ma è stata tradizionalmente imputata a un'alterazione dei coni retinici.

Taluni (Bourdier) distinguono un'alterazione patologica della visione diurna definendola *emeranopia*, da una situazione fisiologica definibile come ipersensibilità retinica o *n.* propriamente detta.

L'emeranopia, come riduzione della capacità della percezione luminosa diurna, è spesso confusa con l'iperestesia retinica evidenziabile, specialmente a illuminazione violenta, nelle affezioni infiammatorie della cornea e della congiuntiva; oppure può essere conseguenza di opacità corneali, di lesioni del nervo ottico (scotoma centrale).

La n. può essere ottenuta sperimentalmente con taluni medicamenti quali la *stricnina*, gli *anticianosidi* di *Vaccinium myrtillus* e altre sostanze che avrebbero la capacità di migliorare l'irrorazione retinica.

FRANCO D'ERMO

NICTURIA

F. *pollachiurie nocturne*. - I. *nocturia*; *nycturia*. - T. *Nykturie*. - S. *nicturia*.

Per *nicturia* si intende l'emissione coatta di urina durante il riposo notturno, in un periodo nel quale, cioè, un individuo normale non avverte bisogno di mingere.

La sindrome è legata a un disturbo, sia della diuresi, sia della minzione.

L'*alterazione della diuresi* consiste nella modificazione del normale rapporto giornaliero dell'eliminazione urinaria, per il quale i 2/3 della quantità di urina delle 24 h vengono secreti di giorno e il resto di notte.

Il disturbo può essere considerato in *eccesso* oppure *relativo*. Nel primo caso si ha *poliuria* con n. Essa è legata più particolarmente a uno stato di insufficienza renale, specie nelle condizioni di poliuria isostenurica, quando, cioè, il rapporto suddetto viene a essere globalmente alterato nel senso che, all'aumento della diuresi, corrisponde un'intensa eliminazione notturna di urina. È a questa sindrome che si dà, da parte di AA. anglosassoni, il nome di *nocturia*. Il fenomeno, nelle nefropatie acute con insufficienza renale ma soprattutto nelle forme croniche ipertensive, va riferito in parte allo stato di insufficienza cardiaca, ma principalmente a una specie di compenso da parte del parenchima renale alterato, il quale sopperirebbe all'alterata eliminazione dell'acqua e delle scorie, accentuando il suo lavoro, anche nelle abituali condizioni di riposo dell'organo.

Digitized by Google

La *poliuria notturna* (alterazione *relativa* della diuresi) è legata invece più direttamente allo scompenso circolatorio dei cardiopazienti ed è caratterizzata da un notevole aumento notturno della diuresi, la quale, d'altro canto, durante il giorno è scarsissima. Ciò sarebbe dovuto al fatto che cuore e circolo si trovano, durante il riposo notturno, nelle migliori condizioni funzionali.

Da questa suddivisione della n. (intesa come disturbo della diuresi) scaturisce il dato che quella di origine renale è accompagnata da poliuria diurna, la quale, invece, manca in quella di origine cardiaca, come può facilmente notarsi con la raccolta frazionata delle urine.

La n., considerata invece sotto l'aspetto di un *disturbo della minzione*, va intesa come aspetto di una aumentata frequenza dell'urinare, la quale si estende anche alle ore notturne; è quindi nettamente legata alla pollachiuria. Infatti viene molto più comunemente detta *pollachiuria notturna*.

Essa può: *a*) essere limitata alle prime ore della notte, subito dopo il pasto, come nel caso dei dispeptici, dei glicosurici; *b*) iniziarsi ca. 1 o 2 h dopo la mezzanotte, come si verifica in genere nelle affezioni prostatiche; *c*) estendersi a tutto il periodo notturno come avviene nella pollachiuria delle gravi affezioni vescicali (cistiti, neoplasmi, etc.).

Nel primo caso è legata a fattori esclusivamente metabolici e funzionali, difficilmente definibili. Nel secondo, invece è da considerare, tra gli elementi clinici più probatori, la progressiva alterazione della soglia di eccitabilità del collo vescicale o la comparsa di una alterazione dinamica della minzione, come si verifica nei vari stadi dell'ipertrofia prostatica. A seconda poi della sua gravità (da 1 o 2 minzioni per notte fino a 8-10 e più) è elemento prognostico importante ai fini anche dell'indicazione operatoria.

La pollachiuria delle affezioni vescicali (3° caso) è diurna e notturna e in rapporto con una diminuita capacità dell'urocisti. Essa può verificarsi in via transitoria, per aumentata irritabilità del detrusore, specie quando l'alterazione infiammatoria, anche se limitata, invade gli strati più profondi della parete. Può aversi anche in via definitiva come negli esiti di sclerosi diffusa, fino ai gradi estremi di vescica grinza (ted. *Schrumpfblase*).

V. PROSTATA; RENE E BACINETTO; VESCICA URINARIA.

MARIO ARDUINI

NIEMANN-PICK, MALATTIA DI

Sin.: lipidosi sfingomielinica, sfingomielinosi.

La malattia venne descritta per la prima volta nel 1914 da Niemann, un pediatra tedesco, in una bambina di 18 mesi di origine ebraica. La bambina presentava un imponente epatosplenomegalia, adenomegalia, edema del viso e pigmentazione giallo-bruna.

Alle descrizioni cliniche successive fece seguito, da parte di Pick, una serie di osservazioni che permisero di differenziare, sulla base di accurati studi istologici, questa malattia da quella di Gaucher. La natura sfingomielinica delle sostanze accumulate fu dimostrata da Klenk (1935).

Il difetto dell'enzima sfingomielinasi venne dimostrato da Brady nel 1966.

Genetica

La malattia, ereditata in modo autosomico recessivo, è stata osservata in vari gruppi etnici; ma la forma A è più frequente tra gli ebrei Ashkenaziti, mentre la forma D è stata osservata soprattutto nella Nuova Scozia.

È possibile diagnosticare i portatori sani della malattia.

Definizione clinica

Il termine *malattia di Niemann-Pick* comprende almeno cinque diversi fenotipi (A, B, C, D, E) che hanno in comune l'accumulo soprattutto di sfingomielina (v. LIPIDOSI).

L'epatosplenomegalia (fig. 1) è presente in tutti i cinque tipi, mentre l'adenomegalia non è preminente e spesso di grado modesto. Nelle forme infantili l'epatosplenomegalia è notevole e presente già in epoca neonatale.

Talvolta si ha ittero intenso e prolungato.

Le conseguenze ematologiche della splenomegalia, il cosiddetto «ipersplenismo», sono presenti anche in questa malattia, ma sono meno intense che nella malattia di Gaucher.

L'infiltrazione miliariforme ai polmoni, rilevabile all'esame radiografico (fig. 2), è frequente soprattutto in quei casi nei quali l'organomegalia è cospicua. Il progressivo deterioramento mentale e motorio, associato talvolta a convulsioni, atassia e altri segni cerebellari, è presente nella forma A, e meno intensamente nella C e nella D. La macchia rosso-ciliegia è presente in ca. il 50% dei pazienti affetti dalla malattia a inizio precoce, o infantile, o tipo A.

Occasionalmente possono essere presenti sulla cute degli xantomi nodulari. Questi non sembrano essere secon-

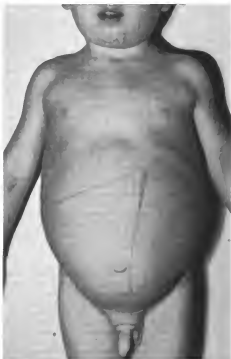



Fig. 1. Cospicua splenomegalia, più modesta epatomegalia in un caso di m. di N.-P.

Digitized by Google

Fig. 2. Radiografia del torace in un caso di m. di N.-P. Sono presenti numerosissimi piccoli noduli polmonari con aspetto che può ricordare la tubercolosi miliare.

dari all'iperlipemia, che si osserva raramente nei pazienti del tipo A e B.

Istopatologia

Vacuoli sono presenti abitualmente nei linfociti del sangue periferico. Nel midollo osseo, nel fegato, nella milza, nei linfonodi, nella midollare surrenale, negli alveoli polmonari e in altre sedi si trovano abitualmente grandi istiociti del diametro di 20-90 μm, con uno o più nuclei, citoplasma ripieno di numerose goccioline rifrangenti alla luce polarizzata; queste conferiscono alla cellula un caratteristico aspetto a «nido d'ape» (fig. 3). Nelle preparazioni a fresco o nelle colorazioni con ematossilina-eosina compare in queste cellule un'autofluorescenza nodulare, non diffusa come quella presente nelle cellule tipiche della malattia di Gaucher.

All'esame ultrastrutturale sono presenti, nel citoplasma di queste cellule, inclusioni lipidiche sia lamellari che dense e amorfe; tali inclusioni corrispondono a lisosomi secondari sovraccarichi di sfingomielina e colesterina.

Sintomatologia

I cinque tipi della malattia si distinguono per le seguenti caratteristiche cliniche e biochimiche.

Nel *tipo A* l'organomegalia è presente alla nascita o compare entro i primi 6 mesi di vita. Questi pazienti, emaciati, anemici, presentano addome voluminoso, epatosplenomegalia, infiltrazione polmonare con polipnea e dispnea, estremità gracili, progressiva e grave compromissione neurologica e psichica; in ca. il 50% dei pazienti è presente una macchia di colore rosso-ciliegia nella regione maculare del fondo oculare.

L'evoluzione è rapida e la morte avviene entro i 3-4 anni di vita. A volte la compromissione neurologica compare più tardi e i pazienti sopravvivono più a lungo.

Nel *tipo B*, o forma cronica, si ha una cospicua epatosplenomegalia ma non compaiono manifestazioni neurologiche e oculari.

Nei due tipi A e B si ha un grave difetto dell'attività della sfingomielinasi acida cui consegue accumulo di sfingomielina, soprattutto nelle cellule del sistema reticoloendoteliale (nel tipo A anche nel cervello). Non è noto il perché si accumulino altri lipidi, in particolare colesterolo. L'accumulo di lipofucsina, che si ha in alcuni casi di tipo B e che si presenta sotto forma di granuli azzurri o verde-azzurri, dando origine ai cosiddetti «istiociti blu-mare», non è specifico della malattia in quanto si può trovare in altre tesaurismosi.

La lipofucsina si formerebbe per una perossidazione degli acidi grassi insaturi dei fosfolipidi.

Il *tipo C* comprende casi con compromissione viscerale, deterioramento neurologico di lieve entità e lentamente progressivo. La maggior parte di questi pazienti muore tra i 5 e i 15 anni, comunque prima dei 20 anni.

Il *tipo D*, clinicamente e biochimicamente sovrapponibile al tipo C, è tipico di un gruppo etnico d'origine francese che vive nella Nuova Scozia.

Il *tipo E* riguarda adulti con modesta epatosplenomegalia e senza compromissione neurologica. Tale fenotipo non era in precedenza considerato tra i tipi della m. di N.-P.

Diagnosi

Anche nei tipi C, D ed E vi è accumulo di sfingomielina e di altri lipidi, ma è nettamente inferiore a quello dei tipi A e B. L'attività della sfingomielinasi totale è normale o lievemente diminuita, mentre può essere ridotta l'attività di uno o più isoenzimi. Nei tipi A, B e C la diagnosi di m. di N.-P. deve essere convalidata dalla dimostrazione del deficit dell'attività della sfingomielinasi nei

Fig. 3. Grandi cellule con aspetto a nido d'ape nel midollo osseo in un caso di m. di N.-P.

leucociti del sangue periferico, nei fibroblasti cutanei coltivati o nei tessuti. Nel tipo C il difetto enzimatico è parziale.

L'attività dell'enzima è ridotta di circa la metà rispetto ai valori normali nei portatori sani della malattia tipo A e B. L'enzima è dosabile con sfingomielina naturale marcata o con un substrato artificiale.

Nelle forme C, D ed E la diagnosi deve essere confortata dalla documentazione dell'accumulo di sfingomielina nei fibroblasti cutanei coltivati o nei tessuti.

Diagnosi prenatale

La malattia non è curabile ma prevenibile.

La diagnosi prenatale, effettuata tra la XV e la XVII settimana di gravidanza, permette di individuare nelle gravidanze a rischio, per le forme di tipo A e B, i feti affetti e quelli sani e di fornire ai genitori delle informazioni non solo del rischio (25% trattandosi di eredità autosomica recessiva) di avere un figlio geneticamente difettoso, ma soprattutto della garanzia di avere un figlio sano. V. anche: PRENATALE DIAGNOSI.

Bibliografia

Brady R. O., Kanfer J. N. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1966, **55**, 366.
Durand P. *et al.*, *Prospett. Pediatr.*, 1979, **9**, 389.
Klenk E., *Z. Physiol. Chem.*, 1935, **235**, 24.
Niemann A., *Jahrb. Kinderheilk.*, 1914, **79**, 1.
Pick L., *Med. Klin.*, 1927, **23**, 1483.

PAOLO DURAND

NIFEDIPINA E ALTRI CALCIOBLOCCANTI

Sin.: calcioantagonisti. - F. *nifédipine*; *calcium antagonistes*; *calcium bloquants*. - I. *nifedipine*; *calcium blockers*; *calcium antagonists*. - T. *Nifedipin*; *Calziumantagonisten*.

SOMMARIO

I farmaci calciobloccanti: meccanismo d'azione

Lo ione calcio esplica importanti azioni in numerosi processi biologici, essendo coinvolto nell'emocoagulazione, nelle reazioni enzimatiche, nel metabolismo osseo, nella genesi del potenziale di azione, nella regolazione della contrazione muscolare.

In particolare, il ruolo del Ca^{2+} risulta fondamentale in ambito cardiovascolare essendo tale elettrolita chiamato in causa:

a) nella genesi del potenziale di azione delle fibrocellule cardiache, automatiche e non;

b) nella regolazione dell'accoppiamento eccitazione/contrazione del miocardio comune;

c) nella modulazione del tono e della contrattilità delle fibrocellule muscolari lisce delle vene, delle arterie sistemiche, delle arterie coronarie.

In ambito cardiovascolare, quindi, la problematica del calcio e dei farmaci in grado di influenzarne i movimenti transmembrana si applica, in termini clinici, in vari campi, che contemplano, in particolare, il trattamento delle aritmie e dell'*angina pectoris*.

Sostanze in grado di agire sul flusso transmembrana di calcio in condizioni sperimentali sono da lungo tempo conosciute e tra di esse va ricordata in particolare la papaverina. Tuttavia una correlazione ottimale tra dati sperimentali ed efficacia clinica è stata documentata solo per farmaci di più recente introduzione quali il verapamil, la nifedipina [n.], il diltiazem. Questi farmaci saranno specificamente trattati in questo capitolo.

Riteniamo utile precisare un importantissimo concetto: questi farmaci hanno in comune la proprietà di influenzare i movimenti transmembrana del calcio, ma presentano, ciascuno, sul piano clinico, azioni differenziate sui vari processi biologici dipendenti dallo ione calcio.

Gli agenti *calciobloccanti* sono altresì definiti come *calcioantagonisti*. La prima dizione è più corretta poiché l'azione prevalente di essi è quella di bloccare il flusso calcico in siti specifici, come la membrana cellulare. Essi sono, in particolare, suddivisibili in due gruppi: il primo, composto da farmaci che prevengono l'attivazione dei canali lenti (n.); l'altro, formato da sostanze che alterano la cinetica, l'attivazione e il recupero dei canali lenti (verapamil).

Calciobloccanti e potenziale d'azione

Il potenziale d'azione delle fibrocellule del miocardio comune e del sistema His-Purkinje è fondamentalmente legato al movimento transmembrana di sodio, responsabile della fase iniziale o *fase zero* (definita altresì come *fase rapida*) del potenziale di azione. Nella fase cosiddetta di *plateau*, durante la quale il potenziale di membrana è prossimo allo zero, il movimento ionico attraverso la membrana è prevalentemente legato al calcio. I calciobloccanti non posseggono tuttavia, alle dosi terapeutiche, un effetto manifestantesi sul piano clinico sul suddetto potenziale di azione e quindi su eventuali aritmie a partenza dal miocardio comune. Il blocco parziale della pompa calcica è invece di importanza fondamentale nella regolazione dell'accoppiamento eccitazione/contrazione (v. sotto).

Sul tessuto cosiddetto specifico cardiaco il Ca^{2+} svolge un ruolo fondamentale nella genesi del potenziale d'azione. Ci riferiamo specificamente alle cellule del nodo senoatriale, da cui dipende la frequenza cardiaca, e della giunzione atrioventricolare, da cui dipende la conduzione degli stimoli dagli atri ai ventricoli.

Le suddette fibrocellule vengono definite *lente* o *calciodipendenti* poiché in esse anche la fase zero (ad ascesa lenta), oltre che quella del *plateau*, dipende da una corrente calcica. Ne deriva che l'automatismo e la conduttività di tali fibrocellule dipendono dal calcio e pertanto sono influenzabili dai farmaci calciobloccanti (effetto sul cronodromotropismo).

È importante segnalare come processi patologici quali l'ischemia possano alterare il meccanismo di trasporto transmembrana del sodio fino a bloccarlo, trasformando le fibrocellule del sistema His-Purkinje in fibre in cui anche la fase zero dipende dal Ca^{2+} (cosiddette *fibre lente patologiche*). Questo dato ha notevole importanza nell'interpretazione dei potenziali effetti antiaritmici di alcuni calciobloccanti.

A dosi equimolari e in condizioni sperimentali, la n. ha un effetto cronodromotropo negativo decisamente superiore a quello del verapamil e del diltiazem (tab. 1).

La cosa assume un aspetto molto diverso in campo clinico, poiché, alla dose comunemente usata e sufficiente per ottenere un effetto antianginoso, la n. possiede uno scarso o nullo effetto sull'automatismo e sulla conduzione. Ciò è da ascrivere alla notevole azione vasodilatatrice coronarica e sistemica della n., mentre sia il verapamil che il diltiazem posseggono più evidenti azioni sia sull'automatismo sinusale che, soprattutto, sulla conduzione atrioventricolare, sempre alle dosi comunemente usate in clinica. Questi dati danno ragione dell'iniziale impiego del verapamil esclusivamente in senso antiaritmico.

Accoppiamento eccitazione-contrazione

Durante il potenziale di azione delle fibrocellule del miocardio comune, come si è visto, nella fase di *plateau* si ha il passaggio di Ca^{2+} dall'esterno all'interno della cellula. La concentrazione degli ioni calcio aumenta fino a raggiungere un livello critico anche per diretta liberazione di Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico endocellulare. Gli ioni calcio si legano ai filamenti di actina e

Digitized by Google

TAB. I. EFFETTO RELATIVO DI VARI FARMACI CALCIOBLOCCANTI SULLA FUNZIONE CARDIOVASCOLARE. AZIONE COMPARATIVA DI DOSI EQUIMOLARI DI NIFEDIPINA, VERAPAMIL, DILTIAZEM, PEREXILINA SU TESSUTI ISOLATI

(da Ono e Hashimoto, 1979)

Effetto	Nifedipina	Verapamil	Diltiazem	Perexilina
Cronotropo negativo	1	1	1/3	1/30
Inotropo negativo	1	1/13	1/40	1/100
Dromotropo negativo	1	1/2	1/2	1/100
Vasodilatatore	1	1/12	1/26	1/36

miosina e fanno, per così dire, da mediatori all'unione dei due filamenti. Lo scorrimento dell'actina sopra la miosina, realizzato con l'energia derivante dalla scissione dell'ATP, determina, in ultima analisi, la contrazione muscolare.

Il rilasciamento del miocardio si verifica quando la concentrazione del calcio endocellulare si riduce in conseguenza del ritorno del Ca^{2+} in ambiente extracellulare e della ricaptazione a livello sarcoplasmatico. È importante precisare che la concentrazione endocellulare di Ca^{2+} dipende da tre fattori distinti e al tempo stesso funzionalmente dipendenti: corrente lenta del potenziale di azione; liberazione dai depositi endocellulari; entità dello scambio degli ioni sodio e calcio.

L'effetto dei calcioblocanti consiste nel far entrare una minor quantità di calcio attraverso la membrana con conseguente riduzione dell'entità della scissione idrolitica dell'ATP a opera della ATPasi calciodipendente. A ciò consegue una relativa depressione dello stato contrattile del muscolo cardiaco.

Su un piano strettamente emodinamico, l'effetto globale sulla *performance* cardiaca dei calciobloccanti risulta dalla combinazione dei suddetti effetti inotroponegativi diretti con quelli già riferiti sul cronodromotropismo e quelli, analizzati successivamente, sul tono vasale.

L'effetto inotropo diretto, isolatamente considerato, è, a parità di dosi, massimo per la n. e minimo per il diltiazem e la perexilina (tab. I).

Fibrocellule muscolari lisce vascolari

Anche nelle fibrocellule muscolari lisce vascolari lo ione calcio gioca un ruolo fondamentale nell'accoppiamento eccitazione/contrazione e, come nelle fibrocellule muscolari cardiache, la contrazione delle pareti vascolari è condizionata dal passaggio transmembrana di ioni calcio (oltre ad essere influenzata da stimoli neurovegetativi).

I calciobloccanti riducono il tono muscolare e inibiscono la contrazione spastica a livello delle arterie coronarie, cerebrali, mesenteriche e renali. Questo effetto, massimo per la n., sul piano clinico differenzia in maniera evidente i farmaci appartenenti a questo gruppo. Mentre, infatti, il verapamil e il diltiazem presentano un effetto bilanciato sulla muscolatura cardiaca e quella vascolare, nonché sulle cellule del tessuto specifico, l'effetto vasodilatatore della n. si verifica in clinica, nonché sperimentalmente, a dosi relativamente basse e tali da non aver effetti importanti sul cronodromotropismo e sull'inotropismo.

L'effetto vasodilatatore dei farmaci calciobloccanti trova una utile applicazione clinica nel trattamento dell'*angina pectoris*, soprattutto in quella vasospastica e, secondo recenti ricerche, ancora da confermare, nella terapia dell'ipertensione arteriosa sistemica.

Nifedipina

La n. (N.R.: Adalat) è un preparato di sintesi originale Bayer il cui principio attivo è un derivato dell'1-4-diidropiridina e la cui formula è riportata nella fig. 1. La n. si presenta sotto forma di cristalli gialli, insapori, sensibili alla luce, solubili in acetone, insolubili in acqua. Il farmaco è disponibile in commercio in capsule da 10 mg per uso orale o sublinguale.

Alle dosi abitualmente impiegate in clinica e sufficienti per ottenere un effetto vasodilatatore (10-20 mg), la n. non modifica l'*input* calcico delle fibrocellule specifiche cardiache. Ne deriva un effetto trascurabile sulla frequenza di scarica del nodo del seno e sulla conduzione degli stimoli attraverso il nodo atrioventricolare, tanto che il farmaco può essere usato con relativa tranquillità in pazienti con bradicardia sinusale o con prolungamento dell'intervallo PR. La n. non influenza, inoltre, i vari parametri dell'ECG (PR, QRS, QT). Gli effetti sui suddetti parametri, rilevati in condizioni sperimentali, sono stati ottenuti con dosi di gran lunga superiori a quelle usate in clinica, o per infusione diretta intracoronarica del farmaco.

L'effetto sulla pompa calcica della muscolatura vascolare si esplica, in via sperimentale e clinica, in termini di aumento del flusso coronarico e di vasodilatazione periferica. Come risulta dalla fig. 2, la n., a dosi equimolari, possiede un effetto coronarodilatatore di gran lunga superiore a quello degli altri calciobloccanti. Oltre all'aumento del flusso coronarico, la n. determina altresì una riduzione del consumo di O_2 miocardico in conseguenza dell'azione specifica sull'inotropismo cardiaco e dell'effetto vasodilatatore periferico. Questi dati fanno della n. un farmaco di ampio impiego clinico nel trattamento dell'*angina pectoris*, soprattutto di tipo vasospastico.

È tuttavia possibile che, in casi particolari, la caduta delle resistenze periferiche sistemiche indotte dalla vaso-

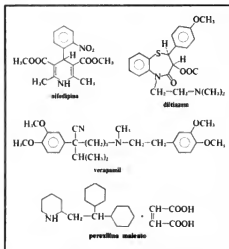



Fig. 1. Formula di struttura di vari farmaci calciobloccanti.

Digitized by Google

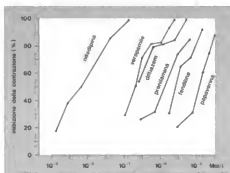



Fig. 2. Inibizione dello spasmo coronarico, indotto in via sperimentale dal potassio, a opera di vari calciobloccanti. La figura mostra l'entità della riduzione della tensione (ordinata) della muscolatura coronarica per concentrazioni crescenti di farmaco (ascissa). Tale effetto è massimo per la n. e minimo per la papaverina. (*Da Fleckenstein, modificata e ridisegnata*).

dilatazione arteriolare produca un aumento riflesso della frequenza cardiaca, e quindi, teoricamente, un incremento del consumo di O_2 miocardico. Un siffatto meccanismo risulta alla base del paradossale scatenamento di crisi di *angor* dopo assunzione di n.

Del tutto recentemente, l'impiego del farmaco è stato suggerito nel trattamento dell'insufficienza cardiaca, utilizzando il suddetto effetto vasodilatatore periferico, che, in termini emodinamici, realizza una riduzione del postcarico, facilitando quindi l'eiezione sistolica ventricolare sinistra. Positive dimostrazioni in tal senso sono state riferite in letteratura solo al riguardo di studi in pazienti in scompenso acuto, che, peraltro, meritano ulteriori verifiche.

La n. viene ottimamente assorbita (ca. il 90%) quando è somministrata *per os* o per via sublinguale. L'assorbimento è rapido, con comparsa degli effetti dopo 3-5 min per via sublinguale e dopo 20-30 min *per os*. La durata dell'azione di una singola dose è dell'ordine di 2-4 h. Il farmaco viene totalmente metabolizzato nell'organismo e non è quindi eliminato in forma attiva attraverso gli emuntori. L'impiego sublinguale va limitato alle emergenze, rappresentate da crisi ipertensive o da *angor*.

Il dosaggio consigliato *per os* varia da 40 a 120 mg/*die* con dosi frazionate ogni 6 h o, nei casi di *angor* ribelle, anche ogni 4 h.

Le indicazioni terapeutiche principali della n. sono date dall'*angina pectoris*, sia da sforzo che spontanea. Nell'angina da sforzo probabilmente il farmaco presenta una minore efficacia di altri presidi, quali i betabloccanti o i calcioantagonisti tipo verapamil o diltiazem.

In uno studio controllato è stata dimostrata una differenza altamente significativa tra n. e *placebo* nel trattamento di pazienti con angina instabile. Risultati particolarmente positivi sono stati ottenuti nel trattamento dell'angina di tipo Prinzmetal.

Recenti esperienze indicano la n. come farmaco efficace nel trattamento dell'ipertensione arteriosa sistemica: per via sublinguale il farmaco è stato altresì usato nel trattamento delle crisi ipertensive associate a insufficienza ventricolare sinistra. Anche questi dati meritano ulteriori conferme.

La n. può essere associata senza timori di effetti collaterali con vari farmaci cardioattivi e in particolare con betabloccanti, nitroderivati, digitale. La razionalità dell'impiego con nitroderivati è data dal diverso meccanismo d'azione dei due farmaci: i primi posseggono un effetto prevalente di riduzione del tono venulare, e quindi diminuiscono il precarico; tale azione può risultare utile in pazienti con alte pressioni di riempimento ventricolare, se combinata all'azione di riduzione del postcarico indotto dalla n.

Altrettanto razionale è l'associazione con i betabloccanti per l'effetto di blocco che questi farmaci hanno sull'eventuale tachicardia riflessa indotta da n.: quest'ultimo farmaco, inoltre, controbilancia i possibili effetti vasospastici, a livello coronarico e periferico, indotti dai betabloccanti.

Gli effetti indesiderati conseguenti all'assunzione del farmaco consistono principalmente nella comparsa di cefalea, *rashes* cutanei, vertigini, turbe gastrointestinali: a livello ambulatoriale la loro incidenza è dell'ordine del 10%, soprattutto nei primi giorni di terapia: in alcuni casi sono tali da sospendere il trattamento.

Sono stati altresì riferiti occasionalmente edemi agli arti inferiori, di incerta patogenesi, verosimilmente conseguenti all'azione vasodilatatrice periferica e comunque non ascrivibili a insufficienza cardiaca. Nonostante questi limiti, la n. può essere in complesso considerata farmaco con ottimo indice terapeutico.

Diltiazem

Il diltiazem è un derivato delle benzotiazepine in grado di bloccare l'ingresso intracellulare di calcio (la sua formula chimica è riportata nella fig. 1). Sul piano strettamente elettrofisiologico è importante segnalare che il farmaco, a concentrazioni peraltro superiori a quelle necessarie per bloccare la corrente lenta, è in grado di influenzare altresì la corrente rapida sodiodipendente. Questa proprietà, non dimostrata per la n., è altresì posseduta dal verapamil. Il diltiazem, come il verapamil, riduce quindi la velocità di ascesa del potenziale di azione (fase zero) delle fibrocellule del miocardio comune.

Il diltiazem possiede effetti per così dire bilanciati sul tessuto specifico di conduzione e sul tono vascolare, analogamente a quanto avviene con il verapamil e diversamente dalla n.

La frequenza sinusale si riduce dopo somministrazione del farmaco, mentre l'intervallo A-H aumenta significativamente per il prolungamento della conduzione intranodale. L'effetto inotroponegativo diretto del farmaco, di entità peraltro moderata, non è del tutto controbilanciato dalla riduzione del postcarico per vasodilatazione periferica, per cui il risultato emodinamico complessivo può esplicarsi in termini di ridotto consumo di O_2 miocardico per diminuzione della frequenza cardiaca e dello stato contrattile.

A livello coronarico, l'effetto di vasodilatazione del diltiazem è ampiamente dimostrato da studi sperimentali: in particolare, il farmaco è in grado di bloccare lo spasmo coronarico indotto dal liquido di perfusione con alto contenuto in potassio.

Il diltiazem sembrerebbe altresì possedere effetti di riduzione dell'aggregazione piastrinica; effetti, peraltro, che sono ancora da valutare sul piano clinico.

Il diltiazem è rapidamente assorbito *per os* con presenza nel plasma già dopo 15 min dall'ingestione. Il picco di concentrazione massima si ha in un tempo relativamente breve, e cioè dopo 30-60 min. L'emivita del farmaco è dell'ordine di 4-8 h. Esso si lega per l'80% ca.

Digitized by Google

alle proteine plasmatiche ed è metabolizzato in buona parte (ca. il 60%) dal fegato, mentre la restante quota è eliminata per via urinaria.

Le dosi consigliate *per os* sono dell'ordine di 30-60 mg ogni 6 h. Studi recenti segnalano una buona efficacia del farmaco, nei confronti del *placebo*, in pazienti con angina da sforzo. Tale effetto si verifica senza che i parametri della contrattilità cardiaca siano significativamente alterati: in particolare, l'assunzione del farmaco non determina modificazioni della frazione di eiezione ventricolare sinistra valutata con metodo radioisotopico.

Il diltiazem si è rivelato altrettanto efficace alle dosi precedentemente suggerite nel trattamento dell'angina instabile. Si tratta di un farmaco ancora in fase di valutazione, con buone prospettive di impiego clinico, benché sul piano teorico se ne debbano segnalare molte affinità con il verapamil. In tal senso le controindicazioni all'impiego clinico di questo farmaco sono sovrapponibili a quelle che verranno esposte a proposito del verapamil stesso.

Verapamil

Il verapamil (N.R.: Isoptin), la cui formula di struttura è riportata nella fig. 1, è un farmaco calciobloccante, disponibile da più di un decennio, che ha trovato una precisa collocazione solo in questi ultimi anni quando ne è stata documentata una efficacia antianginosa oltre che antiaritmica.

Il farmaco, quando somministrato per via e.v., ha effetti incostanti sull'attività sinusale; al contrario, per assunzione cronica, l'effetto bradicardizzante può essere particolarmente evidente, senza peraltro raggiungere i livelli ottenibili con i betabloccanti. Il verapamil aumenta il periodo refrattario effettivo e funzionale del nodo atrioventricolare in modo significativo: quindi la conduzione giunzionale è ridotta in seguito all'assunzione del farmaco. Quest'azione trova un'ampia applicazione clinica nel trattamento di molte aritmie sopraventricolari che coinvolgono nel loro meccanismo il nodo atrioventricolare.

Il verapamil non possiede, invece, effetti evidenti sulle vie accessorie tipo Kent in pazienti con sindrome di Wolff-Parkinson-White. Il largo uso che viene fatto di questo farmaco in questa sindrome è dovuto alla sua azione sul nodo atrioventricolare che permette di trattare larga parte delle aritmie che coinvolgono questa struttura. Gli effetti del verapamil sulla conduzione sotto-hisiana e intraventricolare sono trascurabili. Al riguardo dell'eccitabilità atriale e ventricolare viene segnalato in letteratura un minimo effetto antiaritmico tipo chinidina che potrebbe essere in rapporto al parziale blocco della pompa sodica indotto dal farmaco.

Il verapamil possiede un evidente effetto di vasodilatazione coronarica periferica che giustifica l'efficacia di esso nel trattamento dell'*angina pectoris*. L'azione cardiodepressiva può essere importante soprattutto per somministrazione e.v. Tale effetto è potenziato da concomitante presenza di antiaritmici in circolo o di betabloccanti.

Quando il farmaco viene somministrato per via e.v. l'effetto massimo si manifesta 2-5 min dopo la somministrazione e persiste per 1-2 h: la dose consigliata è di 5-10 mg e.v. in episodi acuti, seguita da una eventuale dose di mantenimento per perfusione continua (50-100 mg/24 h). *Per os* il farmaco è rapidamente assorbito con comparsa degli effetti dopo 30-60 min e persistenza per 4-6 h. Le dosi consigliate sono dell'ordine di 1 compressa di 80 mg almeno 4 volte al dì. Nell'angina instabile, comunque, sono consigliabili dosaggi maggiori o la somministrazione

TAB. II. INDICAZIONI ALL'IMPIEGO PREFERENZIALE DI VERAPAMIL E NIFEDIPINA IN VARIE CONDIZIONI CLINICHE

Condizione clinica	Verapamil	Nifedipina
Aritmie	+++	–
Angina da sforzo	+++	+
Angina spontanea	+++	+++
Angina vasospastica	+++	+++
Insufficienza cardiaca	–	+
Ipertensione sistemica	+	+

+ Indicazione
– Non indicazione

per infusione e.v. lenta. È stato recentemente introdotto un preparato ritardo, dosato a 120 mg per compressa, che risulta particolarmente efficace.

Le indicazioni terapeutiche del verapamil sono relative ad alcune aritmie, all'*angina pectoris*, all'ipertensione arteriosa. In campo aritmologico è il farmaco di prima scelta nel trattamento della tachicardia parossistica sopraventricolare da reciprocanza nodale sia di tipo comune che in corso di sindrome di Wolff-Parkinson-White. In genere un bolo di 5-10 mg e.v. è sufficiente per risolvere brillantemente l'accesso aritmico. Il farmaco può essere altresì impiegato, per via e.v. o *per os*, quando sia necessario ridurre la frequenza di risposta ventricolare in corso di *flutter* o fibrillazione atriale. In via cronica, sempre in campo aritmologico, il verapamil trova impiego nella prevenzione delle recidive di tachicardie reciprocanti che coinvolgono il nodo atrioventricolare.

Vari lavori della letteratura documentano la sua indubbia efficacia nel trattamento dell'angina, sia stabile che instabile. Nell'angina instabile sono stati eseguiti studi comparativi dell'efficacia del verapamil nei confronti del *placebo* o di betabloccanti con rilievo di maggior efficacia del verapamil.

Sulla base dei più recenti dati della letteratura, il verapamil, come pure la n., rappresentano i farmaci di prima scelta nel trattamento dell'angina a riposo, sia essa vasospastica o no. Le indicazioni preferenziali all'impiego dell'uno o dell'altro calcioantagonista sono riportate nella tab. II, che si basa, più che su dati clinici comparativi risultanti in letteratura, sui dati sperimentali riguardanti i due farmaci.

Tra gli effetti indesiderati, è da segnalare la bradicardia sinusale marcata, talora associata a dissociazione atrioventricolare. Gli effetti sulla conduzione, e in particolare sull'intervallo PR, possono portare alla comparsa di un blocco atrioventricolare di 1° grado, che, peraltro, non rappresenta di per sé una indicazione formale alla sospensione del trattamento. Onde evitare la comparsa di effetti indesiderati, e in particolare di segni di insufficienza cardiaca, è importante tener conto dell'interferenza, già segnalata, tra verapamil e betabloccanti e antiaritmici del gruppo I.

Nel complesso, tuttavia, purché vengano rispettate le precauzioni derivanti dagli effetti emodinamici ed elettrofisiologici del farmaco, la sua maneggevolezza clinica può essere considerata più che soddisfacente.

Altri calciobloccanti

Sono disponibili in commercio altri farmaci quali la perexilina (N.R.: Pexid), la prenilamina (N.R.: Segontin), la

Digitized by Google

fendilina (N.R.: Cordan, Sensit-F), a cui sono state attribuite, tra l'altro, proprietà calcioantagoniste.

I dati clinici relativi sono tuttavia insufficienti e, comunque, la comparsa di effetti collaterali, dimostrata per alcuni di essi, e in particolare per la perexilina e per la prenilamina, fa sì che a parità di effetto debbano essere preferiti farmaci quali la n., il verapamil e il diltiazem.

Bibliografia

Antman E. M., Stone P. H. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1980, **93**, 875.
Cantelli I., Pavesi P. C. *et al.*, *Int. J. Cardiol.*, 1981, **1**, 151.
Capucci A., Bracchetti D. *et al.*, *Proc. Calcium Antagonism in Cardiovascular Therapy Experience with Verapamil*, 1980, ed. CEPI, Roma.
Fleckenstein A., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1977, **17**, 149.
Guazzi M., Olivari M. T. *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1977, **22**, 528.
Low D. I., Takeda P. *et al.*, *Am. Heart J.*, 1981, **101**, 713.
Maseri A., *Medicina Riv. EMI*, 1981, **1**, 5 (*bibl.*).
Ono H., Hashimoto K., in Winbury M. M., Abikov eds., *Ischemic Myocardium and Antianginal Drugs*, 1979, Raven, New York, p. 77.
Opie L. H., *Lancet*, 1980, **1**, 806.
Parodi O., Maseri A., Simonetti I., *Br. Heart J.*, 1979, **41**, 167.
Pepine C. J., Feldman R. L. *et al.*, *Am. Heart J.*, 1981, **101**, 719.
Polese A., Fiorentini C. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1979, **66**, 825.
Previtali M., Salerno I. A. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1980, **45**, 825.
Stone P. H., Antman E. M. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1980, **93**, 886.
Zelis R., Flaim S. F., *Ann. Intern. Med.*, 1981, **94**, 124.

DANIELE BRACCHETTI

NIFLUMICO ACIDO: v. MEFENAMICO ACIDO E ANALOGHI (IX, 692).

NIFURATEL

Il nifuratel (N.R.: Macmiror) è un farmaco antiprotozoario e antifungino, dalla formula bruta $C_{10}H_{11}N_3O_5S$; il p.m. è 285,3. Si presenta come polvere cristallina gialla con caratteristico odore solforico; è insolubile in acqua, solubile in dimetilformamide.

Preso per bocca è assorbito nel tratto gastrointestinale. Un suo metabolita attivo contro i batteri, ma non contro i *Trichomonas*, è escreto nelle urine. Non dà fenomeni tossici di rilievo; ogni tanto sono segnalati fastidi gastrointestinali. Nausea e rossori cutanei sono stati osservati se il farmaco viene preso contemporaneamente a larghe quantità di alcol.

Il n. ha azione antibatterica e antiprotozoaria ed è efficace contro vari funghi, inclusa *Candida albicans*. Viene usato nella candidiasi genitourinaria e nelle infezioni del tratto genitourinario dell'uomo e della donna sostenute da *Trichomonas vaginalis* (v. TRICOMONIASI).

La dose è di una compressa di 200 mg tre volte al dì per 7 giorni; in più la donna deve applicare una tavoletta vaginale ogni notte per la durata del ciclo di terapia.

PIETRO SERRA

NIMORAZOLO

F. *nimorazole.* - I. *nimorazole.* - T. *Nimorazol.* - S. *nimorazol.*

Il nimorazolo (N.R.: Naxogin; Sirledi) è un farmaco antiprotozoario dalla formula bruta $C_9H_{14}N_4O_3$, con p.m. 226,2. Si presenta come una polvere biancastra cristallina, insolubile in acqua.

Il n. viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale, ma alte concentrazioni ematiche si ottengono anche in seguito ad assorbimento attraverso la vagina. Viene lentamente escreto nelle urine. È controindicato nei pazienti con malattie neurologiche e nelle donne in gravidanza. Si può verificare nausea se viene preso contemporaneamente ad alcol.

È efficace contro vari protozoi: *Trichomonas vaginalis* (v. TRICOMONIASI), *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* e le specie del genere *Leishmania*.

Il dosaggio abituale è una compressa da 250 mg, 2 volte al dì, dopo i pasti, per 6-7 giorni; può essere somministrato anche sotto forma di tavolette vaginali.

PIETRO SERRA

NINFOMANIA

F. *nymphomanie.* - I. *nymphomania.* - T. *Nymphomanie.* - S. *ninfomanía.*

S'intende per ninfomania l'esagerazione in senso abnorme dell'istinto erotico nel sesso femminile mentre, per il sesso maschile, allo stesso fenomeno viene assegnato il nome di satiriasi, anch'esso di derivazione mitologica (rispettivamente dalle Ninfe e dai Satiri).

La n. può costituire un disturbo stabile della personalità ed è spesso associata all'incapacità di raggiungere l'orgasmo. Essa può inoltre presentarsi nelle fasi maniacali della psicosi maniacodepressiva, nella schizofrenia, e inoltre come conseguenza dell'assunzione di alcune droghe.

V. anche: SESSUALI PSICOPATIE.

RED.

NIOBIO: v. ELEMENTI CHIMICI (V, 871).

NISTAGMO

F. *nystagmus.* - I. *nystagmus.* - T. *Nystagmus.* - S. *nistagmo.*

SOMMARIO

Definizione

Si intende per *nistagmo* un'attività oscillatoria bifasica oculare involontaria con fasi o scosse della stessa ampiezza, aventi velocità uguali (n. pendolare) o diverse (n. fasico, o a scosse), frequenza, ritmo e direzione relativamente regolari e costanti.

Il termine, convenzionalmente riferito nella letteratura fisiologica e medica ad attività oscillatorie oculari, viene occasionalmente e raramente usato per indicare attività oscillatorie in altri distretti (n. palatale, palpebrale, etc.).

Caratteri generali dei nistagmi e semeiologia generale

Il n. pendolare, come sopra descritto, è sinusoidale; il n. fasico ha, all'inverso, una fase lenta, che si diversifica a seconda della natura del n., e una fase rapida, verosimilmente comune a tutti i n., costituita da un movimento rapido «saltante». Questo scaturisce da uno stato eccitatorio genericamente definito «centrale» in quanto prodotto, con modalità a tutt'oggi non chiarite, nell'ambito delle vie oculomotorie centrali.

In ogni n. si identificano: la direzione, l'ampiezza e la

Digitized by Google

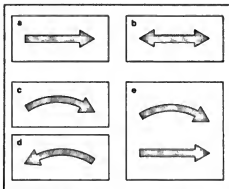



Fig. 1. Annotazione convenzionale dei caratteri del n.: *a*) n. fasico orizzontale con scosse rapide verso destra; *b*) n. pendolare; *c*) n. giratorio orario; *d*) n. giratorio antiorario; *e*) n. orizzontale giratorio.

frequenza delle scosse. È stato arbitrariamente stabilito che la direzione del n. fasico è quella della scossa rapida: questa può essere orizzontale, verticale, obliqua, giratoria o mista, e battere, rispettivamente, verso destra, verso sinistra, verso l'alto, verso il basso, in direzioni intermedie, in senso orario o antiorario.

Si definisce intensità del n. il prodotto dell'ampiezza per la frequenza delle oscillazioni. È questa una misura di scarso interesse pratico in quanto il dato è di per se stesso privo di specificità sulla natura delle scosse; le registrazioni oculografiche possono permettere lo studio isolato delle singole fasi e di conseguenza possono fornire dati su cui costruire le traiettorie sia delle componenti rapide che di quelle lente. Determinazioni di questo genere potranno in un prossimo futuro, con la diffusione e il perfezionamento delle tecniche oculografiche, divenire di uso corrente e verosimilmente fornire elementi più specificamente indicativi della natura delle oscillazioni registrate. Per le tecniche oculografiche si rimanda alla voce OCULOMOZIONE.

Attualmente i n. sono, nella gran parte dei casi, studiati sulla base dei dati ispettivi; pertanto le diverse modalità di trascrizioni diagrammatiche in uso corrente contemplano generalmente l'indicazione della direzione, della ampiezza e della frequenza delle scosse valutate sommariamente *de visu*.

La direzione del n., che convenzionalmente corrisponde alla direzione della scossa rapida, può variare con il variare della direzione degli occhi; vanno quindi annotati i caratteri del n. in ogni campo di sguardo.

Secondo una classificazione convenzionale, il n. si definisce: di 1° grado, quando è presente solo nello sguardo in direzione della fase rapida; di 2° grado, quando è presente sia nello sguardo in posizione primaria (cioè a sguardo diretto in avanti) che in direzione della fase rapida; di 3° grado, quando è presente sia nello sguardo in direzione della fase lenta che in posizione primaria e in direzione della fase rapida. Questa graduazione è in rapporto alla legge di Alexander, per la quale le scosse nistagmiche tendono a essere tanto più manifeste quanto più gli occhi sono rivolti in direzione della scossa rapida.

La differenziazione in gradi di cui sopra, generalmente usata per le scosse nistagmiche orizzontali, è applicabile anche per il n. verticale; anche in quest'ultimo, infatti, è rilevante tener conto del campo di sguardo in cui si manifestano le scosse, oltre che della loro direzione verso l'alto o verso il basso.

In presenza di un n. giratorio la direzione degli spostamenti torsionali del globo viene indicata come oraria e antioraria.

Il n. può essere «misto» e pertanto contenere insieme componenti plurime (ad es., il cosiddetto n. orizzontale giratorio). Possono essere misti sia i n. fasici che quelli pendolari.

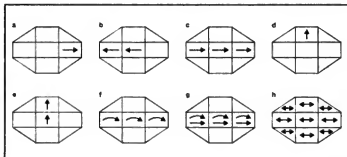
Per quanto riguarda questi ultimi si osserva che solo raramente le oscillazioni sono esclusivamente pendolari ed è pertanto opportuno rilevare anche il comportamento delle scosse nei diversi campi di sguardo.

Per annotare i caratteri più significativi delle scosse nistagmiche si usa correntemente indicare il n. fasico con un segno di freccia avente la direzione delle scosse rapide, il n. pendolare con segni di freccia diretti verso entrambi i lati, il n. giratorio con un arco di cerchio avente ad una estremità un segno di freccia corrispondente alla direzione, oraria o antioraria, delle scosse (fig. 1).

Il comportamento delle scosse in rapporto ai campi di sguardo può essere rapidamente indicato usando i diagrammi della fig. 2 in cui vengono riportati alcuni casi convenzionali di n.

La gran parte dei n. sono «coniugati», cioè interessano in egual misura e direzione i due globi oculari; pertanto un solo diagramma può dare in questo caso informazioni sul comportamento delle scosse in entrambi gli occhi. È necessario usare un diagramma distinto per ciascun occhio nei casi particolari di n. monoculare o asimmetrico (ad es., nel n. dell'occhio abdotto dell'oftalmoplegia in-

Fig. 2. *a*) N. orizzontale fasico di 1° grado destro; *b*) n. orizzontale fasico di 2° grado sinistro; *c*) n. orizzontale fasico di 3° grado destro; *d*) n. verticale fasico di 1° grado verso l'alto; *e*) n. verticale fasico di 2° grado verso l'alto; *f*) n. giratorio orario sul piano orizzontale; *g*) n. orizzontale giratorio di 3° grado destro; *h*) n. pendolare ubiquitario.

Digitized by Google

ternucleare dell'adduzione) o avente nei due occhi direzioni opposte (ad es., nel cosiddetto n. di convergenza).

Il n. può essere *spontaneo* o *provocato* da sollecitazioni di ordine diverso. Si definisce «rivelato» ogni n. che compaia a seguito di una manovra puramente clinica (occlusione di un occhio, posizionamento del capo, etc.). Le modalità di evocazione di un n., e comunque la sua variabilità in rapporto alle diverse stimolazioni, rappresentano aspetti molto distintivi della natura delle scosse, utilizzabili per differenziare un n. fisiologico da uno patologico e per individuare il livello lesionale responsabile.

Le scosse nistagmiche non vengono avvertite dal soggetto, che generalmente non lamenta disturbi di sorta in conseguenza di esse.

Possono però associarsi al n.: oscillopsia (illusione che gli oggetti osservati siano animati da un moto oscillatorio), tremore del capo, torcicollo, fotofobia. L'oscillopsia si accompagna solo ai n. pendolari molto rapidi (quali quelli delle neuriti ottiche); il tremore del capo e il torcicollo sono appannaggio, generalmente, dei n. congeniti; l'ambliopia dei n. correlati all'albinismo e all'acromatopsia.

Nistagmi fisiologici e loro modificazioni nella patologia

Si distinguono tre fondamentali forme di n. fisiologico:

a) il n. pendolare fisiologico, o micronistagmo, o tremore oculare fisiologico, della fissazione attenta;

b) il n. da stimolazione vestibolare;

c) il n. optocinetico.

Nistagmo pendolare fisiologico della fissazione attenta

Durante l'analisi fine di un bersaglio, o fissazione attenta, che si effettua in collaborazione con la convergenza, gli occhi appaiono animati da un'attività motoria costituita da minute oscillazioni, i cosiddetti *movimenti oculari in miniatura*. Questi sono costituiti, a loro volta, da piccoli movimenti saltanti, le cosiddette *microsaccades*, da piccole deviazioni lente, i cosiddetti *microdrifts*, da piccole oscillazioni pendolari a va e vieni, dell'ordine di 1-2 min di arco e di 50-100 Hz, denominate *tremore oculare* o *n. fisiologico*.

Non è ben chiara la funzione di queste minute oscillazioni nistagmiche e non sembra resistere ulteriormente la vecchia ipotesi che attribuiva loro lo scopo di alternare i recettori retinici durante la fissazione così da evitare fenomeni di adattamento; infatti gli spostamenti oculari dovuti al n. pendolare fisiologico appaiono troppo piccoli per consentire un efficace avvicendamento dei recettori coinvolti nella fissazione (v. OCULOMOZIONE). Queste minute oscillazioni possono essere visualizzate solo mediante registrazioni strumentali; alcuni soggetti hanno possibilità di manifestare, generalmente per brevi periodi di tempo, un n. pendolare volontario ben visibile ad occhio nudo, espressione, secondo alcuni, della capacità particolare di accentuare il n. pendolare fisiologico.

La presenza di un n. volontario è priva di qualsiasi significativa correlazione fisiopatologica e la si cita per opportuna informazione.

Nistagmo fisiologico da stimolazione vestibolare

La rotazione del capo in una direzione provoca un movimento oculare lento di compensazione, e cioè una deviazione oculare in direzione opposta, cui si attribuisce lo scopo di mantenere stabile l'asse visivo. Quando i movimenti di compensazione superano determinati livelli critici di velocità e di ampiezza si presenta un movimento oculare rapido in direzione contraria, cioè diretto verso il centro dello sguardo, e si ha pertanto complessivamente una oscillazione bifasica costituita da: una fase lenta diretta verso la periferia, corrispondente al movimento di compensazione; una fase rapida diretta verso il centro, espressione di uno stato di eccitamento dei neuroni responsabili dell'attività oculomotoria rapida, o saltante, o balistica (v. OCULOMOZIONE).

Quando lo stimolo che provoca il movimento di compensazione è persistente, come accade ponendo il soggetto su di una sedia rotatoria (sedia di Barany), l'attività oculomotoria bifasica sopra descritta diviene ripetitiva e si ha pertanto un n. fasico.

Mentre in alcuni animali (i pesci, il coniglio) la rotazione del capo determina, anche in assenza dei labirinti, evidenti movimenti di compensazione (per l'attivazione di terminazioni sensitive muscolari e articolari del collo), nell'uomo i riflessi tonici del collo appaiono del tutto trascurabili; pertanto, il n. fasico sopra descritto deriva fondamentalmente dall'eccitamento dei canali semicircolari ed è correntemente definito *n. vestibolare*, anche in ragione della possibilità di evocarlo mediante stimolazioni esclusivamente vestibolari (termiche, elettriche, etc.).

La componente lenta del n. vestibolare è sempre diretta nel senso del flusso dell'endolinfa nei canali semicircolari, sia se provocato da accelerazioni-decelerazioni angolari sulla sedia rotatoria, sia se provocato da stimoli (termici, elettrici, etc.) portati su un condotto uditivo. Le deviazioni oculari lente sono dirette in senso opposto alle accelerazioni della sedia e a quelle del labirinto irrigato con acqua calda: pertanto, il n. vestibolare orizzontale provocato ha la scossa rapida diretta nel senso dell'accelerazione (o del labirinto stimolato con irrigazione calda). Le decelerazioni e gli stimoli freddi provocano sul moto dell'endolinfa, e conseguentemente sulla direzione del n., effetti del tutto opposti a quelli delle accelerazioni e degli stimoli caldi.

Poiché, come sopra detto, si attribuisce convenzionalmente al n. la direzione della scossa rapida, il comportamento delle oscillazioni in rapporto alle diverse stimolazioni vestibolari può essere così riassunto: il n. orizzontale provocato è diretto nello stesso senso dell'accelerazione della sedia e dal lato della stimolazione calda; decelerazioni e acqua fredda provocano oscillazioni in direzione contraria alle precedenti. È opportuno ricordare che, per ottenere un perfetto n. orizzontale, il capo del soggetto esaminato su una sedia deve essere mantenuto inclinato in avanti di ca. 30°; in questa posizione, infatti, i canali semicircolari orizzontali sono effettivamente orizzontali.

Ruotando sulla sedia di Barany con il soggetto posto a capo flesso su una spalla, l'orientamento dei canali semicircolari verticali comporta la sollecitazione della loro endolinfa e determina un n. verticale. Un n. verticale puro non può essere provocato dalla stimolazione calorica di un labirinto.

Le afferenze labirintiche responsabili del n. vestibolare raggiungono il circuito delle vie oculomotorie a livello pontomesencefalico; lo studio del n. vestibolare, che, in pratica, viene condotto mediante stimolazioni rotatorie e termiche, consente pertanto di individuare la sede, ed eventualmente i caratteri, di una lesione nell'ambito di detto circuito.

Bisogna tener conto del fatto che le vie responsabili delle attività oculomotorie rapide e di quelle lente di inseguimento (v. OCULOMOZIONE) si inseriscono nel circuito suddetto a un livello più alto: è pertanto possibile l'attivazione di una deviazione oculare lenta «vestibolare» nella direzione in cui è, in-

Digitized by Google

versamente, perduta ogni possibilità di effettuare movimenti rapidi (spontanei, volontari, di rifissazione) e movimenti lenti di inseguimento. Inversamente, in casi di questo genere persistono inalterati i movimenti oculari di convergenza e quelli lenti del sonno che sono integrati a un livello più basso di quelli vestibolari.

La sede e i caratteri di una lesione possono inoltre essere arguiti dallo studio degli effetti delle stimolazioni labirintiche sulla vertigine e sull'orientamento degli arti e del tronco, dovuti all'attivazione delle vie vestibolocerebellari e vestibolospinali. Si ricorda che la stimolazione di un labirinto determina fisiologicamente vertigine e deviazione degli arti e del tronco in direzione della fase lenta del n. vestibolare (sindrome armonica). Lesioni del tutto periferiche, a sede labirintica, determinano alterazioni quantitative delle risposte, che restano pertanto «armoniche», mentre lesioni delle vie centrali del circuito possono dar luogo a risposte incongrue nel senso che la deviazione degli arti e del tronco e la scossa lenta del n. vestibolare non hanno necessariamente la stessa direzione: sindrome «disarmonica».

V. anche: VESTIBOLARE APPARATO.

Nistagmo optocinetico

La stimolazione determinata da un singolo e uniforme spostamento lento di un oggetto genera un movimento oculare lento, di inseguimento, nella stessa direzione dello spostamento dello stimolo. Quando si presenti una serie regolare di stimoli ripetuti in movimento verso una direzione, l'inseguimento oculare di uno stimolo viene presto interrotto da una scossa rapida «saltante» in direzione contraria, che porta l'occhio sullo stimolo successivo e si ha così un'attività oscillatoria bifasica, denominata n. optocinetico. Questo tipo di n. è costituito da deviazioni oculari lente nella direzione in cui si muove lo stimolo visivo e da una scossa rapida in direzione contraria.

Si attribuisce a Purkinje il merito di aver richiamato per primo, nel 1825, l'attenzione sul fenomeno avendolo osservato negli spettatori di una parata di cavalli in Vienna: questo attento patologo notò che moltissime delle persone che lo circondavano presentavano, nell'osservare la sfilata dei cavalli, scosse nistagmiche e realizzò (secondo buon senso) che doveva trattarsi di un fenomeno fisiologico normale piuttosto che di una collettiva catastrofe neurologica.

Come per ogni altro n., si attribuisce al n. optocinetico la direzione della scossa rapida; esso può essere provocato sia sul piano orizzontale che su quello verticale. Le scosse nistagmiche si svolgono, generalmente, in un limitato campo di sguardo, situato al di là della linea mediana, nella direzione della scossa rapida, la quale (mentre se ne può variamente ipotizzare la causa, diversamente da quanto accade per il n. vestibolare) non può, pertanto, configurarsi come espressione di un meccanismo automatico di centramento dello sguardo.

Nella semeiologia clinica il n. optocinetico viene provocato facendo ruotare con regolarità di fronte al soggetto un cilindro a strisce di ca. 30 cm di diametro; è possibile ottenere risultati soddisfacenti anche più semplicemente invitando il soggetto a contare delle righe tracciate su una sottile striscia di carta che si fa scorrere davanti ai suoi occhi. Il fenomeno può essere valutato ispettivamente o, più accuratamente, mediante registrazioni oculografiche.

I recettori maculari sembrano, infatti, costituire d'elezione la sezione afferente del n. optocinetico, che potrebbe, in condizioni particolari, scaturire anche dall'attivazione di recettori della periferia retinica. Accanto a un n. optocinetico «sottocorticale» automatico, si ipotizza, sulla base di dati molto concreti, anche la presenza di un n. optocinetico «corticale», verosimilmente correlato ai meccanismi responsabili della visione binoculare (v. OCULOMOZIONE).

Per quanto i livelli integrativi responsabili del n. optocinetico non risultino del tutto chiariti, tuttavia alcuni dati sufficientemente noti ne permettono un'utilizzazione nella semeiologia clinica. Per primo v'è da tener conto che, nella gran parte dei casi, la scossa lenta, o deviazione lenta, corrisponde a un movimento lento di inseguimento, mentre la scossa rapida corrisponde a un movimento rapido o saltante: pertanto, le vie responsabili, e di conseguenza le patologie, di queste attività oculomotorie coincidono con quelle del n. optocinetico (v. OCULOMOZIONE).

Riportando sinteticamente alcuni degli aspetti più significativi sul piano della semeiologia clinica, ricordiamo che le afferenze responsabili dei movimenti oculari di inseguimento lento vengono integrate nell'emisfero omolaterale al livello parietoccipitale e si inseriscono nel circuito delle vie oculomotorie a livello pontomesencefalico, al di sopra dell'ingresso delle vie provenienti dai labirinti (v. sopra); ne consegue che alterazioni del n. optocinetico si possono riscontrare sia per lesioni emisferiche corticali retrorolandiche che per lesioni sottocorticali e, più specificamente, del tronco encefalico.

Barany rilevò asimmetria del n. optocinetico orizzontale in pazienti affetti da emianopsia; Ohm riscontrò successivamente casi di emianopsia con n. optocinetico del tutto nella norma. Apparve così evidente che lesioni responsabili di una emianopsia coinvolgono direttamente il n. optocinetico orizzontale con meccanismo non correlabile al deficit della sensibilità visiva proprio dell'emianopsia. Kestenbaum, sulla base di queste osservazioni, ha distinto emianopsie tipo Barany, con n. optocinetico alterato, ed emianopsie tipo Ohm, con n. optocinetico conservato; queste ultime sono dovute a lesioni emisferiche più discrete (elettivamente, a disturbi del circolo encefalico).

Asimmetrie delle scosse optocinetiche verticali orientano per una sede di lesione a livello mesencefalico; un dato del genere deve essere usato con cautela in quanto lievi asimmetrie possono essere del tutto normali. Registrazioni oculografiche del n. optocinetico sono anche utilizzate per evidenziare un'eventuale affaticabilità miastenica dei muscoli oculari e per studiare gli effetti su di essa degli anticolinesterasici.

Nistagmi patologici

La patologia determina l'insorgenza di oscillazioni nistagmiche che sono l'espressione eventuale dell'esaltazione di n. fisiologici, e comunque della soppressione di attività inibitorie dei movimenti oculari.

Queste forme sono descritte nella voce OCULOMOZIONE, *quadri semeiologici e clinici specifici.*

Si ricorda schematicamente che n. pendolari appaiono strettamente connessi alla compromissione del meccanismo di fissazione (n. ambliopici) e che n. fasici appaiono, all'inverso, correlati a lesioni delle vie vestibolari (sia segmenti periferici che centrali) e della via finale comune alle attività oculomotorie rappresentata dal fascicolo longitudinale mediale e dai nuclei degli oculomotori.

I n. pendolari che si osservano nelle diverse forme di ambliopia (v. OCULOMOZIONE) sono, in genere, esclusivamente o prevalentemente orizzontali e, se attentamente

Digitized by Google

studiati nei diversi campi di sguardo, mostrano, nella gran parte dei casi, che le oscillazioni non sono sempre perfettamente pendolari; in specie nei campi estremi di sguardo esse tendono, infatti, a divenire fasiche. Le oscillazioni pendolari correlate alle neuriti ottiche sono, in genere, molto minute, così da assumere l'aspetto di un fine tremore oculare ben evidenziabile sul fondo retinico durante l'esame oftalmoscopico. Questo sottile n., denominato pittorescamente da alcuni «n. a gelatina di frutta» (*jelly nistagmus*), è di frequente riscontro nella sclerosi a placche, ove può comparire anche dissociato da una marcata diminuzione dell'acutezza visiva e può accompagnarsi a oscillopsia (illusione che gli oggetti siano animati da un moto oscillatorio).

La patologia labirintica dà luogo a n. fasici molto vistosi (di 2°-3° grado), generalmente misti con componenti orizzontali e giratorie associate.

Si tenga conto che i due labirinti svolgono azioni competitive sui movimenti oculari orizzontali e che, pertanto, un processo patologico, eccitando o sopprimendo funzionalmente uno dei labirinti, suscita un n. vestibolare analogo a quello fisiologico, che mostra più componenti direzionali in quanto la patologia non è generalmente così selettiva da interessare un solo canale semicircolare.

Nella patologia del tronco encefalico, a seguito della compromissione delle vie centrali dell'oculomozione e delle loro connessioni afferenziali, si osservano dei n. fasici unidirezionali perfettamente coniugati (n. sguardoparetico), che, in relazione alla topografia delle lesioni, possono interessare i diversi campi di sguardo (n. orizzontale, n. verticale, n. multiplo centrale).

Il n. sguardoparetico si presenta come unidirezionale (nel senso che, in un determinato campo di sguardo, ha una sola direzione) e con oscillazioni molto ampie e lente. La fase rapida di questi n. coincide con il lato del deficit dei movimenti volontari di sguardo; ciò ha portato più volte alla conclusione, in apparenza ovvia, ma non del tutto suffragata da prove concrete, che il n. sguardoparetico debba essere attribuito all'incapacità delle attività oculomotorie rapide o volontarie «paretiche» di contrastare attività oculomotorie lente, eventualmente originatesi nel sistema vestibolare, dirette in senso contrario.

Si citano due altre forme di n. di interesse trascurabile sul piano clinico, in quanto generalmente congenite, prive di evolutività e presenti in soggetti per ogni altro verso normali: il n. degli estremi campi di sguardo e il n. latente. Il n. degli estremi campi di sguardo (*end point nistagmus*) consiste in oscillazioni, generalmente ampie, che compaiono solo quando gli occhi siano diretti verso un'estremità orizzontale o verticale dello sguardo; questo n., generalmente coniugato, può manifestarsi occasionalmente con maggiore evidenza in un solo occhio; esso scompare, di regola, nei piccoli spostamenti dell'asse di sguardo verso il centro. Si tratta di un'anomalia molto frequente da tenere in considerazione soprattutto per non attribuirle significati non dovuti nel contesto di un quadro clinico.

Il n. latente consiste in oscillazioni nistagmiche che compaiono, o quanto meno si esaltano, generalmente quando si occlude un occhio o si interrompe la visione binoculare mediante uno schermo di separazione tra i due occhi; possono evocarlo anche una lente scura o un prisma posto su un occhio. Il fenomeno è più evidente se viene escluso l'occhio dominante, o comunque dotato di migliore visione. Anche questo n. ha trascurabile significato clinico e, come il precedente, indica verosimilmente un disturbo del meccanismo fusionale devoluto alla visione binoculare (v. VISIONE).

Si definisce *n. da posizione* un n. «rivelato» dalla posizione del capo e correlato alla componente statica, cioè alla posizione raggiunta dal capo, e non alla componente cinetica, cioè allo spostamento.

Nelle lesioni del contingente periferico del sistema vestibolare il n. da posizione ha una lunga latenza (sino a 15 sec), è variabile, incostante, esauribile e si accompagna a vertigine, mentre nelle lesioni centrali compare immediatamente, è regolare, costante, inesauribile e la vertigine è minima o assente.

Il nistagmo nella diagnostica clinica

Integriamo quanto sopra detto con alcune indicazioni schematiche sul significato clinico che possono assumere i diversi n. patologici. Un ampio n. pendolare deve per prima cosa suggerire un'anomalia congenita (atrofie ottiche, degenerazioni retiniche, cataratte congenite), o comunque un grave difetto del *visus* instauratosi nella prima infanzia; un n. di questo genere si accompagna allo *spasmus nutans* (v. OCULOMOZIONE). Un fine n. pendolare è generalmente acquisito e orienta verso una neurite ottica nel corso di una malattia demielinizzante.

Un n. orizzontale giratorio ampio di 2° o di 3° grado in una direzione, in specie se associato a vertigine e a turbe «armoniche» dell'equilibrio (che tendono, cioè, a determinare deviazioni degli arti e del tronco nella direzione della scossa nistagmica lenta), è indicativo di una malattia labirintica periferica: si noti che un tappo ceruminoso può provocare un vistoso n. di questo genere.

Un n. unidirezionale, orizzontale o verticale, ampio, di 1° grado o di 2° grado (n. sguardoparetico) è presente in ogni paralisi di sguardo e indica una lesione a livello del tronco encefalico (compressioni estrinseche, tumori intrinseci, vasculopatie, demielinizzazioni); in questi casi, un più preciso livello lesionale è individuabile sulla base della sintomatologia associata e soprattutto osservando il comportamento delle diverse attività oculomotorie (studio dei diversi movimenti rapidi, dei movimenti lenti di inseguimento, dei movimenti vestibolari, dei movimenti lenti del sonno, dei movimenti di convergenza).

Un n. giratorio puro è di raro riscontro e si verifica, con meccanismo patogenetico non noto, nella siringobulbia.

Privi di significato clinico, come sopra si è già rilevato, sono generalmente i n. degli estremi campi di sguardo e il n. latente (v. sopra).

Per i n. sconiugati e per le molteplici altre forme di oscillazioni oculari, per le quali, peraltro, la denominazione di n., pur diffusamente usata, non appare sempre giustificabile, si rimanda alla voce OCULOMOZIONE.

Bibliografia

Cogan D., *Can. J. Ophthalmol.*, 1967, **2**, 4.
Glaser J. S., *Neuro-oftalmologia*, 1980, Aulo Gaggi Editore, Bologna.
Milhouf B., Lovarn F., *L'oculomotricité*, 1980, Masson, Paris.
Norton E. W. D., *Nystagmus*, in Smith J. L. ed., *University of Miami Neuro-ophthalmology Symposium*, 1963, Thomas, Springfield.
Peyman G. A., Sanders D. R., Goldberg M. F. eds., *Principles and Practice of Ophthalmology*, 1980, Saunders, Philadelphia.
Stiefel J., Smith J., *Neurology*, 1962, **12**, 245.
Walsh F., Hoyt W. F., *Clinical Neuro-ophthalmology*, 1969, Williams & Wilkins, Baltimore.
Wybar K., *Int. Ophthalmol.*, 1971, **11**, 177.

ALDO LATERZA

Digitized by Google

NISTATINA

F. *nystatine.* - I. *nystatin.* - T. *Nistatin.* - S. *nistatina.*

La nistatina (Mycostatin®) è un antibiotico polienico (V. POLIENICI ANTIBIOTICI) il cui nome deriva dal campione del terreno (N[ew] Y[ork] State) dal quale fu isolato lo *Streptomyces noursei* produttore dell'antibiotico.

Dal punto di vista chimico, la struttura della n. è molto simile a quella della anfotericina B (V. ANFOTERICINE): è costituita anch'essa da un anello lattonico, contenente un certo numero di doppi legami coniugati, legato a un aminozucchero (la *micosamina*); ma, in luogo di 7 doppi legami insaturi, possiede 4 doppi legami interrotti, rispetto ad altri 2, da 1 atomo di carbonio saturo che interrompe la coniugazione; in base a ciò la n. viene inserita tra gli antibiotici polienici tetraenici anche se, nella sua molecola, accanto al sistema tetraenico ve ne è uno dienico.

La n. è poco solubile in acqua (10-20 U.I. per ml) ed è pochissimo stabile quando sia in soluzione.

La potenza delle preparazioni commerciali di n. viene espressa in unità: 1 mg di n. deve contenere non meno di 1000 U.I.

È un antibiotico che agisce soltanto sui funghi lievitiformi e filamentosi: *Candida albicans, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Hystoplasma capsulatum*, etc. L'azione maggiore la esercita su *Candida*: da parte di questo microrganismo non è stato dimostrato un naturale sviluppo di resistenza nei riguardi della n. Non ha alcun effetto su batteri, protozoi e virus.

L'azione della n. è fungicida e fungistatica: è connessa con la sua capacità di legarsi all'ergosterolo presente sulla membrana del fungo sensibile dando luogo, mediante la realizzazione di un complesso poliene-sterolo, all'alterazione della permeabilità della membrana stessa e ai susseguenti fenomeni di lisi della cellula fungina.

L'uso della n. è topico, anche quando si prenda per via orale: in questo caso la n. trova impiego nella candidosi della bocca e dell'intestino; la n. non viene infatti assorbita dal tubo digerente ed è eliminata con le feci quasi immodificata, in quanto è pochissimo o per nulla assorbita dalle mucose.

La n. non può venire impiegata per via parenterale.

Le preparazioni farmacologiche disponibili di n. sono costituite da:

a) confetti da 500.000 U.I. e sospensione orale con 100.000 U.I./ml;

b) tavolette vaginali effervescenti da 100.000 U.I.; crema vaginale con 100.000 U.I. ogni 4 g;

c) unguento per uso dermatologico, con 100.000 U.I. per g.

La n. trova impiego soprattutto nella candidosi (v.) della cute, della vagina e delle mucose buccale e intestinale. Le candidosi buccale, esofagea, intestinale sono spesso complicanza di trattamenti prolungati con antibiotici o di malattie sistemiche maligne curate con immunosoppressivi; il trattamento con n. per via orale spesso risolve l'infezione fungina.

Le dosi di n. variano da caso a caso, e devono essere opportunamente ridotte nei bambini e soprattutto nei prematuri. Nella candidosi della bocca vengono impiegati, nell'adulto, 4-6 ml della sospensione orale per 4 volte al giorno, distribuendo metà della dose in ciascun lato della bocca e trattenendola quanto più a lungo possibile, prima di espellerla. Nella candidosi intestinale si impiegano 1-2 confetti 3 volte al dì. Nella candidosi vaginale si impiegano 1-2 tavolette, o un'adeguata quantità di crema, per 14 giorni, evitando il periodo mestruale. Nelle candidosi cutanee, la n. si applica 2 volte al dì.

L'impiego profilattico della n. al fine di evitare l'insorgenza di candidosi in soggetti con malattie sistemiche, come nel caso della leucemia acuta, non ha comportato alcun vantaggio, secondo alcuni studi.

La n. è ben tollerata e non sono registrati effetti collaterali indesiderati se non rari disturbi digestivi (nausea, vomito, diarrea) dopo somministrazione di alte dosi per via orale. Non sono stati segnalati effetti sui bambini nati da donne sottoposte a trattamento con n.

Bibliografia

Goodman A. G., Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1980, 6 ed., Macmillan, New York.

Runti C., Periti P., *Polienici antibiotici*, in *Enciclopedia della Chimica*, VIII, 1980, USES, Firenze.

PIETRO SERRA

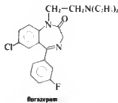
NITRAZEPAM E ANALOGHI

Il nitrazepam (Mogadon®) è un derivato delle benzodiazepine che contiene un nitrogruppo in posizione 7 del nucleo benzodiazepinico:

nitrazepam

La sua sintesi è il risultato di ricerche tendenti al ritrovamento di benzodiazepine con potere ipnogeno superiore a quello del diazepam (Valium®). Ad esso si sono aggiunti il flurazepam (Dalmadorm®) e il flunitrazepam (Roipnol®).

flurazepam

flunitrazepam

In verità non esistono differenze sostanziali, dal punto di vista farmacologico e clinico, tra n. e le prime benzodiazepine introdotte in clinica (clordiazepossido e diazepam), tali da permettere una distinzione in benzodiazepine ansiolitiche e benzodiazepine ipnotiche. Tutte le benzodiazepine sono, infatti, ansiolitiche e ipnoinduttrici, riducono le fasi REM e le fasi ad onde lente del sonno. Più valida è la distinzione tra benzodiazepine a lunga durata d'azione, e cioè con un'emivita superiore alle 10 h, in cui rientrano il n. e i suoi analoghi, e quelle a breve durata d'azione, come il lorazepam (Tavor®).

La lunga durata d'azione favorisce un sonno privo di interruzioni notturne, ma ha lo svantaggio di provocare sedazione diurna, ivi compreso il rischio associato all'assunzione di alcolici nella giornata successiva. Questo è particolarmente vero per gli anziani e per soggetti con alterazioni del metabolismo epatico e dell'escrezione renale, nei quali è preferibile l'uso di benzodiazepine a breve durata d'azione.

Digitized by Google

Altri aspetti importanti riguardano l'efficacia dei trattamenti prolungati, la possibilità di dipendenza e i sintomi da sospensione brusca di questi farmaci. Studi controllati indicano che in tempi relativamente brevi (1-2 settimane) le benzodiazepine tendono a perdere la loro efficacia come ipnotici e di conseguenza trattamenti prolungati non hanno ragione di essere mantenuti. La comparsa di una farmacodipendenza di tipo tossicomanico è rara mentre l'abuso di queste benzodiazepine, soprattutto da parte di soggetti polifarmacodipendenti, è assai diffuso. Più importante è la frequenza con cui si possono osservare sintomi da sospensione brusca del farmaco, come ansia, disforia, insonnia e manifestazioni neurovegetative, che possono essere considerate dal paziente e dal medico curante come recrudescenze della sintomatologia ansiosa che aveva determinato la prescrizione di benzodiazepine. Questo porta a una nuova prescrizione e assai spesso a una autoprescrizione di dosi maggiori del farmaco con l'instaurarsi di un pericoloso circolo vizioso. Pertanto è consigliabile di ridurre gradualmente il dosaggio dopo un singolo ciclo di terapia. Questo è particolarmente vero nella più comune delle insonnie, la depressione ansiosa, nella terapia della quale il n. e gli analoghi vengono quasi sempre associati agli antidepressivi ansiolitici (v. AMITRIPTILINA E NORTRIPTILINA). Quando l'effetto antidepressivo si manifesta bisogna ridurre, e poi sospendere, l'ipnotico provvisoriamente associato e in ogni caso è preferibile aumentare la posologia serale dell'antidepressivo che non quella dell'ipnotico nel caso che l'insonnia persista.

L'indicazione clinica principale per il n. e analoghi rimane l'insonnia, con le riserve sopra esposte. Le dosi impiegate vanno dai 5 ai 10 mg per il n., dai 15 ai 30 mg per il flurazepam, da 0,5 a 2 mg per il flunitrazepam. La posologia va ridotta del 50% negli anziani, mentre queste sostanze non vanno usate per curare l'insonnia dei bambini.

Un'altra indicazione terapeutica all'uso del n., che ha un effetto anticonvulsivante come tutte le benzodiazepine, è l'epilessia. In particolare, si sono avuti buoni risultati nelle forme infantili legate a cerebropatie, come la sindrome di West e quella di Lennox, mentre nelle forme miocloniche è da preferirsi il clonazepam (Rivotril®) e il clobazam (Frisium®).

Bibliografia

Committee on the Review of Medicines, *Systematic Review of the Benzodiazepines*, in *Br. Med. J.*, 1980, **280**, 910.
Oswald I., *Benzodiazepines and Human Sleep*, in Garattini S., Mussini E., Randall L. O., *The Benzodiazepines*, 1973, Raven, New York, p. 613.

ANDREA DOTTI

NITRICO ACIDO

F. *acide nitrique*. - I. *nitric acid*. - T. *Salpetersäure*. - S. *ácido nítrico*.

L'ac. nitrico (HNO_3), la vecchia *acqua forte* degli incisori, è il più importante acido dell'azoto e uno dei più energici acidi conosciuti. Noto fin dal IX secolo, la sua esatta composizione chimica fu stabilita nel 1816 da Gay-Lussac e Berthollet. In natura si trova sotto forma di sali: il più importante è quello di sodio o *salnitro del Cile*. Si prepara riscaldando il salnitro con ac. solforico concentrato in caldaia di ghisa connessa con una serie di recipienti in grès contenenti un poco di acqua; riscaldando, l'ac. n. distilla e si raccoglie nei recipienti in grès; si ottiene un liquido di $d = 1,35$, con 60% di HNO_3.

Industrialmente la fabbricazione dell'ac. n. si basa soprattutto sull'ossidazione catalitica dell'ammoniaca (processo Ostwald); operando a 3 atm e con miscela NH_3/aria contenente il 12% di NH_3, si ha ossido di azoto, NO, con una resa del 97% tra 600 e 700 °C, usando come catalizzatore 3 reti, di cui: 2 di platino al 10% di rodio, la terza di platino puro. L'ossido di azoto viene successivamente ossidato a NO_2, da cui si ottiene, per assorbimento con acqua, un acido al 50-60% di HNO_3, che, occorrendo, si concentra o con ac. solforico o con soluzione concentrata di nitrato di magnesio.

Allo stato puro è un liquido incolore, di odore caratteristico; emette nell'aria fumi irritanti. Ha p. m. = 63,011; $d = 1,559$ (0 °C); p. f. —42 °C; p. e. 83 °C con parziale decomposizione. L'ac. n. commerciale più comune, concentrato, ha $d = 1,40$ e titolo 65,3% in HNO_3; quello fumante del commercio ha $d = 1,52$ e titolo 99,6% in HNO_3. Ingiallisce con la luce solare perché forma un poco di ipoazotide, N_2O_4.

Con molti metalli forma i corrispondenti nitrati, ma non svolge idrogeno perché parte dell'acido si riduce a NO. L'azione è differente secondo i metalli: oro, platino, iridio, rodio, tantalio e titanio non vengono intaccati; argento, mercurio e rame si sciolgono nell'acido concentrato con sviluppo di NO. Alcuni metalli sono passivi all'azione dell'ac. n.; l'alluminio viene difficilmente attaccato, per cui si adoperano vagoni cisterna di questo metallo per il trasporto di ac. n.

L'ac. n. è un energico ossidante, tanto da trasformare quasi tutti i non metalli nei rispettivi acidi ossigenati. È incompatibile con le sostanze organiche facilmente ossidabili; la carta assorbente imbevuta di trementina si accende con ac. n. fumante. Dà reazioni caratteristiche con sali ferrosi e ac. solforico concentrato (anello bruno nella zona di separazione) e con soluzione solforica di brucina (colorazione rossa). Con le proteine dà colorazione gialla (*reazione xantoproteica*), dovuta alla nitrazione dei nuclei aromatici contenuti in alcuni aminoacidi essenziali, come tirosina, fenilalanina, triptofano.

Industrialmente è usato nella fabbricazione di coloranti e di esplosivi, nelle tintorie, nella lavorazione di metalli preziosi e nella preparazione di fertilizzanti azotati.

Dal punto di vista farmacologico e delle applicazioni terapeutiche, l'ac. n. è di importanza assai scarsa, essendo solamente usato come caustico, per verruche o altre neoformazioni cutanee. Per tale motivo è stato eliminato dalle comuni farmacopee. La F.U.VIII lo riporta solamente come reattivo, sia come ac. n. concentrato (*d* 1,384-1,416, con non meno di 63 e non più di 70% p/p di HNO_3), sia come ac. n. diluito, approssimativamente 2*M*, con 12,6% p/v di HNO_3, sia infine come ac. n. fumante (*d* 1,50 con non meno del 95% p/p di HNO_3).

Ingerito, anche a forte diluizione, altera la mucosa gastrica; l'avvelenamento acuto presenta una sintomatologia e una prognosi dello stesso tipo di quello osservato con gli altri acidi forti. Come antidoti si raccomandano sali alcalini di sodio o magnesia calcinata o acqua di calce.

QUINTINO MINGOIA

NITRILI

F. *nitriles*. - I. *nitriles*. - T. *Nitrile*. - S. *nitrilos*.

Composti rispondenti alla formula generale R—CN, dove R può essere un raggruppamento organico alifatico o aromatico; il composto in cui R è rappresentato da 1 atomo di H mostra, a differenza degli altri, carattere acido e quindi, pur essendo il nitrile dell'ac. formico,

Digitized by Google

viene generalmente trattato a parte (v. CIANIDRICO ACIDO). Gli altri n., potendo venire considerati come esteri dell'ac. cianidrico, sono talvolta indicati come *cianuri* alchilici o, rispettivamente, arilici.

La denominazione di ciascun n. deriva da quella dell'acido avente lo stesso numero di atomi di carbonio, che si può ottenere, appunto, per idrolisi del n. corrispondente; così, ad es., il composto CH_3—CN è chiamato *n. acetico*, il composto CH_3—CH_2—CN *n. propionico*, etc. Quando, invece, viene usata la denominazione di *cianuri*, questa viene seguita dal nome del radicale R; così i composti sopra ricordati possono venire chiamati *cianuro di metile, di etile*, etc.

Preparazione. – I n. possono essere preparati con numerosi metodi, ad es.: mediante disidratazione delle amidi o delle aldossime, $R{-}C{\overset{\diagup H}{\underset{\diagdown NOH}{}}}$, oppure mediante trattamento di un cianuro alcalino con un alogenuro alchilico o con un solfato dialchilico. Per trattamento delle aldeidi con ac. cianidrico si ottengono le corrispondenti *cianidrine*, che sono n. di α-ossiacidi.

Nella serie alifatica a catena normale i primi termini sono liquidi incolori, debolmente odoranti di mandorle amare e abbastanza solubili in acqua; i termini superiori (a partire dal n. contenente 14 atomi di C) sono solidi, insolubili in acqua. Nella serie aromatica il primo termine è liquido, gli omologhi superiori solidi.

Per trattamento con acidi o con alcali i n. subiscono un'idrolisi progressiva che, attraverso le amidi, conduce agli acidi corrispondenti:

$$R{-}CN \xrightarrow{H_2O} R{-}CONH_2 \xrightarrow{H_2O} R{-}COOH + NH_3$$

Il triplo legame C ≡ N, presente nei n., può dar luogo a diverse reazioni di addizione; così, con l'idrogeno si formano amine primarie R—CH_2NH_2, con gli alogeni prendono origine imido-alogenuri, $R{-}C{\overset{\diagup NH}{\underset{\diagdown X}{}}}$

I n. di basso peso molecolare, come l'acetonitrile, l'acrilnitrile e il benzonitrile, sono sostanze estremamente tossiche, come l'ac. cianidrico. Nell'organismo i n. vengono trasformati in *solfocianati*.

V. anche: CIANIDRICO ACIDO.

GIORGIO CASTELFRANCHI

NITRITI

F. *nitrites*. - I. *nitrites*. - T. *Nitrite*. - S. *nitritos*.

Gruppo di farmaci derivati dell'ac. nitroso e dell'ac. nitrico, provvisti di peculiari effetti sulla muscolatura liscia, in specie vascolare, su cui operano un intenso grado di rilasciamento.

Poiché detti farmaci sembrano riconoscere nella liberazione dello ione nitroso (— NO_2) e nella sua specifica mediazione farmacodinamica il comune meccanismo d'azione, si è affermata la loro designazione di *nitriti*.

Appartengono ai n. sali ed esteri dell'ac. nitroso: il n. di sodio, l'estere isoamilnitroso o n. di amile, il n. di etile; nonché taluni derivati dell'ac. nitrico: l'estere nitrico del glicerolo o nitroglicerina (v.), il dinitrato di isosorbide, il tetranitrato di eritrolo (v. ERITROLO), l'esanitrato di mannitolo. Anche il nitrato di potassio ed il sottonitrato di bismuto svolgono l'azione dei n. liberando ioni — NO_2, il primo per combustione (*carte nitrate*), il secondo per riduzione del radicale nitrico a opera della flora batterica intestinale, specialmente di *Escherichia coli*.

Il *n. di sodio* si presenta sotto forma di massa cristallina formata di piccoli cilindri bianchi o color paglierino, solubile in acqua, leggermente amara. In seguito a somministrazione per via orale, gli effetti farmacologici del n. di sodio si istituiscono lentamente e durevolmente. Larghe dosi producono irritazione gastrica per notevole liberazione di ac. nitroso in presenza del succo gastrico. Assorbito, in parte si trasforma in ammoniaca, in parte si elimina con le urine sotto forma di n. e di nitrati.

Il *n. di amile* è un liquido limpido, giallognolo, dall'odore aromatico irritante, insolubile in acqua, facilmente decomponibile all'aria ed alla luce. Introdotto per inalazione, viene rapidamente assorbito e l'azione farmacologica si mostra pronta e fugace. Per via orale il *n. di amile* è inattivo poiché è rapidamente decomposto dal succo gastrico. Dopo inalazione, il farmaco si elimina in parte inalterato per via respiratoria, in parte attraverso le urine sotto forma di n. e di nitrati, mentre il radicale amilico viene ossidato nell'organismo.

La *nitroglicerina* (v.), somministrata abitualmente per *via perlinguale*, produce effetti intensi e di buona durata in rapporto alla tardiva inattivazione epatica. Il suo assorbimento è possibile anche per via cutanea ed è responsabile di intolleranze e di intossicazioni croniche nei lavoratori addetti alla sua manipolazione industriale.

Il *dinitrato di isosorbide* è una polvere cristallina poco solubile in acqua che esplode alla percussione e per esposizione al calore. Viene impiegato in miscela con lattoso, mannitolo e altri materiali inerti, stabilizzanti e in grado di evitare il rischio di esplosione. Possiede un'azione vasodilatatrice prolungata: 2 h per via sublinguale, con inizio dopo 5 min; 5 h per via orale, con inizio dopo 30 min. Dato che il farmaco viene rapidamente metabolizzato nel fegato, è controverso se l'effetto sia da attribuire solo alla molecola di partenza o non anche a suoi metaboliti. Rispetto ad altri n., gli indici emodinamici (volume telediastolico del ventricolo sinistro, gittata, volume sistolico e pressione arteriosa) collocano la risposta terapeutica nell'angina dopo 15 min per la nitroglicerina sublinguale, 1 h per l'isosorbide sublinguale, 4 h per l'isosorbide orale.

Il *tetranitrato di eritrolo* e l'*esanitrato di mannitolo* sono sostanze facilmente esplosive, dotate di azione farmacologica blanda e duratura che fa seguito per alcune ore alla loro somministrazione orale.

I n. posseggono precipuamente azione miorilassante, vasodilatatrice e ipotensiva (v. IPOTENSIVE SOSTANZE), modulata, a seconda della preparazione e della dose, da meccanismi riflessi simpatico-adrenergici con componenti vagali e centrali per il nitrito di amile.

Le azioni riflesse, mediate dai chemocettori del seno carotideo e dell'arco aortico, si rilevano soprattutto per il n. di amile; si stabiliscono: riduzione della pressione e della frequenza cardiaca (seguite dalle opposte modificazioni compensatorie), aumento della frequenza e dell'ampiezza respiratoria. Il n. di sodio produce effetti analoghi solo se iniettato nella carotide al di sotto del seno.

È il diretto intervento sulla muscolatura liscia che costituisce la fondamentale caratteristica dei n. Essi agiscono come spasmolitici determinando rilasciamento e ipotono, ma non paralisi delle fibrocellule muscolari, che conservano, pertanto, la possibilità di contrarsi per stimoli diretti o indiretti di sufficiente intensità.

Anche se raramente utilizzati per tale intervento farmacologico, i n. rilasciano lo sfintere di Oddi, la muscolatura liscia bronchiale della colecisti, delle vie biliari, dell'esofago e di altri segmenti del tratto gastroenterico e, in varia misura, quella dell'utero e dell'uretere. I n. rimuovono gli spasmi e riducono la motilità di base spontanea dei muscoli lisci. Comunque le strutture muscolari più sensibili all'azione dei n. sono le vene, in minor grado le arteriole e le arterie di medio calibro.

L'effetto dei n. si svolge nei territori vascolari: *cutaneo*, con arrossamento della cute del volto, del collo e del tronco; *meningeo*, con aumento della pressione endocranica (responsabile di cefalee, specie in seguito ad assunzione di n. di amile e a trattamenti prolungati con tetra-

Digitized by Google

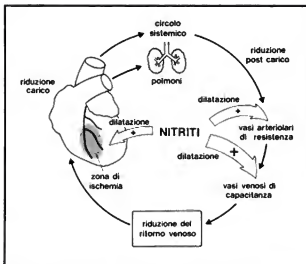



Fig. 1. Schema dell'effetto dei n. sulla circolazione: il maggior effetto vasodilatante si ottiene a livello dei vasi venosi di capacitanza riducendo così il ritorno venoso, e conseguentemente, il carico cardiaco. (*Da Opie, 1980, modificata e ridisegnata*).

nitrato di eritrolo); *retinico*, con aumento della pressione endoculare; *addominale*, con vasodilatazione e aumento di volume degli organi.

Massima importanza assume la *vasodilatazione coronarica* che costituisce il motivo principale dell'impiego terapeutico dei n. Sia sull'animale che sul cuore isolato e sul preparato cardiopolmonare è possibile documentare l'azione sulle coronarie, che si mostra indipendente dalle fasi della rivoluzione cardiaca, dalla pressione centrale delle coronarie, dal lavoro cardiaco. L'aumento del flusso coronarico può raggiungere un'entità del 100%. Le arterie colpite da arteriosclerosi sono poco sensibili all'azione dei n., ma il flusso si ridistribuisce alle zone subendocardiche.

Il *circolo polmonare* sembra altresì poco sensibile all'azione dei n.; anche le arteriole del territorio splancnico subiscono solo un modesto grado di rilasciamento.

Il meccanismo molecolare dell'azione *miolitica* dei n. è incerto. Il radicale nitroso prodotto dai n. attiva la guanilciclasi e determina un marcato aumento di GMP ciclico. Un moderato effetto calcioantagonista dei n. è stato rilevato *in vitro*.

Nel meccanismo terapeutico dei n. nell'*angina pectoris* le proprietà vasodilatatrici intervengono con modalità d'azione dirette nella forma «variante» dell'angina (dilatazione delle arterie coronarie o loro rami maggiori) e nelle forme comuni (dilatazione dei rami sottoendocardici); con modalità indirette, dipendenti soprattutto dalla venodilatazione, nella maggioranza dei casi di cardiopatia ischemica (fig. 1). La venodilatazione, riducendo il ritorno venoso al cuore, diminuisce il volume e la pressione telediastolici ventricolari, e quindi il consumo di ossigeno rapportato alla tensione della parete ventricolare secondo l'equazione di Laplace. Oltre al «precarico», i n. riducono anche il «postcarico» attraverso la vasodilatazione arteriosa, e pertanto anche la pressione sistolica intraventricolare. Alla riduzione della tensione della parete, piuttosto che a vasodilatazione coronarica, sarebbe da attribuire l'aumento del flusso sanguigno sottoendocardico dopo somministrazione di n., pur non mancando documentate riserve circa l'efficacia coronarodilatatrice dei n. nelle arterie colpite da arteriosclerosi, e persino il dubbio di una redistribuzione della portata a beneficio delle aree miocardiche meno ischemiche (teoria del furto). I n. sono i farmaci più efficaci che si conoscano nel rimuovere l'attacco di *angor* e le sue manifestazioni più oggettive, comprese quelle elettrocardiografiche. Ben più dubbia è l'utilità dei n. nella prevenzione di attacchi ischemici, fatta eccezione dell'efficace pratica di assumere n. prima di praticare uno sforzo.

Uso clinico

Nella pratica clinica i n. vengono usati nella cura e nella prevenzione degli attacchi di *angina pectoris*. Nell'attacco acuto si preferisce la via sublinguale vista la rapidità dell'effetto (1 min). Per un'azione più prolungata, come copertura e profilassi dell'attacco anginoso nelle ore notturne, si preferisce la nitroglicerina per via percutanea (unguento 2%) o l'isosorbide dinitrato *per os* (tab. I).

Nell'angina a riposo e nell'angina di Prinzmetal i n. si usano con successo nell'attacco acuto, associati ai calcioantagonisti per la prevenzione dello spasmo coronarico.

Ancora in corso di sperimentazione è l'uso dei n. nei pazienti con infarto del miocardio acuto con scompenso ventricolare sinistro. La nitroglicerina diminuisce i segni elettrocardiografici di ischemia e di lesione e aumenta il rendimento ventricolare sinistro. La possibilità di ipotensione e tachicardia fa preferire l'uso della nitroglicerina per via endovenosa lenta in pazienti attentamente monitorizzati per un controllo emodinamico accurato.

Nell'edema polmonare acuto i n. sono molto efficaci ma non esenti da rischi, vista la possibilità di alterazioni emodinamiche con ipotensione e tachicardia.

Nello scompenso cardiaco congestizio i n. possono essere usati come unici vasodilatatori o in associazione all'idralazina.

Il n. di amile viene usato nella diagnostica per distinguere i soffi sistolici da insufficienza mitralica, che diminuiscono, da quelli da stenosi aortica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, che aumentano, dopo inalazione del farmaco, per aumento del gradiente pressorio. Anche aumentato risulta il soffio da prolasso della mitrale: ciò è dovuto a una diminuzione del volume ventricolare sinistro. L'aumento della gittata cardiaca fa aumentare di intensità anche i soffi di origine destra, compreso quello da insufficienza tricuspidale; invece diminuisce di intensità e durata il soffio della tetralogia di Fallot.

Il n. di amile ha avuto anche un periodo di auge nella cultura *hippy* degli anni sessanta, quando venivano vantate le sue proprietà afrodisiache ed era di moda portarne una fialetta appesa al collo. In effetti, l'inalazione del n. di amile porta, tra l'altro, a una vasodilatazione dei vasi penieni che facilita e prolunga l'erezione.

Gli effetti collaterali più importanti dei n. sono legati alle modificazioni cardiocircolatorie indotte da questi farmaci: sincope e ipotensione, accentuate dall'assunzione di alcol. Frequente è la tachicardia, ma nei soggetti con infarto del miocardio può comparire una bradicardia. Un prolungato trattamento può provocare metemoglobinemia.

La cefalea pulsante, l'arrossamento del viso possono essere facilmente evitati diminuendo la dose giornaliera. Controindicazioni all'uso dei n. sono: l'angina da cardiomiopatia ipertrofica, visto l'aumento dell'ostruzione al flusso; il cuore polmonare e l'ipossiemia arteriosa, data la diminuzione della tensione di ossigeno provocata dai n. Sconsigliato è l'uso dei n. in pazienti con glaucoma ad angolo acuto data la possibilità di un aumento della pressione intraoculare.

TAB. I. USO E DOSI DEI NITRITI IMPIEGATI IN TERAPIA

Sostanze	N. R.	Vie di somministrazione	Dosi	Durata d'azione
Nitrito di amile		Inalatoria (per diagnostica)	2-5 mg	10 sec - 10 min
Nitroglicerina	Trinitrina Erba	Sublinguale	0,3-1-5 mg	1,5 min - 1 h; picco max a 2 min $T_{1/2}$ 7 min
	Nitrocor	Percutanea	unguento 2% 15 × 15 cm 12,5-40 mg	3-4 h
	Nitroglyn, Nitrong	Orale	2-6 mg (1-2 cp/*die*)	8-12 h
	Venitrin flebo	Endovenosa	0,6-12 mg/h	fino a 30 min dopo la fine dell'infusione
Isosorbide dinitrato	Carvasin sublinguale	Sublinguale	5-15 mg	fino a 60 min
	Carvasin; Nitrosorbide	Orale	5-40 mg	fino a 3 h
	Nitrosorbide retard	Orale ritardo	40 mg (1-2/*die*)	2-6 h
Pentaeritritile tetranitrato	Perangil	Sublinguale	10 mg	45 min
	Peritrate sincronizzato	Orale	80 mg	6-8 h
Eritritile tetranitrato	Cardilate	Sublinguale	5-10 mg	10-45 min
		Orale	10-30 mg 3 cp/*die* da masticare prima di inghiottire	inizia dopo 20 min

cp = compresse

Tolleranza

Nell'uomo e nel cane il contatto ripetuto con esteri nitrici induce la progressiva perdita dell'effetto vasodilatatore. Contemporaneamente le emazie perdono la capacità di idrolizzare i n. e di liberare NO_2 mentre la riduzione di gruppi disolfuro nella parete vasale ripristina l'effetto vasodilatatore, il che autorizza l'ipotesi che una modifica dell'attività enzimatica sia responsabile di una minore produzione di n. «attivi».

La tolleranza ai n. si instaura in particolare nei lavoratori dell'industria degli esplosivi (dinamite). Il contatto iniziale con la nitroglicerina provoca diversi sintomi da n., soprattutto la «cefalea da n.». Questi scompaiono progressivamente con il perdurare del contatto stesso, ma è sufficiente un «fine settimana» per la perdita della tolleranza con ricomparsa della cefalea («malattia del lunedì»). La tolleranza è «crociata» nei confronti di tutti i composti che liberano n., ma non verso altri vasodilatatori. Per evitare la scomparsa della tolleranza, piccole dosi di n. vengono assunte o frizionate sulla cute nel periodo di assenza dal lavoro. Questi lavoratori presentano una certa incidenza di ischemia cardiaca e di morte improvvisa interpretata come espressione di «astinenza» dai n. Anche nei pazienti che fanno uso continuativo di n. si debbono talora raggiungere dosi elevate per ottenere gli effetti a causa della tolleranza.

Tossicità

L'intossicazione da sali inorganici e da nitrati e n. organici dà luogo ai seguenti sintomi.

a) Ipotensione ortostatica, tachicardia riflessa, insufficienza cardiovascolare, ipossia stagnante (ipocinetica).

b) Metemoglobinemia. Complica i sintomi vascolari e concorre all'esito letale dell'intossicazione (dose letale nell'uomo, ca. 2 g di n. di sodio).

La deficienza della riduttasi NADH-dipendente delle emazie e la presenza di emoglobina fetale o di emoglobina M e H della metemoglobinopatia congenita costituiscono condizioni favorevoli allo sviluppo di metemoglobina dai n. I n. ossidano il Fe^{2+} dell'eme e, in eccesso, formano un complesso con l'eme ferrico (nitrito-metemoglobina). Il trattamento della metemoglobinemia da n. consiste nella somministrazione di blu di metilene che viene trasformato in leucobase dalle riduttasi delle emazie e quindi riduce, in via non enzimatica, la metemoglobina. L'ac. ascorbico è molto meno efficace.

Ecotossicità: i n. sono contaminanti ambientali e degli alimenti, comprese le acque. La contaminazione involontaria deriva dalla produzione di n. a opera delle nitroriduttasi batteriche, a partire dai nitrati generati da scariche elettriche nell'atmosfera e convogliati con le acque piovane. La contaminazione volontaria deriva dall'impiego di nitrati come fertilizzanti, come ossidanti per preservare l'aspetto e impedire l'inquinamento (da *Clostridium botulinum*) dei salumi, dall'uso di farmaci antidiarroici a base di nitrati (sottonitrato di bismuto). I nitrati dei fertilizzanti arricchiscono di nitrati vari alimenti vegetali come gli *spinaci* e i *legumi*, o possono contaminare, unitamente ai nitrati formati per altra via, le acque potabili.

La concentrazione pericolosa nell'acqua potabile può variare di molto a seconda della sensibilità del soggetto (neonato o portatore di emoglobine anormali), ma viene raccomandato che non siano superati i 10 mg/l di azoto da nitrato (= 45 ppm di nitrato).

Digitized by Google

Le conseguenze tossiche dell'assunzione di nitrati sono causate dalla loro trasformazione in n. da parte dei batteri intestinali, specie *Escherichia coli* (e dalla loro trasformazione in alchilderivati da parte della flora microbica gastrica). Dai n. assorbiti può derivare la formazione di metemoglobina o lo sviluppo di *alchilnitrosamine*, cancerogene. In proposito, è stato messo in evidenza il pericolo di farmaci che, inibendo la secrezione acida dello stomaco (antistaminici H_2), consentano lo sviluppo di una flora batterica nitrificante, o altresì di farmaci (amidopirina) che offrano gruppi aminoalchilici per le sintesi di nitrosamine cancerogene al pH gastrico, a partire dai n. presenti nello stomaco con gli alimenti.

Bibliografia

Armstrong P. W., Mathew M. T. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1976, **38**, 474.
Battock D. J., Levin P. W., Steele P. P., *Am. Heart J.*, 1976, **92**, 455.
Bogaert M. G., Rossell M. T., *J. Pharm. Pharmacol.*, 1972, **24**, 737.
Burgess C., in Hamer J. ed., *Drugs for Heart Diseases*, 1979, Chapman & Hall, London.
Casarett and Doull's Toxicology, 1980, 2 ed., Macmillan, New York.
Ferrari M., *Farmacologia clinica cardiovascolare*, 1979, Piccin, Padova.
Goodman Gilman A., Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1980, 6 ed., Macmillan, New York.
Opie L. H., *Lancet*, 1980, **1**, 750.

EUGENIO PAROLI

NITROBATTERI

F. *bactéries nitrifiantes*. - I. *nitrosobacteria*. - T. *Nitrobakterien*. - S. *nitrobacteria*.

I nitrobatteri (batteri nitrificanti) sono i microrganismi responsabili della *nitrificazione*, che è il processo di ossidazione dell'ammoniaca a nitrato.

Il concetto della nitrificazione dominante fin oltre la metà del sec. XIX fu che si trattasse di un fatto puramente chimico. Un nuovo orientamento sulla natura della nitrificazione doveva, però, seguire alle ricerche sulle fermentazioni, specialmente ossidative. La dimostrazione, data da Pasteur, che la trasformazione dell'alcol in ac. acetico è dovuta all'attività di un microorganismo, suggerì allo stesso A. che un processo analogo avrebbe potuto determinarsi nell'ossidazione dell'ammoniaca a nitrato (1862).

Si deve a Schlösing e Muntz (1878) l'aver dimostrato che la formazione dei nitrati cessa nei mezzi sterilizzati con cloroformio o col calore; a Warington (1878) e ad altri l'aver supposto che il processo, in analogia all'idea di Pasteur, fosse di natura biologica; a Winogradskyi (1890), infine, il merito di averlo dimostrato con l'isolamento dei microrganismi specifici, al quale egli giunse ideando e applicando particolari terreni nutritivi, contenenti silice gelatinosa in luogo di agar o gelatina. Dapprima isolò da suoli di Zurigo e di Gennevillier i microrganismi nitritanti; indi, sempre da terreno e poi da letti batterici di epurazione delle acque luride, una specie nitratante. A queste prime specie altre se ne aggiunsero, in seguito, anche per merito della figlia, Elena Winogradskyi.

La nitrificazione si compie in due tappe: nella prima si ha l'ossidazione dell'ammoniaca in nitriti (*nitritazione*); nella seconda, l'ossidazione dei nitriti in nitrati (*nitratazione*).

Il processo di nitrificazione rappresenta una tappa di fondamentale importanza nel ciclo dell'azoto in natura, anche e soprattutto ai fini nutrizionali delle piante (v. AZOTO, *ciclo dell'azoto*, II, 1805).

RED.

NITROBENZENE

Sin.: nitrobenzolo, essenza di mirbana. - F. *nitrobenzène*. - I. *nitrobenzene*. - T. *Nitrobenzol*. - S. *nitrobenceno*.

Il nitrobenzene è il più semplice nitrocomposto della serie aromatica; ha la formula molecolare $C_6H_5NO_2$ e la formula di struttura:

$$C_6H_5-NO_2$$

Fu ottenuto per la prima volta da Mitscherlich nel 1834, trattando il benzene a freddo con ac. nitrico fumante; meglio si prepara versando lentamente, e agitando, il benzene su una miscela raffreddata di ac. nitrico e ac. solforico concentrato. Puro si presenta come un liquido incolore o lievemente giallognolo, rifrangente, con odore intenso di mandorle amare. Ha p. m. 123,11; d = 1,209 (15 °C); p. f. 5,7 °C; p. e. 210,9 °C; n_D^{20} = 1,5522. Poco solubile in acqua (0,178% a 15 °C), è facilmente miscibile con alcol, etere, benzene e solventi grassi. È volatile in corrente di vapore, proprietà sfruttata negli esami tossicologici. È ridotto facilmente dando differenti prodotti secondo l'agente di riduzione impiegato e perdendo completamente il suo odore caratteristico.

Nell'industria è usato come solvente in creme per calzature, cere per pavimenti, miscele insetticide, ma soprattutto per essere trasformato in anilina o altri prodotti di riduzione; in sintesi organica è usato anche come lieve ossidante (ad es., sintesi di Skraup per composti chinolinici).

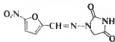
Non ha impieghi terapeutici, ma interesse esclusivamente tossicologico per gli avvelenamenti professionali ai quali può dare luogo. Come tutti i nitroderivati aromatici, il n. è un veleno del sangue, trasformando l'emoglobina in metemoglobina (v.); agisce indirettamente sul S.N.C., sul cuore e sulla respirazione. L'avvelenamento si può avere per inalazione o per assorbimento attraverso la pelle; primi sintomi sono la cianosi delle labbra e delle gote, poi cefalea e senso di fatica. Si elimina principalmente sotto forma di p-aminofenolo, coniugato con l'ac. solforico e con l'ac. glicuronico. Per la cura dell'avvelenamento si consigliano salassi, fleboclisi e, eventualmente, trasfusioni. Occorre proibire l'uso di alcol, che favorisce la diffusione del tossico nell'organismo.

QUINTINO MINGOIA

NITROFURANTOINA

F. *nitrofurantoïne*. - I. *nitrofurantoin*. - T. *Nitrofurantoin*. - S. *nitrofurantoina*.

La nitrofurantoina (N. R.: Furadantin) è la N-(5-nitro-2-furfurilidene)-1-amino-idantoina e corrisponde alla formula:

$$O_2N-C_4H_2O-CH{=}N-N\text{(idantoina: } C{=}O,\ NH,\ C{=}O)$$

È un prodotto di condensazione del 5-nitrofurfural con l'1-aminoidantoina. Si presenta come polvere giallo-limone, amara, scarsamente solubile in acqua a pH 7 (18 mg/100 ml), maggiormente solubile a pH 8,5 (230 mg/100 ml); poco solubile in alcol e negli altri solventi organici. Esposta a lungo all'aria imbrunisce. È un antisettico urinario, affine, per struttura chimica e attività

Digitized by Google

antibatterica, a un altro derivato del 5-nitrofurano, il *nitrofurazone* (5-nitro-2-furaldeide semicarbazone), impiegato come antisettico locale.

Dei molti analoghi della n. studiati come antisettici urinari, gli unici di importanza clinica sono il *nifuratel*: 5-(metilmercaptometil)-3-(5-nitro-2-furfurilidene) amino-2-ossazolidinone (N. R.: Macmiror) e il *nifurpipone*: 1-2-(4-metilpiperazin-1-il) acetil-2-(5-nitrofurilidene) idrazina. Ambedue questi composti hanno proprietà farmacologiche e antibatteriche simili a quelle della n.; in più, il nifuratel è usato per via topica come fungicida e tricomonicida nelle vulvovaginiti.

La n. agisce come batteriostatico e solo ad alte concentrazioni ha anche effetto battericida. L'attività è nettamente maggiore a pH acido. Il suo spettro d'azione comprende la quasi totalità dei microrganismi patogeni urinari, sia grampositivi che gramnegativi. Particolarmente sensibili sono la maggior parte dei ceppi di *Staphylococcus pyogenes, aureus* e *albus, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli, Aerobacter aerogenes* ed altri batteri coliformi; meno sensibili sono *Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Alcaligenes faecalis* e i corinebatteri.

Un'interessante proprietà dei nitrofurani è la bassa frequenza di resistenza batterica, che comunque è sempre di tipo cromosomale. Non sembra esista resistenza crociata con altri chemioterapici e antibiotici. Ancora oscuro è il meccanismo dell'azione antibatterica svolta dalla n. L'ipotesi più accreditata è quella che attribuisce alla n., e ai 5-nitrofurani in genere, la capacità di sottrarre elettroni a sistemi enzimatici essenziali per alcuni processi sintetici vitali dei microrganismi.

La n. è prontamente assorbita nel tratto gastrointestinale. Viene largamente metabolizzata, prevalentemente nel fegato, e soltanto il 30-40% della dose somministrata viene escreto con le urine. Ha un'emivita plasmatica di 20-60 min.

La concentrazione del farmaco nelle urine può divenire maggiore quando il pH urinario è intorno a 5. In caso di insufficienza renale i livelli urinari possono risultare insufficienti mentre aumentano i livelli sierici con conseguente aumento di effetti collaterali sistemici.

La n. e i suoi analoghi sono indicati nel trattamento di infezioni acute e croniche dell'apparato genitourinario dovute a microrganismi a essi sensibili; hanno specifica indicazione nelle forme causate da microrganismi resistenti ad altri chemioterapici e agli antibiotici. Su alcuni di questi presentano il vantaggio di possedere uno spettro d'azione antibatterica altrettanto ampio con una minore incidenza di fenomeni secondari. Sono state impiegate con successo anche nella terapia di infezioni delle vie aeree superiori e in affezioni sostenute da *Trichomonas*.

La dose media giornaliera di n. nell'adulto è di 300-400 mg (5 mg/kg) suddivisi in 3-4 somministrazioni, preferibilmente durante i pasti per diminuire la possibilità di insorgenza di nausea e vomito. Nei bambini la dose è di 6-8 mg/kg in 4 somministrazioni. La somministrazione deve essere continuata per almeno 3 giorni dopo che le urine sono diventate sterili, ma è consigliabile prolungare la terapia per 10-14 giorni.

La n. è farmaco poco tossico e assai ben tollerato. L'effetto collaterale più frequente (ca. il 10% dei pazienti) è rappresentato da nausea e vomito, specie se l'ingestione è avvenuta lontano dai pasti a stomaco vuoto; l'effetto è dose-dipendente e quindi può essere limitato riducendo la dose. Sono stati, inoltre, descritti casi di grave neuropatia periferica (specie in soggetti debilitati), dispnea, prurito, febbre, eruzioni cutanee e anemia emolitica (in pazienti con carenza genetica di glicoso-6-fosfatodeidrogenasi).

La n. è controindicata in neonati con meno di 3 mesi (la controindicazione riguarda anche le madri che allattano bambini di questa età, perché la n. passa facilmente nel latte, o che si trovano negli ultimi mesi di gravidanza) e nei pazienti con insufficienza renale (clearance di creatinina inferiore a 40 ml/min).

Bibliografia

Kagan B. M., *Antimicrobial Chemotherapy*, 1980, Saunders, Philadelphia, p. 148.

Laurence D. R., *Farmacologia clinica*, 1981, Piccin, Padova, p. 59.

Modell W., *Drugs of Choice 1980-81*, 1980, Mosby, St. Louis, p. 646.

Neuman M., *Vademecum degli antibiotici*, 1980, Marrapese, Roma, p. 359.

TITO BERTI

NITROGLICERINA

Sin.: trinitrina. - F. *nitroglycérine*. - I. *nitroglycerin*. - T. *Nitroglyzerin*; *Sprengöl*. - S. *nitroglicerina*.

La denominazione *nitroglicerina* è impropria, perché non si tratta di un nitroderivato R—NO_2, bensì di un estere nitrico R—O—NO_2. La n. corrisponde alla formula bruta $C_3H_5N_3O_9$ e alla formula di struttura:

$$\begin{array}{l} CH_2{-}O{-}NO_2 \\ | \\ CH{-}O{-}NO_2 \\ | \\ CH_2{-}O{-}NO_2 \end{array}$$

Si prepara aggiungendo lentamente glicerina anidra a una miscela solfonitrica; la reazione è esotermica e bisogna mantenere la temperatura tra 10 e 20 °C. Terminata l'aggiunta, si diluisce con acqua ghiacciata, si lava l'estere con acqua e con soluzione alcalina per eliminare tutta l'acidità e, prima dell'impiego, si filtra attraverso tela o panno per eliminare le impurezze meccaniche.

Si presenta sotto forma di liquido oleoso, incolore se puro, non igroscopico, inodore, di sapore dolce bruciante. Il p.s. a 15 °C = 1,60; n_D^{20} = 1,4744. Per raffreddamento cristallizza, ma con difficoltà perché rimane facilmente allo stato di soprafusione. Poco solubile in acqua (a 15 °C = 1,6 g/l), è miscibile in ogni rapporto con alcol, acetone, etere, cloroformio, benzene. Riscaldata a 180 °C, o per percussione, o per urto esplode con straordinaria violenza, decomponendosi secondo l'equazione:

$$2C_3H_5O_3(NO_2)_3 \rightarrow 3N_2 + 6CO_2 + 1/2O_2 + 5H_2O$$

Come si nota, 2 molecole di n. (330 ml ca.) liberano 14,5 molecole di gas, a temperatura molto elevata, ciò che ne spiega l'effetto esplosivo.

In clinica la n. è impiegata negli spasmi arteriosi coronarici (*angina pectoris*). L'azione è meno immediata di quella del nitrito di amile, ma più duratura, anche con dosi molto piccole (1 mg); in genere, gli esteri nitrici sono farmaci che, oltre a provocare vasodilatazione, diminuiscono il lavoro cardiaco per vasodilatazione periferica che diminuisce il carico.

La n. agisce in maniera rapidissima ed efficace specialmente quando venga somministrata per via sublinguale, perché in tal modo, oltre ad assorbirsi con grande velocità, sfugge al circolo portale; nel fegato, ma anche nel sangue, viene infatti rapidamente metabolizzata.

La dose media perlinguale è di 0,5-1 mg, ripetibile parecchie volte nelle 24 h.

Negli operai che lavorano nelle fabbriche di esplosivi

Digitized by Google

non è raro l'avvelenamento cronico, favorito dal fatto che l'assorbimento della n. avviene facilmeote per via cutanea; si manifesta con cefalea, vertigini, vomito, cianosi e anche alterazioni psichiche. Il maneggio continuato per alcuni giorni produce generalmente assuefazione; la suscettibilità all'azione della n. viene aumeotata dall'alcol. Caratteristica dell'avvelenamento da n. è la formazione di metemoglobina, dovuta alle spiccate proprietà ossidanti degli ioni nitroso e nitrico.

Dopo la n. sono apparsi numerosi altri esteri nitrici, che hanno largamente sostituito la n. nell'impiego clinico. Per una trattazione dettagliata, si rimanda alla voce NITRITI.

QUINTINO MINGOIA

NITROPRUSSIATO DI SODIO: V. IPOTENSIVE SOSTANZE (VIII, 509).

NITROSAMINE

F. *nitrosamines.* - I. *nitrosamines.* - T. *nitrose Aminen.* - S. *nitrosaminas.*

Le nitrosamine appartengono alla classe degli N-nitroso derivati e comprendono i composti organici in cui è presente una funzione aminica nitrosata. Si formano per nitrosazione di amine secondarie e terziarie, alifatiche e aromatiche, sia *in vitro* che *in vivo.*

Il principale agente nitrosante è l'anidride nitrosa (N_2O_3) che si forma reversibilmente da ac. nitroso; la reazione è catalizzata da alcuni anioni, bromuri, cloruri, fosfati e in particolare tiocianati.

N. preformate sono state riscontrate negli alimenti, nei farmaci, nei pesticidi e nel fumo di tabacco, in quantità dell'ordine di microgrammi; formazione *in vivo* di n. è stata evidenziata nel succo gastrico, favorita dalla presenza nella saliva di quantità significativa di ione nitroso derivante dalla riduzione microbica del nitrato ingerito.

Le n. sono sostanze dotate di elevata azione mutagena, cancerogena ed embriotossica. Il trattamento con dosi di 0,5 mg/kg, prolungato per 1-5 anni, secondo la specie, ha provocato in vari animali (roditori, cane, suino, scimmia, pesci) l'insorgenza di tumori a livello epatico, polmonare e renale. Tra le più studiate e le più attive sono la dimetilnitrosamina (DMNA), $C_2H_6N_2O$, e la dietilnitrosamina (DENA), $C_4H_{10}N_2O$, appartenenti alla classe delle n. volatili.

L'esposizione al rischio per l'uomo deriva da tutte quelle situazioni in cui si realizza la contemporanea presenza di amine, o precursori di amine (proteine, aminoacidi, sali ammonici quaternari), e ione nitroso, in particolari condizioni di reagibilità.

Inibitori di formazione delle n. *in vitro* e *in vivo* sono l'ac. ascorbico e i tocoferoli e in genere tutti i composti che iotervengono in modo competitivo nella reazione tra ione nitroso e amina.

V. anche: NITRITI.

Bibliografia

David H., *Adv. Environ. Sci. Techn.*, 1980, **10**, 39.
Goodhead K., Gough T. A., *Food Cosmet. Toxicol.*, 1975, **13**, 307.
Walker E. A. *et al.*, *Environmental N-Nitroso Compounds Analysis and Formation, Proc. Working Conf. held at the Polytechnical Institute, Tallinn, Estonian SSR, 1-3 oct. 1975.*
White R. H. *et al.*, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 1974, **57**, 1380.

ANGELO STACCHINI

NITROSOUREE

F. *nitrosurées.* - I. *nitrosoureas.* - T. *Nitrosoharnstoffe.* - S. *nitrosouréa.*

Le nitrosouree sono una classe di farmaci dotati di attività antitumorale. Dal punto di vista strutturale possono essere distinte in due principali categorie: la prima comprende composti come la 1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea (carmustina, BCNU), la 1-(2-cloroetil)-3-cicloesil-nitrosourea (lomustina, CCNU), insieme al suo metilderivato (semustina, metil-CCNU), e cioè cloroetilnitrosouree prive di molecole di zucchero. La seconda categoria è formata dalla streptozotocina, antibiotico naturale derivato dallo *Streptomyces achromogenes*, e dalla clorozotocina, il più recente cloroetilderivato: ambedue questi composti contengooo una molecola di glicoso.

L'azione antitumorale delle n. si esercita principalmente attraverso la formazione spontanea, nei liquidi biologici, di composti alchilanti, sia metilderivati che cloroetilderivati, i quali, in funzione di ioni carbonio fortemente elettrofili, possono alchilare numerosi componenti cellulari e principalmeote le basi puriniche e pirimidiniche del DNA. In particolare, le n. sono degli agenti alchilaoti bifunzionali potendo formare forti legami di covalenza fra le due eliche degli acidi nucleici.

Nella degradazione fisiologica delle n. si ottengono, oltre ai derivati alchilanti, isocianati organici che carbamilano le proteine cellulari, in tal modo inattivando enzimi coinvolti nel processo di riparazione dei danni prodotti nel DNA dalla stessa alchilazione. Studi *in vitro* e *in vivo* non hanno dimostrato chiaramente una correlazione fra attività carbamilante e azione antitumorale di questo gruppo di farmaci, bensì una diretta proporzionalità con la tossicità mielodepressiva.

La caratteristica predominaote delle n., dal punto di vista farmacocinetico, è un'elevata liposolubilità che le rende capaci di superare la barriera ematoencefalica e ne rende utile l'impiego sia nel trattamento di tumori cerebrali primitivi o secondari, sia oel trattamento di localizzazioni leucemiche meningee.

La lomustina (CCNU) e la semustina (metil-CCNU) sono rapidamente assorbite dal tratto gastrointestinale,

TAB. I. SPETTRO DI ATTIVITÀ ANTITUMORALE DELLE NITROSOUREE

Farmaco	Tipo di tumore						
	Cervello	Colon	Stomaco	Hodgkin	Polmone	Melanoma	Pancreas
BCNU	+	+	±	+	±	+	?
CCNU	+	±	±	+	+	±	?
metil-CCNU	±	+	+	+	±	+	?
streptozotocina	—	—	?	+	—	?	+

+ = attività discreta — = nessuna attività
± = attività modesta ? = attività indeterminata

Digitized by Google

completamente metabolizzate ed eliminate per via renale con una semivita ematica che varia dalle 16 alle 48 h.

La carmustina (BCNU) e la streptozotocina vengono somministrate per via endovenosa essendo caratterizzate da una semivita molto breve, di ca. 15 min, da un metabolismo e una distribuzione tessutale molto rapidi.

I metaboliti attivi del BCNU raggiungono rapidamente, nel liquido cerebrospinale, concentrazioni elevate e pari al 15-30% dei valori ematici.

La tossicità delle n. è caratterizzata, principalmente, da una mielodepressione tardiva che si manifesta dalle 4 alle 6 settimane dopo la somministrazione dei farmaci: la trombocitopenia e la leucopenia sono, in genere, le manifestazioni più imponenti, mentre più rara è l'anemia. Altri effetti collaterali molto comuni sono la nausea e il vomito, mentre solo dopo somministrazione di BCNU è stato descritto dolore urente nella sede di iniezione endovenosa.

La tossicità ritardata a carico del midollo osseo emopoietico rappresenta un'importante limitazione all'uso clinico intensivo di questi farmaci e complica notevolmente il loro impiego in combinazioni polichemioterapiche.

Le dosi comunemente impiegate in monochemioterapia, a intervalli di 6-8 settimane, sono le seguenti: BCNU, 150-200 mg/m² e.v.; CCNU, 100-130 mg/m² e metil-CCNU, 150-200 mg/m², ambedue per via orale.

La streptozotocina, priva di attività carbamilante e di tossicità sul midollo osseo emopoietico, può essere invece somministrata, a intervalli di 3-4 settimane, alla dose massima di 1,5 g/m² e.v. Le n. hanno dimostrato di possedere un ampio spettro di attività nei confronti delle neoplasie umane (tab. 1): le principali indicazioni comprendono i tumori cerebrali, gastrointestinali, il linfoma di Hodgkin, il carcinoma polmonare a piccole cellule e il melanoma.

Soltanto la streptozotocina è attiva nei confronti del carcinoma del pancreas, mentre è ancora prematura un'esatta definizione dell'efficacia antitumorale dell'ultimo cloroetilderivato: la clorozotocina.

In particolare, una chemioterapia aggiuntiva con BCNU ha dimostrato di aumentare in maniera significativa la sopravvivenza di pazienti operati radicalmente per glioblastoma. Il ruolo del metil-CCNU nella polichemioterapia palliativa dell'adenocarcinoma del colon e del retto non è ancora esattamente definibile e gli studi clinici controllati della sua associazione con 5-fluorouracile nel trattamento aggiuntivo delle stesse neoplasie (stadi B_2 e C di Dukes) non sono ancora arrivati a termine. Nella terapia dei linfomi di Hodgkin questi farmaci vengono attualmente impiegati nel trattamento di seconda o terza istanza dopo il fallimento delle polichemioterapie MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina, prednisone) e ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina), mentre una n., specialmente il CCNU, è compresa nei regimi di associazione più efficaci nei confronti del carcinoma polmonare a piccole cellule.

Bibliografia

Carter S. K., *The Clinical Evaluation of Analogues. IV. Nitrosoureas*, in Carter S., Sakurai Y. eds., *Recent Results in Cancer Research. New Anticancer Drugs*, 1980, Springer, Berlin, p. 119.

Schein P. S., *Nitrosoureas* in Crooke S. T., Prestayko A. W., *Cancer and Chemotherapy*, III, 1981, Academic Press, New York, p. 37.

TERESITA MAZZEI

NOBELIO: v. ELEMENTI CHIMICI (V, 871).

NOCARDIA GENERE

Il genere *Nocardia* Trevisan, 1889 (dal nome del veterinario franc. E. I. E. Nocard) appartiene all'ordine *Actinomycetales*. Già attribuito, con il genere *Actinomyces*, alla famiglia *Actinomycetaceae*, nell'ultima edizione del «Bergey's Manual of Determinative Bacteriology» (1974) esso è assegnato alla famiglia *Nocardiaceae*, una delle otto famiglie nelle quali l'ordine è attualmente suddiviso.

I microrganismi dell'ordine *Actinomycetales* formano filamenti ramificati, che in alcune famiglie hanno grande tendenza a frammentarsi precocemente in forme coccoidi e/o bacillari (ad es., *Actinomycetaceae*), mentre in altre sono ben sviluppati sino a formare un micelio (ad es., *Streptomycetaceae*).

Le caratteristiche morfologiche, biochimiche e fisiologiche che provano l'indiscussa appartenenza degli actinomiceti al gruppo dei batteri, e non a quello dei funghi, sono descritte nella voce ACTINOMICETI.

Il g. *N.* comprende sia forme coccoidi e bacillari, sia forme filamentose; queste ultime possono dar luogo a un micelio vegetativo o anche a un micelio aereo. Si tratta di microrganismi aerobi, grampositivi, a volte parzialmente acidoresistenti, non mobili, privi di endospore. Molte specie producono pigmenti, tra i quali i più comuni sono i carotenoidi.

Le specie del g. *N.* si coltivano facilmente nei comuni terreni di coltura. Le colonie, piccole all'inizio, raggiungono (dopo 8-10 giorni) diametri variabili da 0,2 a 0,5 cm.

Sono generalmente soffici, pastose, di colore vivo (rosso, giallo, marrone-scuro, etc.); il micelio aereo è presente solo in poche specie.

La moltiplicazione avviene per *segmentazione* del citoplasma all'interno della cellula filamentosa, e il distacco dei vari segmenti si attua per dissoluzione della membrana cellulare. La porzione fragmentata del micelio in adatte condizioni colturali germina e sviluppa un nuovo micelio.

Nelle colture vecchie di alcune specie le cellule ifali si dissolvono dando origine a forme bacillari più o meno lunghe, per cui il micelio si può osservare facilmente solo nei primi stadi di crescita.

Il g. *N.* comprende 31 specie. La maggior parte sono saprofite del suolo, ove contribuiscono, assieme alla varia e abbondante microflora presente, alla mineralizzazione della sostanza organica. Altre vivono in simbiosi con le radici delle piante; poche producono sostanze ad azione antibiotica; alcune sono capaci di utilizzare la paraffina quale unica fonte di carbonio, per cui vengono attualmente utilizzate nella produzione di sostanze organiche dal petrolio.

L'importanza medica del g. *N.* è dovuta al fatto che alcune specie sono patogene per l'uomo o per gli animali domestici (v. NOCARDIOSI; MICETOMA).

Bibliografia

Buchanan R. E., Gibbons N. E., *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 1974, 8 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.

Waksman S. A., *The Actinomycetes*, 1961, Williams & Wilkins, Baltimore.

ANTONIO TONOLO

NOCARDIOSI

F. *nocardiose*. - I. *nocardiosis*. - T. *Nocardiose*. - S. *nocardiosis*.

Alcune specie del genere *Nocardia* (v. NOCARDIA GENERE) sono patogene per l'uomo e sono state indicate tra gli

Digitized by Google

Fig. 1. N. polmonare. Ascessi multipli confluenti a carico di entrambi i polmoni. Uomo di 30 anni, venuto a morte dopo 3 settimane di malattia. (*Da Emmons et al.*).

agenti responsabili del micetoma a etiologia batterica (v. MICETOMA). Il termine *nocardiosi*, tuttavia, designa una malattia umana caratterizzata da localizzazione polmonare primitiva eventualmente seguita da diffusione ematogena a vari organi, con predilezione per il S.N.C.

La specie di *Nocardia* più frequentemente in causa è *N. asteroides*, seguita da *N. farcinica* (che peraltro, secondo alcuni AA., deve considerarsi sinonimo della precedente) e da *N. brasiliensis*.

Studi recenti hanno dimostrato che la n. è molto più frequente di quanto si ritenesse fino a poco tempo fa.

N. asteroides è una specie cosmopolita e la n. non presenta alcuna peculiarità di distribuzione geografica. Ne sono colpiti sia i maschi che le femmine (con una certa prevalenza dei primi), di solito nel 3°-4° decennio di vita. A differenza di *Actinomyces israelii*, sostenitore delle varie forme di actinomicosi (v.), *N. asteroides* non è mai stata isolata dall'uomo sano. Il suo habitat abituale è rappresentato dal terreno; l'infezione avviene prevalentemente per via aerea, tramite inalazione di polvere infetta. Molte infezioni, probabilmente, decorrono in forma estremamente lieve e guariscono con rapidità; pochi sono i casi che giungono all'osservazione clinica.

La n. si presenta quindi, quasi sempre, come una malattia polmonare; le lesioni possono essere limitate ai polmoni oppure interessare altri organi. In casi rari la prima localizzazione si ha a livello gastrointestinale, per ingestione di polvere infetta con il cibo.

La lesione polmonare assume aspetti assai vari, da un tipo nodulare unico o multiplo, a epatizzazioni massive, a disseminazioni miliari (fig. 1). La sintomatologia, consistente in febbre, malessere, perdita di peso, sudori notturni e dolore pleurico, è del tutto aspecifica e viene facilmente confusa con quella della tbc polmonare, tanto più che anche nella n. le caverne e le emottisi non sono rare. In alcuni casi il processo si estende dal polmone alla pleura e alla parete toracica, fino a superficializzarsi con tragitti fistolosi.

Nella n. disseminata al S.N.C., che, come già detto, è una delle sedi preferite di localizzazione secondaria di *N. asteroides* e può essere interessato anche in casi di infezione polmonare inapparente, si ha formazione di ascessi unici o multipli, i quali ultimi tendono a confluire in un unico grande ascesso (fig. 2). Si può avere interessamento delle meningi.

Tra le altre sedi di localizzazione per diffusione ematogena, la più importante è rappresentata dal rene, dove le lesioni, inizialmente corticali, possono estendersi alla parte midollare. Seguono, con frequenza decrescente: endocardio, miocardio, pericardio, milza, fegato, surrene. Le lesioni ossee sono rare.

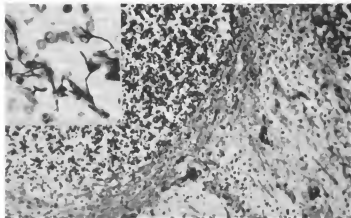



Fig. 2. Particolare di ascesso cerebrale da *Nocardia asteroides*. Essudato composto da polimorfonucleati. Ematossilina-eosina; ca. 200 ×. Nel riquadro *in alto a sinistra*, l'immagine di uno striscio dell'essudato, colorato con il Gram; si notano numerosi filamenti ramificati di *Nocardia*. Ca. 1200 ×. (*Da Emmons et al.*).

Digitized by Google

Nelle sue sedi d'impianto *N. asteroides* provoca una reazione infiammatoria acuta purulenta simile a quella sostenuta dai comuni piogeni. Il quadro è quello di ascessi multipli e confluenti, che nel polmone possono interessare parzialmente o interamente un lobo o anche più lobi; frequente l'estensione alla pleura, con empiema. La reazione istiocitaria e fibroblastica demarcante è assai più modesta di quella che si osserva nelle infezioni da *Actinomyces israelii;* rare le cellule giganti. Negli ascessi è agevole la dimostrazione microscopica del microrganismo in forma di sottili filamenti ramificati (fig. 2), di diametro non superiore a 1 μm, i quali si distribuiscono in modo irregolare nel materiale purulento, senza alcuna tendenza a raggrupparsi in formazioni a drusa, come si verifica, invece, per gli actinomiceti. Spesso, anzi, i filamenti tendono a frammentarsi in brevi segmenti che possono essere erroneamente interpretati come bacilli tubercolari o altri batteri, tanto più che col metodo di Ziehl-Neelsen essi dimostrano un certo grado di acidoresistenza, inferiore, però, a quella del bacillo tubercolare. Per la dimostrazione del microrganismo sono utili i metodi di Gram e di Gomori, che risultano superiori a quello dell'ac. periodico-Schiff, assai dimostrativo per altri miceti.

La diagnosi differenziale delle n. polmonari va fatta praticamente con tutte le pneumopatie croniche, anche da miceti, e in particolare con le forme tubercolari, nei riguardi delle quali la distinzione radiologica è raramente possibile. Spesso il riconoscimento di *Nocardia* nell'escreato del paziente costituisce l'unico elemento per la corretta diagnosi.

La diagnosi differenziale deve prendere in considerazione anche l'actinomicosi, il carcinoma e il sarcoma, nonché gli ascessi cerebrali a diversa etiologia batterica.

La diagnosi di laboratorio è basata sull'esame morfologico e colturale dell'escreato o del pus.

L'esame morfologico utilizza strisci colorati con il Gram, con il Giemsa e con un metodo per la rivelazione dell'acidoresistenza, che tenga conto della minore resistenza alla decolorazione di *Nocardia* rispetto a *Mycobacterium tuberculosis.* Le ife sono gram-positive; se ne consiglia la ricerca nei preparati colorati con il Gram prima dell'osservazione di quelli colorati per l'acidoresistenza.

Per la coltura, i terreni non devono contenere antibiotici; l'incubazione a temperatura superiore a 37 °C (fino a 50 °C) può inibire la crescita dei contaminanti, consentendo l'isolamento di *N. asteroides*, che è termofila. Le colonie possono essere bianche, di aspetto cretoso, oppure di colore arancione; per subcoltura si ottengono colonie di colore arancione intenso anche dalle colonie bianche. Le ife sono di diametro non superiore a 1 mμ, ramificate, e si accrescono per allungamento alle estremità.

Test immunologici (sierologici e cutanei) non sono utili nella diagnosi della n.

Tra gli animali di laboratorio, il topo, la cavia e il coniglio sono sensibili all'infezione sperimentale. *N. asteroides* induce sia anticorpi umorali, sia ipersensibilità ritardata.

La diagnosi precoce della localizzazione primitiva polmonare è essenziale per una prognosi favorevole e per l'efficacia della terapia. L'elevata mortalità (50%) per n. riportata in letteratura trova spiegazione proprio in una diagnosi tardiva, fatta quando si era già verificata diffusione ematogena, con ascessi secondari in altri organi.

I sulfamidici sono i farmaci di elezione. Nel tentativo di migliorare i risultati sono stati spesso associati a streptomicina o tetraciclina.

Prove *in vitro* hanno dimostrato che l'associazione più efficace è quella con ampicillina e capreomicina, ma la esperienza clinica al riguardo è ancora scarsa.

In caso di ascessi, sono necessari l'incisione e il drenaggio. L'asportazione chirurgica di lesioni croniche circoscritte è vantaggiosa.

Bibliografia

Emmons C. W., Binford C. H. *et al.*, *Medical Mycology*, 1977, Lea & Febiger, Philadelphia.
Wilson J. W., Orda A., Plunkett Ph. D., *The Fungous Diseases of Man*, 1965, Univ. California Press, Berkely, Los Angeles.

CESARE CAVALLERO*

NOCE MOSCATA

F. *noix muscade.* - I. *nutmeg.* - T. *Muskatnuss.* - S. *nuez muscada.*

È il seme, spogliato dal guscio e dall'arillo (*macis*), della *Myristica fragrans* Houttuyn (*Myristica muscata* Thunberg, *Myristica officinalis* Hooker), miristicacea spontanea, specialmente delle Molucche, e coltivata in parecchie altre zone tropicali.

È di forma ovale o tondeggiante, lungo fino a 3 cm, largo fino a 2 cm, pesante, reticolato-rugoso, di colore grigio-rossastro nelle parti rilevate, grigio-biancastro nei solchi. Internamente è ceroso, grigio-brunastro, attraversato da numerose venature rosso-brune. L'odore è forte, aromatico, gradevole, il sapore caldo-aromatico.

Contiene olio etereo (dal 3% sino al 15%), costituito prevalentemente da α-canfene e da *d*-canfene (ca. 80%) e inoltre da dipentene, β-pinene, *p*-cimene, *d*-linalolo, terpineolo, borneolo, geraniolo, safrolo, miristicina, elemicina, eugenolo, isoeugenolo, acidi organici liberi ed esterificati (miristico, formico, acetico, butirrico, caprilico). Oltre ad olio etereo, contiene grasso, amido, pentosano, furfurolo, pectine, saponine, enzimi.

La noce moscata e, specialmente, l'olio essenziale sono dotati di proprietà psicodislettiche, che sembra siano dovute a due sostanze in essa contenute, la miristicina e l'elemicina, che si trasformerebbero nell'organismo in trimetossianfetamina e in metossimetilendiossianfetamina (v. MESCALINA). Nell'uomo, per ingestione di 1-2 noci, si verificano sintomi di intossicazione, consistenti in irritazione del tubo gastroenterico, eccitamento, delirio: fenomeni che scompaiono nelle 24 h.

Usata un tempo come stimolante ed eupeptico, in polveri digestive, o come carminativo in associazione con altri farmaci ad azione simile, oggi trova impiego solo come aromatizzante in culinaria.

RED.

NOCE VOMICA

F. *noix vomique.* - I. *nux vomica.* - T. *Brechnuss.* - S. *nuez vómica.*

È costituita dai semi maturi e secchi dello *Strychnos nux vomica* L., albero appartenente alla famiglia delle Loganiacee, che cresce a Ceylon, a Giava, in Tailandia, etc.

I semi sono discoidi, a forma di moneta, con le facce concavo-convesse, a bordi arrotondati; hanno un diametro di 2-2,5 cm e uno spessore di 3-4 mm. Il colore è grigio-verdastro, lucido, e vellutato per un fitto rivestimento di peli corti, sericei, disposti a raggio.

La noce vomica contiene dall'1 al 3% di alcaloidi, soprattutto stricnina e brucina. Le proprietà farmacologiche della n. v. sono dovute soprattutto al suo alcaloide principale, la stricnina (v.). La brucina possiede attività paragonabile a quella della stricnina, ma più debole.

Il suo estratto fluido è stato usato come amaro tonico; attualmente la n. v. trova impiego solo per l'estrazione dei principi attivi in essa contenuti.

È citata nella F. U. VIII.

EMANUELA ORTOLANI

Digitized by Google

NODOSITÀ IUXTARTICOLARI

Sin.: *noduli iuxtarticolari.* - F. *nodosités juxta-articulaires.* - I. *juxta-articular nodules.* - T. *juxtaartikuläre Knoten.* - S. *nôdulos yuxtaarticulares.*

Nodosità situate nel tessuto sottocutaneo in prossimità di articolazioni e prominenze ossee si possono avere in corso di varie condizioni cliniche quali: l'aerodermatite cronica atrofizzante, la lue terziaria, il *pian*, la lebbra e il lupus eritematoso sistemico. Il reperto è tuttavia particolarmente significativo e caratteristico della malattia reumatica, dell'artrite reumatoide e del morbo di Still.

Noduli reumatici

Detti anche *noduli di Meynet*, si osservano, abbastanza di rado, nel reumatismo articolare acuto, in genere in soggetti con ben evidenti manifestazioni cardiache. Si tratta di noduli sottocutanei di qualche millimetro di diametro, ricoperti da cute di aspetto normale, mobili, solo di rado aderenti ai piani profondi, di forma sferica od ovalare, duro-fibrosi, indolenti alla palpazione. Compaiono in numero variabile da poche unità fino a varie decine e si localizzano soprattutto a livello delle articolazioni e delle prominenze ossee (articolazioni delle mani, occipite, olecrano, etc.). Scompaiono nell'arco di giorni o settimane col regredire dell'episodio acuto.

Istologicamente si osserva nell'ipoderma un granuloma a palizzata costituito da 3 zone: una zona centrale con degenerazione fibrinoide del connettivo, una intermedia con istiociti e una periferica con cellule infiammatorie.

Nella diagnosi differenziale bisogna tenere presente che, in bambini senza manifestazioni di malattia reumatica, noduli pararticolari con aspetto istologico molto simile possono rappresentare casi di granuloma anulare profondo.

Noduli dell'artrite reumatoide

Si osservano nel 15-20% dei casi di artrite reumatoide. Compaiono lentamente, senza relazione con le esacerbazioni della malattia. Si localizzano a livello dell'avambraccio sul lato ulnare, sotto il gomito, sul dorso delle mani e su piedi, ginocchia, orecchie, più di rado in altre zone, specie se sottoposte a pressione (sacro, natiche, talloni). Variano da pochi millimetri a vari centimetri di diametro; sono in genere più grandi di quelli della malattia reumatica, duri alla palpazione, ricoperti da cute normale, mobili o aderenti ai piani profondi. Talvolta, dopo un trauma, si possono ulcerare.

A differenza di quelli della malattia reumatica persistono per anni. Si accompagnano di regola, ma non obbligatoriamente, alle forme più gravi di artrite reumatoide e nel siero si trovano sempre fattore reumatoide e fattori antinucleari. Istologicamente, l'aspetto è paragonabile a quello del nodulo della malattia reumatica: zone di degenerazione fibrinoide del connettivo, istiociti disposti a palizzata, talvolta cellule giganti, infiltrato infiammatorio.

Anche nell'artrite reumatoide giovanile o morbo di Still si possono avere noduli sottocutanei, soprattutto in soggetti con test di Waaler-Rose positivo. Sono però meno frequenti (6-9% dei casi) che nell'artrite reumatoide.

Bibliografia

Degos R., *Dermatologie*, 1953, Flammarion, Paris.
Demis D. J., Dobson R. L., McGuire J., *Clinical Dermatology*, 1979, Harper & Row, Hagerstown.
Fitzpatrick T. B., Eisen A. Z. *et al.*, *Dermatology in General Medicine*, 1979, 2 ed., McGraw-Hill, New York.
Lever W. F., Schaumburg-Lever G., *Histopathology of the Skin*, 1975, 5 ed., Lippincott, Philadelphia.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Montgomery H., *Dermatopathology*, 1967, Harper & Row, New York.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, 3 ed., Blackwell, Oxford.

FRANCESCO BASSETTI

NODULI DEI MUNGITORI

F. *nodules des trayeurs.* - I. *milkers' nodules.* - T. *Melkerknoten.* - S. *nódulos de los ordenadores.*

Il nodulo dei mungitori è un'infezione virale della cute che insorge nell'uomo in seguito al contatto con bovini affetti da paravaccino, dopo un'incubazione variabile da pochi giorni a 2 settimane. La prima descrizione della dermatosi si deve ad E. Jenner nel 1779. La malattia è ubiquitaria e colpisce con particolare frequenza i mungitori, gli addetti al controllo e alla macellazione del bestiame e i veterinari. Il contagio avviene attraverso il diretto contatto con il bestiame infetto in cui le lesioni si localizzano elettivamente ai capezzoli delle vacche e nella bocca dei vitelli.

Alle mani, particolarmente al dorso delle dita, compaiono elementi eritematopapulosi che si trasformano rapidamente in lesioni nodulari, di forma irregolarmente rotondeggiante, di diametro variabile da 1 a 2 cm, rilevati sulla cute circostante, depressi al centro, di colorito rosso-bruno. Spesso è presente eritema perilesionale. Nella zona centrale delle lesioni più antiche possono comparire vegetazioni papillomatose ricoperte, in parte, da un essudato sierofibrinoso o ematico (fig. 1). Sono descritte in alcuni casi linfangiti con linfadenopatia consensuale e modesta sintomatologia febbrile. Le manifestazioni regrediscono spontaneamente in 4-6 settimane con completa *restitutio ad integrum*; talora persiste in sede di lesione una lieve pigmentazione brunastra. Occasionalmente sono colpite altre zone scoperte come i polsi, gli avambracci e il volto. Una o due settimane dopo la comparsa delle lesioni nodulari si possono osservare sugli arti manifestazioni papulovescicolari a tipo eritema polimorfo.

L'esame istologico mostra ipercheratosi, paracheratosi e notevole acantosi dell'epidermide; lo strato spinoso presenta edema intracellulare con evoluzione spongiotica. Corpi inclusi simili a quelli del vaiolo e del vaccino possono essere presenti nel citoplasma o, meno frequentemente, nei nuclei delle cellule epiteliali. Nel derma superficiale si osserva una reazione granulomatosa aspecifica con numerosi capillari neoformati.

La malattia è dovuta a un parapoxvirus simile, dal punto di vista morfologico e sierologico, al virus dell'*orf* (dermatite pustolosa della pecora trasmissibile all'uomo)

Fig. 1. Tipico aspetto clinico di n. dei m. (*Osservazione Fazio*).

Digitized by Google

e differente dal virus del vaiolo e da quello vaccinico: pertanto non esiste immunità crociata fra i n. dei m., il vaccino e il vaiolo; la vaccinazione antivaiolosa non protegge contro le infezioni da paravaccino.

In considerazione dei dati anamnestici e clinici, la diagnosi, a sintomatologia conclamata, è relativamente agevole. La diagnosi differenziale si deve porre con l'*orf*, le pustole del vaccino, le verruche volgari, il granuloma piogenico, i granulomi da corpo estraneo, la tularemia, il sifiloma, il carbonchio e la piodermite sifiloide. Le callosità professionali del pollice, causate dal metodo svizzero di mungitura, possono trarre in errore solo osservatori inesperti.

La malattia guarisce spontaneamente in poche settimane; può essere utile, talvolta, una terapia sintomatica. Solo in caso di superinfezione sono indicati antibiotici a largo spettro che potranno essere impiegati anche per uso topico. Sebbene il virus sia stato isolato, attualmente non è ancora disponibile un vaccino specifico.

Bibliografia

Degos R., *Dermatologie*, 1980, Flammarion, Paris.
Friedman-Kein A., *Milkers' Nodule*, in Demis D. J., Dobson L. R., McGuire J., *Clinical Dermatology*, 1977, Harper & Row, New York.
Lever F. W., Schaumburg-Lever G., *Histopathology of the Skin*, 1975, Lippincott, Philadelphia.
Lowy D. R., *Milker's Nodules*, in Fitzpatrick T. B., Eisen A. Z. *et al.*, *Dermatology in General Medicine*, 1979, McGraw-Hill, New York.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Nagington J., *Milker's Node*, in Rook A., Wilkinson B., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, Blackwell, Oxford.

MARCELLO FAZIO

NODULO

F. *nodule*. - I. *nodule*. - T. *Knötchen*. - S. *nódulo*.

Le dizioni *nodulo, nodo, nodosità* (che si comprendono in quella generica di *formazione nodulare*) in anatomia patologica e in chirurgia stanno a indicare masse circoscritte di tessuto poste entro o alla superficie degli organi, grossolanamente tondeggianti e generalmente solide, di dimensioni approssimativamente variabili da un grano di canapa a una noce e più. Nella terminologia dermatologica si intende generalmente per n. una formazione solida circoscritta che si sviluppa negli strati profondi del derma o nell'ipoderma.

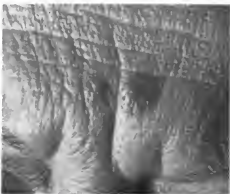
Fig. 2. Piccolo n. d'infiltrazione prevalentemente epitelioidea interessante il derma sottopapillare, medio e profondo (tbc micronodulare dermica). (*Osservazione Baccaredda*).

Meno correttamente si designano talora come n. anche le rilevatezze tumoriformi compatte, prevalentemente estrinsecantisi sulla superficie della cute, dai cui strati più superficiali hanno generalmente origine (mollusco contagioso, epiteliomi dell'epitelio di rivestimento cutaneo, etc.).

I n. meno profondi (raramente superanti la grandezza di un pisello) possono formare precocemente rilievo, più o meno pronunciato e convesso, sulla superficie cutanea (particolarmente identificandosi, nella varietà più prominente, coi *tubercoli* in senso clinico: sindromi *tuberose* della sifilide tardiva, della lebbra, etc.), oppure restare incassati nella cute (come il *lupoma* del lupus piano; fig. 1) con la quale, in un caso o nell'altro, fanno corpo, modificandone sin dall'inizio i caratteri del colore, della consistenza, etc. Formazioni nodulari di limitate dimensioni

Fig. 1. Lupoma del lupus piano. (*Da Panconesi*).

Fig. 3. N. sarcoidosici. (*Da Panconesi*).

Digitized by Google

possono riscontrarsi a carico del derma adiposo o di piani sottostanti: possono in tal caso essere rilevabili unicamente alla palpazione sotto cute normale e scorrevole (o alla quale eventualmente aderiscono), alterandola in vario grado soltanto in prosieguo di tempo. Quando, nel derma adiposo, le formazioni nodulari raggiungono maggiore sviluppo (da una nocciola a una noce, a un uovo di gallina e più), si parla piuttosto di *nodi*, mentre come *nodosità* andrebbero preferibilmente designate delle grosse formazioni nodulari irregolari, spesso confluenti e con caratteri di passaggio alle infiltrazioni diffuse relativamente appiattite (*placca, piastra, piastrone*).

Non rispondente all'obiettività clinica appare il concetto di limitare il significato di *n.* (e sostanzialmente anche quello di *tubercolo*, inteso sempre in senso clinico) alle lesioni di tipo granulomatoso con tendenza alla fusione, all'ulcerazione e all'esito cicatriziale.

L'evoluzione delle varie formazioni nodulari è diversa in rapporto con l'etiologia (dai processi malformativi e neoplastici, a quelli degenerativi, ai vari granulomi), con la patogenesi e le relative lesioni istologiche, potendosi verificare volta a volta persistenza pressoché indefinita o, molto più frequentemente, in tempo vario, riassorbimento e *restitutio ad integrum*, oppure atrofia o sclerosi cicatriziale, come risultato di fenomeni regressivi più o meno pronunziati ed estesi. Tra questi ultimi sono caratteristici quelli che hanno luogo a carico di speciali formazioni nodulari granulomatose, soprattutto ipodermiche: le cosiddette *gomme*, che da una fase iniziale di crudezza passano in tempo variabile alla fusione, con successiva ulcerazione e vuotamento all'esterno di materiale di aspetto diverso (di tipo particolare, fluido filante simile alla gomma arabica, contenente frustoli di tessuto necrotico nell'esempio tipico delle *gomme* sifilitiche, siero-purulento-caseoso nelle tbc colliquative del derma e dell'ipoderma, etc.).

Dermatosi fondamentalmente o frequentemente rappresentate da formazioni nodulari sono, tra le altre, le seguenti.

a) *Granulomi*: 1) da corpi estranei (schegge, spine, pallini da caccia, etc.; olio di vaselina impuro adoperato a scopo di autolesionismo o come veicolo di medicamenti iniettati per via ipodermica: vaselinomi, elaiomi; iniezioni di paraffina per la cosmesi: paraffinomi); 2) da contatto (professionale, accidentale, cosmetico) con oli minerali (n. dermici); 3) da medicamenti agenti per via generale con meccanismo tossico-allergico (I, Br, sulfatiazolo) oppure localmente in seguito a iniezioni sottocutanee (preparati di Hg, chinina, etc.); 4) da infestazioni dovute a larve di ditteri (miasi cutanee e sottocutanee) e a vermi (filariosi, cisticercosi, oncocercosi, echinococcosi); 5) da protozoi (leishmaniosi nostrana e americana, tripanosomiasi cutanea a tipo eritema nodoso); 6) da treponema pallido (sifiloma iniziale, eritema nodoso del periodo secondario, soprattutto tubercoli e gomme della sifilide tardiva; nodosità iuxtarticolari) e da treponema pertenue (n. del periodo tardivo e iuxtarticolari della framboesia tropica); 7) da schizomiceti: α) da *Mycobacterium tuberculosis* (diverse varietà di lupus, gomme tubercolari dermiche e ipodermiche, eritema nodoso tubercolare, *acnitis* e altre tuberculidi nodulari (fig. 2), eritema indurato di Bazin, flebite tubercolare nodosa e noduloulcerosa); β) da *M. leprae* (n. cutanei e tubercoli, nodosità sottocutanee, eritema nodoso leproso); γ) da piogeni (forme nodulari della piodermite vegetante, perifollicoliti stafilococciche croniche, idrosadenite, eritema nodoso streptococcico, dermoipodermiti piococciche subacute, piococcidi nodulari, periflebiti nodulari, pseudobotriomicoma); δ) da *Bacillus mallei* (farcinosi tubercologommosa facciale); ε) da *Klebsiella rhinoscleromatis*; ζ) da *Calymmatobacterium granulomatis;* 8) da miceti: sporotricosi gommosa localizzata e disseminata, blastomicosi gommosa sottocutanea, emisporosi e monosporosi, perifollicoliti agminate da *Trichophyton* e granulomi tricofitici tipo Maiocchi e Artom, tricofitidi a tipo di eritema nodoso); 9) da ricketsie (manifestazioni cutanee tuberose e tumoriformi, più che nodulari, della bartonellosi) e da virus (n. vaccinali dei mungitori); 10) da cause dismetaboliche (xantelasmatosi disseminata, colesterinosi extracellulare di Kerl e Urbach, dislipidosi cutaneomucosa epatosplenomegalica di Bürger e Grütz, lipoidoproteinosi di Wiethe-Urbach, tofi gottosi e nodosità calcifiche cutanee e ipodermiche); 11) da agenti etiologici non precisati (granuloma anulare, *necrobiosis lipoidica diabeticorum*, sarcoidi cutanei [fig. 3] e sottocutanei di Darier-Roussy, periarterite nodosa, pannicoliti nodulari recidivanti non suppurative tipo Weber-Christian, cheloidi e manifestazioni nodulari della sclerodermia, granuloma eosinofilo, manifestazioni nodulari della micosi fungoide, della linfogranulomatosi maligna e delle leucemie), etc.

b) *Malformazioni* (ateromi, cisti dermoidi, tumori di Spiegler), *nevi* (pigmentari, connettivali, plasmocitari e mastocitari) e *tumori* (lipomi, emo-, linfo- ed emolinfangiomi a sede profonda; dermatofibromi; vari tipi di leiomiomi; epiteliomi delle ghiandole sudorifere e sebacee, adenomi sebacei tipo Porta; sarcomi, melanosarcomi, linfosarcomi primitivi cutanei, angioendotelioma di Kaposi; metastasi di carcinomi e sarcomi primitivi di altri organi).

Bibliografia

Panconesi E., *Manuale di dermatologia*, 1982, USES, Firenze.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, Blackwell, Oxford.

ALDO BACCAREDDA-BOY

NODULO DOLOROSO DELL'ORECCHIO

F. *nodule douloureux de l'oreille*. - I. *chondrodermatitis nodularis (chronica) helicis*; *painful nodule of the ear*. - T. *Chondrodermatitis nodularis chronica Helicis*. - S. *condrodermatitis nodularis helicis*.

Il nodulo doloroso [n.d.] dell'orecchio, descritto da Winkler nel 1915, è una dermatosi nodulare che si localizza prevalentemente sull'elice, estremamente dolorosa, a decorso cronico. Il termine *chondrodermatitis nodularis chronica helicis* adottato, quale sinonimo, dalla maggior parte degli AA., non è del tutto appropriato in quanto la cartilagine può essere interessata solo occasionalmente.

Il n. d. dell'elice è relativamente frequente nel sesso maschile nella 5ª-6ª decade di vita, mentre lesioni analoghe dell'antelice e del trago sono di raro riscontro e sembrano prediligere il sesso femminile.

La dermatosi si manifesta con un elemento nodulare della grandezza di alcuni millimetri, rilevato sulla cute circostante, di forma rotondeggiante, di colorito grigio-biancastro o roseo, di consistenza durofibrosa, disposto caratteristicamente sul polo superiore dell'elice (fig. 1). Il nodulo presenta una superficie ipercheratosica, talora con squamocroste che possono ricoprire una piccola ulcerazione.

Nell'uomo la lesione è generalmente unica, talvolta bilaterale, raramente a elementi multipli, con maggiore

Fig. 1. N. d. dell'orecchio. (*Originale Fazio.*).

frequenza in corrispondenza dell'orecchio destro. Nella donna, diversamente da quanto si osserva nel sesso maschile, non sembra esistere un lato preferenziale e sono più spesso interessati l'antelice e il trago.

Il dato peculiare è rappresentato dal dolore, spontaneo o provocato da minimi traumi, parossistico o continuo, di durata variabile, tale da impedire al paziente una normale vita di relazione. Mentre i noduli localizzati sull'antelice e sul trago possono regredire spontaneamente, quelli dell'elice, raggiunta in pochi mesi una determinata dimensione, rimangono inalterati nel tempo. Non è segnalata alcuna tendenza alla trasformazione neoplastica.

L'esame istologico mostra ipercheratosi, paracheratosi e acantosi dell'epidermide, edema del derma con omogeneizzazione e necrosi fibrinoide del collageno. Quest'ultimo appare invaso e parzialmente sostituito da un tessuto di granulazione ricco di vasi con un infiltrato composto in prevalenza da linfociti e plasmacellule. Si possono osservare rare strutture che ricordano le cellule glomiche. Solamente in alcuni casi è presente pericondrite con degenerazione focale della cartilagine sottostante.

Sul piano etiopatogenetico i microtraumi ripetuti (cuffie delle suore, apparecchi telefonici) sembrano costituire la causa più frequente del n. d. del trago e dell'antelice mentre per l'elice il meccanismo appare certamente più complesso. Indagini recenti hanno dimostrato che nella condrodermatite nodulare dell'elice l'alterazione primitiva avrebbe sede nel derma, in particolare in quella zona dell'orecchio dove la cute si presenta più sottile e aderente al pericondrio con una rete vasale insufficiente e povera di anastomosi. La scarsa incidenza nel sesso femminile potrebbe trovare giustificazione nella protezione offerta dai capelli. L'estrema sensibilità della lesione, infine, può essere dovuta alla presenza di anastomosi arterovenose di tipo «glomico» nel tessuto di granulazione neoformato.

Le caratteristiche morfologiche e topografiche della lesione, associate alla notevole dolorabilità, consentono una facile diagnosi. La diagnosi differenziale deve essere posta con i tofi gottosi, le cheratosi senili, il cheratoacantoma e, in particolare, con l'epitelioma spinocellulare. Talora notevoli difficoltà possono insorgere sul piano istologico nei confronti dell'acantoma fissurato retroauricolare causato dalla montatura degli occhiali.

Il trattamento di elezione è rappresentato dall'escissione chirurgica a cuneo che comprenda una piccola zona di cartilagine; tuttavia un terzo dei pazienti può presentare recidive. Di indubbia efficacia risulta, nello stadio iniziale, la terapia corticosteroidea intralesionale.

Bibliografia

Arndt K. A., *Chondrodermatitis helicis*, in Fitzpatrick T. B., Eisen A. Z. *et al.*, *Dermatology in General Medicine*, 1979, McGraw, New York.
Degos R., *Dermatologie*, 1980, Flammarion, Paris.
Larsen W. G., *Painful Nodule of the Ear*, in Demis D. J., Dobson L. R., McGuire J., *Clinical Dermatology*, 1977, Harper & Row, New York.
Lever F. W., Schaumburg-Lever G., *Histopathology of the Skin*, 1975, Lippincott, Philadelphia.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Pippione M., De Paoli M. A., Sartoris S., *G. Ital. Derm. Minerva Dermatol.*, 1974, **109**, 580.
Tennstedt D., Lachapelle J. M., *Ann. Dermatol. Vénéréol.*, 1979, **106**, 219.
Wilkinson D. S., *Chondrodermatitis nodularis helicis*, in Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, Blackwell, Oxford.
Winkler M., *Arch. Dermatol. Syphilol.*, 1915, **121**, 278.

MARCELLO FAZIO

NOMA

Sin.: cancro acquatico; gangrena della bocca; stomatite gangrenosa. - F. *noma*. - I. *noma*. - T. *Noma*. - S. *noma; cáncer aquático*.

Il noma è una stomatite gangrenosa progressiva che inizia dalla mucosa orale e si estende ai tessuti circostanti, alla guancia sino alla cute, con necrosi delle parti lese.

L'associazione fusospirillare rappresenta l'agente etiologico più frequente che viene solitamente repertato nella zona di necrosi iniziale, mentre nell'essudato prevale una flora batterica mista.

Il n., attualmente, è pressoché scomparso nei paesi occidentali; al contrario ampie casistiche sono state riportate, nello scorso decennio, dai paesi dell'Asia (Vietnam, India, Afghanistan), e dell'Africa (Senegal, Nigeria, Madagascar, Ciad) ove questa malattia colpisce di preferenza individui che vivono in misere condizioni (ad es., i profughi) e i bambini di età da 2 a 8 anni, appartenenti alle classi più povere, malnutriti, con spiccati segni di carenza proteica e con scarsa igiene orale, affetti o convalescenti da malattie infettive varie, soprattutto morbillo, o da emopatie.

Più di rado, come nel Madagascar, il n. colpisce soggetti sino ad allora sani. All'esame istopatologico, praticato allorché la malattia è in piena evoluzione, si rilevano, procedendo dal centro verso la periferia, una prima area gangrenosa con sfacelo totale dei tessuti, ridotti a una poltiglia omogenea, con qualche detrito di fibre elastiche e nervose; una seconda zona con necrosi cellulare, ma con tessuto connettivo indenne; una terza zona con necrobiosi e struttura cellulare profondamente alterata, a contorni ancora percettibili e nuclei poco alterati; e infine una quarta con cellule rigonfie ed edema interstiziale.

Alterazioni infiammatorie e necrotiche sono state riscontrate anche nel fegato.

Sulla mucosa gengivale o geniena, a livello dei denti molari, più raramente sulle labbra o sul palato, compare una chiazza, delle dimensioni di una lenticchia, di colore rosso-bluastro con alone iperemico e aspetto dapprima papuloso, indi papulonecrotico; sulla superficie della chiazza si formano delle vescicole di colorito rosso-bluastro, le quali dopo 2-3 giorni si rompono producendo un'ulcerazione a fondo grigio-rossastro, ricoperta da essudato poltiglioso grigio o nerastro.

Successivamente la chiazza si estende in superficie e in profondità, interessando a tutto spessore i tessuti molli; la zona infiltrata, appare dapprima livida per un processo di necrosi, per poi assumere successivamente un colore grigio-nerastro; le parti necrotiche si rammolliscono e si distaccano.

Allorché la necrosi si estende alla cute geniena, questa appare dapprima edematosa, lucida, indolente, indi diviene bluastra e infine nerastra; inoltre è circondata da un alone iperemico e da un edema imponente che si estende a tutta la guancia sino al naso, all'orecchio e alla palpebra. Estendendosi il processo necrotico dalla mucosa geniena alla superficie cutanea, a seguito del rammollimento e distacco delle parti necrotiche la guancia si perfora e si forma un'ampia fistola che rende visibili le arcate dentarie e le ossa mascellari. L'ulcerazione esterna è quasi sempre circondata da piccole flittene e i margini della lesione, irregolari e tumidi, presentano un colorito nerastro e da essi scola un liquame putrido mescolato a sangue e saliva.

Allorché il n. inizia dalla mucosa gengivale, l'interessamento osseo è precoce; dopo 2-3 giorni i denti vengono espulsi.

Digitized by Google

La necrosi può interessare ambo le guance, le ossa nasali, gli alveoli dentari, i mascellari, le parti molli del collo, la parotide, e inoltre produrre una distruzione estesa del pavimento della bocca e del palato con eliminazione di sequestri ossei; infine, il n. può localizzarsi al condotto uditivo esterno, alla regione perineale, alla vulva e alla vagina.

I linfonodi regionali sono tumefatti e dolenti. L'ammalato appare in preda a un grave stato tossico, è pallido, depresso e inappetente, ma non accusa alcun dolore; la salivazione è abbondantissima, onde il nome di cancro acquatico; la saliva, commista a detriti dei tessuti, fuoriesce dalla commissura labiale; l'alito emana un caratteristico odore fetido. La febbre è in genere elevata, talora a tipo remittente; la pressione arteriosa è diminuita.

Il decorso è rapidamente progressivo e, dopo 1-2 settimane, l'ammalato, se non pratica una congrua terapia, decede con un quadro settico.

A seguito della distruzione dei tessuti della guancia e di parti dello scheletro osseo possono residuare aderenze della guancia alla mandibola con limitazione dei movimenti, disturbi della deglutizione e della fonazione, vaste cicatrici retraenti che deturpano il volto, mutilazioni più o meno ampie del volto.

La polmonite da aspirazione, la gangrena polmonare, o altri focolai gangrenosi a distanza sono frequenti complicanze.

Recentemente sono stati osservati a Calcutta (India) 48 casi di n. in neonati prematuri o di basso peso, con interessamento di naso, labbra, bocca, lingua, palato, palpebre, e regione anale; tutti i piccoli pazienti sono deceduti. Dal sangue e dai tessuti necrotici è stato isolato *Pseudomonas aeruginosa* in coltura pura e in associazione con altri germi (Ghosal e coll., 1978).

La diagnosi di n., col suo imponente quadro clinico, è abbastanza agevole. La prognosi è molto grave, infausta in una elevata percentuale di casi (sino al 75% in epoca preantibiotica). Essa è molto migliorata a seguito dell'avvento della terapia antibiotica, ma, dai paesi asiatici, negli anni scorsi, venivano ancora segnalati dei tassi di mortalità sino al 12%.

Il n. guarisce facilmente e senza sequele se la terapia è iniziata precocemente impedendo così l'instaurarsi dell'anchilosi temporomandibolare e soprattutto quelle ampie, deturpanti e talora mostruose mutilazioni osservate nel passato e di difficile correzione chirurgica.

Il malato va isolato, anche se non contagioso; deve essere reidratato e deve praticare una congrua alimentazione.

La terapia antibiotica, con penicillina per via generale e locale o anche con tetraciclina, va perseguita sino al distacco del tessuto necrotico e del sequestro osseo.

Il processo di guarigione è molto lungo, incompleto nei casi gravi.

Successivamente, con interventi di plastica si tenterà di ovviare alle mutilazioni del volto (Durrani).

Bibliografia

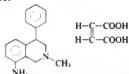
Diop L., *Bull. Soc. Med. Afr. Noire Lang. Fr.*, 1970, **15**, 263.
Durrani K. M., *Plast. Reconstr. Surg.*, 1973, **52**, 629.
Ghosal S. P., Sen Gupta P. E., Murkherjee A. K., *Lancet*, 1978, **2**, 289.
Mehrota Mc. J., *Indian Med. Assoc.*, 1966, **47**, 555.
Phan-Dinh-Tuan, *Sem. Hôp. Paris.*, 1960, **96**, 963.
Phan-Dinh-Tuan, *Indian J. Pediatr.*, 1962, **29**, 367.
Reynaud J., Diop L. *et al.*, *Bull. Soc. Med. Afr. Noire Lang. Fr.*, 1965, **10**, 434.
Sirol J., Vedy J., Sabrie A., *Ann. Dermatol. Syphiligr. (Paris)*, 1972, **99**, 511.

GUGLIELMO PASSARO

NOMIFENSINA

F. *nomifensine*. - I. *nomifensine*. - T. *Nomifensin*. - S. *nomifensina*.

La nomifensina è un derivato tetraisochinolinico usato in clinica sotto forma di maleato acido (Psicronizer®), come antidepressivo:

H—C—COOH
H—C—COOH
N—CH₃
NH₂

Nelle prove farmacologiche ha un profilo simile a quello degli antidepressivi triciclici (v. ANTIDEPRESSIVI FARMACI). Il meccanismo d'azione a livello biochimico interessa la trasmissione neuronale a livello sinaptico. L'azione più evidente è quella dopaminergica, secondaria a un'inibizione del riassorbimento presinaptico della dopamina. L'azione dopaminergica è dimostrata in modo indiretto dalla capacità della n. di ridurre l'iperprolattinemia conseguente ad adenoma ipofisario o causata da neurolettici (Dotti *et al.*, 1980).

Gli effetti inotropi sulla contrazione atrioventricolare nell'animale sono meno marcati con la n. rispetto all'imipramina e all'amitriptilina. Anche gli effetti anticolinergici sono assai modesti.

La n. viene assorbita rapidamente nel tratto gastrointestinale, si lega alle proteine nella misura del 60% e viene rapidamente eliminata per via urinaria, in gran parte come sostanza inalterata e per il resto come metaboliti di cui è ancora sconosciuta l'attività psicotropa.

La n. determina nell'uomo un migliore rendimento in prove di *performance* interessanti i tempi di reazione. L'indicazione generale della n. sono tutti gli stati depressivi. I numerosi studi che hanno posto a confronto questa sostanza con gli antidepressivi triciclici hanno mostrato un buon effetto antidepressivo della n.; tuttavia l'impressione generale, dal punto di vista clinico, è che nelle depressioni endogene gli antidepressivi triciclici abbiano un effetto più incisivo e più duraturo. La n. mostra soprattutto un effetto disinibente e stimolante che la fa assomigliare più alle anfetamine e agli inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) che non all'imipramina. È pertanto indicata nelle depressioni psicogene in cui prevalga la psicoastenia (Angst *et al.*, 1974).

La tollerabilità a livello somatico appare buona, ma in alcuni casi i pazienti lamentano tachicardia secondaria a uno stato di stimolazione centrale che, a volte, si manifesta come stato di agitazione ansiosa. L'effetto indesiderato più frequente è l'insonnia. Gli effetti antidepressivi quando si manifestano sono rapidi, ma non sempre permangono nel tempo. È necessario, pertanto, un uso clinico più prolungato del farmaco per stabilirne esattamente le indicazioni e per chiarire la genesi di alcuni casi di abuso che sono stati segnalati. Il dosaggio varia da 50 a 200 mg/*die* a seconda della risposta individuale.

Bibliografia

Angst J. *et al.*, *Arch. Psychiatr. Nervenk.*, 1974, **219**, 265.
Dotti A. *et al.*, *Dopaminergic Action of Nomifensine and Its Effects on Hyperprolactinemia Induced by Chloropromazine. Abstracts 12th CINP Congress, Göteborg, Swenden 22-26 June 1980*, Suppl. *Prog. Neuropsychopharmacol.*, Pergamon, New York.
Stonier P. D., Jenner F. A., *Nomifensine*, 1980, Academic Press, London.

ANDREA DOTTI

Digitized by Google

NON-A, NON-B EPATITE

F. *hépatite à virus non-A, non-B.* - I. *non-A, non-B hepatitis.* - T. *« non-A, non-B » Hepatitis.* - S. *hepatitis « non-A, non-B ».*

SOMMARIO

Definizione

Malattia infettiva causata da virus non ancora identificati e caratterizzata da un'epidemiologia e da un quadro sindromico per lo più assimilabili a quelli dell'epatite da virus B. Essa viene riconosciuta in una forma a trasmissione parenterale, di frequente riscontro in seguito a emotrasfusione, e in una forma a osservazione sporadica, per la quale non si può escludere l'evenienza di trasmissione enterale, oltre che parenterale.

Introduzione

La definizione etiologica delle epatiti [e.] di tipo A e di tipo B (v. EPATITE DA VIRUS) e la disponibilità, a livello clinico, di prove di laboratorio specifiche dotate di alta sensibilità per l'individuazione dell'infezione dovuta a ciascuno di questi due virus, hanno permesso di riconoscere un numero crescente di casi di e. a presunta etiologia virale, non causate dai virus A o B, né da altri agenti virali quali il virus di Epstein-Barr (v. EPSTEIN E BARR, VIRUS DI) o il citomegalovirus (v. CITOMEGALICA MALATTIA): e. cui è stato attribuito il nome di e. non-A, non-B.

I casi di e. non-A, non-B vengono osservati con grande frequenza, prevalentemente, in associazione con pratiche di emotrasfusione: allo stato attuale, l'incidenza di e. postrasfusionali definibili non-A, non-B oscilla tra il 70 e il 95% ca. di tutti i casi osservabili nei paesi in cui i donatori volontari di sangue vengono selezionati per escludere i portatori di HB_sAg.

Epidemiologia

La grande concentrazione iniziale di dati relativi all'individuazione di casi di e. non-A, non-B associati a emotrasfusione determinò l'idea che questa infezione fosse legata esclusivamente alla trasmissione parenterale. A partire dal 1975, tuttavia, si cominciò a riconoscere, tra casi sporadici osservati in situazioni di endemia, l'esistenza di e. non-A, non-B in cui l'infezione non era riconducibile a una trasmissione parenterale.

Recentemente, inoltre, alcune epidemie, in passato interpretate come causate da virus A in relazione alle caratteristiche epidemiologiche, sono state retrospettivamente classificate come non-A, non-B in base alla negatività dei test sierologici specifici per il virus dell'e. A. In Inghilterra, secondo quanto riportato da Thomas e Bamber nel 1981, è stato dimostrato che il 4-16% ca. dei casi di e. sporadica sono attribuibili a virus non-A, non-B, e che nel 45% ca. di questi casi l'infezione non appare trasmessa per via parenterale. È fuor di dubbio, comunque, che la più frequente modalità di trasmissione dell'e. non-A, non-B sia rappresentata dalla trasfusione di sangue o dalla somministrazione parenterale di emoderivati, o quanto meno sia legata a vie di penetrazione percutanee, apparenti o inapparenti. Non è stata tuttavia ancora definitivamente dimostrata la trasmissione dell'e. non-A, non-B in relazione a rapporti omo- o eterosessuali. Uno studio recente condotto da Alter e coll. in cinque ospedali di Baltimora negli U.S.A., ha messo in evidenza che su 295 casi di e. documentata mediante esami ematochimici, il 42% era affetto da e. non-A, non-B; il 48% da e. B; il 10% da e. A. I casi con e. non-A, non-B risultavano essere stati sottoposti con frequenza significativamente maggiore, rispetto a pazienti di controllo non affetti da e. osservati negli stessi ospedali, a trasfusioni di sangue (l'11% contro lo 0%, $p < 0,001$), o a terapie parenterali (il 42% contro il 4%, $p < 0,001$), o avevano svolto attività lavorativa presso laboratori di analisi od ospedali (il 6% contro il 3%, $p < 0,05$), o avevano avuto contatti con soggetti affetti da e. (il 6% contro l'1%, $p < 0,05$). I pazienti in cui l'e. non-A, non-B risultava probabilmente associata con una via di trasmissione parenterale riferivano, nell'anamnesi personale remota, episodi precedenti di e. e mostravano positività per i *markers* sierologici dell'e. B con frequenza maggiore rispetto ai casi di e. non-A, non-B, nei quali non era possibile individuare una modalità di contagio parenterale.

Gli studi epidemiologici sull'e. non-A, non-B riportano frequentemente casi di epidemie nosocomiali in centri trasfusionali, in reparti di chirurgia ospitanti anche pazienti non sottoposti a trasfusione, oltre che in unità di emodialisi e tra pazienti sottoposti a trapianto renale. In realtà, nelle unità di emodialisi l'agente infettante più temuto rimane il virus dell'e. B, pur se epidemie attribuibili a e. non-A, non-B vengono frequentemente documentate con incidenza di casi fino al 30%. Per l'e. non-A, non-B, a differenza dell'e. A e a similitudine dell'e. B, esiste la possibilità di trasmissione verticale al feto dell'infezione contratta dalla madre in corso di gravidanza.

Gli studi epidemiologici condotti su pazienti emofilici hanno permesso di determinare che, in seguito a somministrazione di fattore VIII, si può verificare un'e. non-A, non-B a incubazione breve (2-4 settimane), mentre in seguito a somministrazione di fattore IX, così come nella maggioranza dei casi di e. postrasfusionale, il periodo di incubazione dell'e. non-A, non-B oscilla tra 6 e 12 settimane. Questi dati suggeriscono l'esistenza di due distinti virus causa di e. non-A, non-B e studi sperimentali nello scimpanzé (animale suscettibile all'infezione), hanno permesso di confermare, sia le differenze nei periodi di incubazione delle infezioni trasmesse in seguito a iniezione di fattore IX e fattore VIII, sia la mancanza di protettività crociate tra le due infezioni nell'animale da esperimento.

L'e. non-A, non-B è distribuita in tutti i paesi del mondo, pur se una stima epidemiologica accurata non è ancora possibile per la mancanza di reazioni diagnostiche specifiche in senso etiologico. Tra le forme sporadiche osservate negli adulti, la percentuale di casi attribuibili all'e. non-A, non-B varia tra il 4 e il 25% risultando maggiore nei paesi ove gli standard igienici sono più elevati e tali da ridurre significativamente l'incidenza dell'e. A, la quale, invece, determina la grande maggioranza delle e. a osservazione sporadica nei paesi con livelli igienico-sanitari inferiori.

In definitiva, l'e. A rimane il modello di un'infezione trasmessa in natura quasi esclusivamente per via fecale-orale, mentre l'e. non-A, non-B risulta legata essenzialmente alla trasmissione per via trasfusionale e per inoculazione percutanea di sangue o derivati, e solo raramente è stata collegata con episodi di infezione altamente diffusiva da persona a persona: ciò, benché essa sia endemica, come l'e. B, in tutte le popolazioni del mondo, specie tra individui appartenenti a strati sociali non elevati. Implicitamente, tutte le evidenze epidemiologiche portano a ritenere che anche per gli agenti dell'e. non-A, non-B come per il virus dell'e. B, la condizione di portatore asintomatico sia un evento relativamente frequente.

Aspetti clinici

Per quanto riguarda la sintomatologia dell'e. non-A, non-B, è necessario tenere presente che tutti i dati disponibili si riferiscono a osservazioni di casi in cui la diagnosi è emersa per esclusione delle e. infettive a etiologia nota e delle epatopatie acute da farmaci o da tossici (v. EPATITI ED EPATOSI).

Il periodo di incubazione dell'e. non-A, non-B oscilla tra le 6 e le 12 settimane nei casi che insorgono in se-

Digitized by Google

guito a emotrasfusioni, e tra le 2 e le 4 settimane negli emofilici che si ammalano in seguito a somministrazione di concentrati di fattore VIII. Sotto il profilo sindromico, tutte le e. di origine virale, accertata o presunta, si somigliano tanto che risulta impossibile prospettarne la diagnosi etiologica in base all'osservazione dei dati clinici relativi al singolo caso.

Valutando i dati di casistiche numerose si ricava l'idea che l'e. non-A, non-B somigli nell'espressione clinica piuttosto all'e. B che all'e. A, nonostante che abbia un periodo di incubazione più breve e sia meno grave in fase acuta rispetto all'e. B. Nel 10-20% dei casi di e. non-A, non-B, i segni prodromici sono rappresentati da febbre e da artralgie, mentre più raramente (2%) è stato osservato un esantema maculopapulare: a questi sintomi si accompagna talora malessere che tende, per solito, a scomparire all'apparire dell'ittero. L'e. non-A, non-B in fase acuta appare come malattia di scarsa gravità che decorre in forma anitterica nel 75% ca. dei casi e che, tuttavia, può evolvere verso la forma di e. fulminante in un piccolo numero di casi. Una stima percentuale attribuisce all'e. non-A, non-B il 50% ca. dei casi di forme fulminanti, riconoscendo a questa infezione un ruolo non minore di quello dell'e. B. Casi di e. non-A, non-B a esito fatale sono stati descritti con maggiore frequenza nei pazienti immunosoppressi in relazione a un trapianto di midollo.

Un aspetto clinico particolare dell'e. non-A, non-B è rappresentato dall'oscillazione dei valori delle transaminasi sieriche, che si esprime in periodi di relativo benessere fisico caratterizzati da attività enzimatica normale o quasi, alternati a deterioramento episodico delle condizioni cliniche: tale deterioramento è affiancato da alterazioni biochimiche, espresse, appunto, dall'innalzamento dei valori delle transaminasi. Questo aspetto è segnalato raramente per le e. da virus A e da virus B.

Nonostante il frequente carattere di benignità della fase acuta, l'e. non-A, non-B evolve in cronicità con una frequenza probabilmente superiore a quella già allarmante dell'e. postrasfusionale di tipo B. Elevazioni persistenti, 6-12 mesi od oltre, dell'attività aminotransferasica sono state osservate con frequenze comprese tra il 10 e l'80% dei casi. I dati più drammatici sono quelli di casistiche di emofilici che avevano sviluppato un'e. acuta con breve periodo di incubazione dopo infusione di concentrati di fattore VIII: virtualmente, tutti questi pazienti presentavano successivamente un'e. ad andamento cronico, in relazione, probabilmente, con un'alta carica infettante o con un particolare tipo di virus. Analogamente, negli individui sottoposti a trapianto renale la percentuale di cronicizzazioni dell'e. non-A, non-B è superiore all'80%. Le e. non-A, non-B consecutive a emotrasfusione esitano in forme croniche con una frequenza pari al 33% ca. Nei casi non legati a trasmissione parenterale, e nei casi sporadici in genere, l'incidenza di cronicizzazione risulta minore ed è compresa tra lo 0 e il 20%.

Sotto il profilo anatomopatologico, le lesioni che sostengono l'e. non-A, non-B in fase di cronicità somigliano a quelle dell'e. B (v. EPATITE DA VIRUS). Istologicamente, si tratta per lo più di quadri di *e. cronica attiva* definita in base ad aspetti di necrosi parcellare (*piecemeal necrosis*) con distruzione della lamina limitante degli epatociti che circondano lo spazio portale, mentre aspetti di *bridging necrosis* sono stati descritti in pazienti con gravi deficit immunitari.

Occasionalmente sono state anche descritte lesioni dei duttuli biliari con proliferazione delle cellule epiteliali all'interno del lume, ma senza danno a carico della membrana basale del duttulo. Per quanto riguarda la possibilità di sviluppare un'e. cronica, questa sarebbe relativamente maggiore nei pazienti che hanno ricevuto più grandi volumi di sangue trasfuso e in coloro nei quali la fase acuta della malattia ha presentato caratteri di maggiore impegno. Nessun significato utile al fine di prevedere lo sviluppo di un'e. cronica riveste, invece, l'intensità dell'alterazione biochimica che caratterizza la fase acuta. La prognosi dell'e. cronica non-A, non-B è difficile da formulare: si ritiene che l'incidenza di esito in cirrosi sia nell'ordine del 10-20% dei casi.

Trasmissione sperimentale e studi etiologici

La prova dell'esistenza di agenti infettanti causali dell'e. non-A, non-B si fonda su ripetuti esperimenti di trasmissione effettuati con successo in volontari e in primati. Gli studi nell'uomo hanno dimostrato una discreta variabilità nel periodo di incubazione e lo stabilirsi, in seguito all'infezione, di una condizione di immunità omologa nei confronti di un'ulteriore somministrazione dell'*inoculum* infettante. Inoltre, è stata dimostrata la possibilità di evidenziare una catena di trasmissione seriata da volontario a volontario, con sviluppo di casi di e. clinicamente evidente. Nell'animale da esperimento, gli studi condotti sullo scimpanzé hanno dimostrato la presenza di agenti infettanti trasmissibili serialmente e capaci di produrre e. di varia gravità e durata, confermando, tra l'altro, l'esistenza di due forme di infezione non-A, non-B caratterizzate da periodi di incubazione diversi. Numerosi, seppure parziali e talora contrastanti, dati sull'evidenziazione in laboratorio dell'agente causale dell'e. non-A, non-B sono emersi da ricerche condotte, prevalentemente su tessuti epatici infetti o su sangue, mediante metodiche di immunofluorescenza (v.), di elettronmicroscopia e immunoelettronmicroscopia (v. MICROSCOPIA ELETTRONICA) e di radioimmunologia (v.). Anche se alcuni di questi studi hanno prodotto risultati indicativi dell'esistenza di particelle virali, la probatività di questi dati attende conferma. L'esigenza di disporre di un test diagnostico, che permetta l'individuazione di potenziali donatori di sangue portatori sani di infezione cronica, costituisce uno stimolo impellente alla ricerca sull'etiologia dell'e. non-A, non-B.

Profilassi

La capacità profilattica delle preparazioni di gammaglobuline sieriche nei confronti di forme itteriche di e. non-A, non-B non risulta chiaramente provata; tuttavia i dati in favore del potere protettivo di tali preparazioni, almeno quando vengano somministrate prima dell'esposizione, suggeriscono l'opportunità di trattare con gammaglobuline gli individui accidentalmente esposti a contaminazione transcutanea con sangue infetto o sospetto tale.

Relativamente all'evoluzione delle forme croniche, l'esperienza finora maturata non sembra indicare in nessun caso l'impiego di cortisonici e di immunodepressivi, mentre, nelle forme acute riposo a letto e un'alimentazione equilibrata appaiono gli unici approcci terapeutici consigliabili.

Bibliografia

Alter M. J., Gerety R. J. *et al.*, *Non-A, Non-B Hepatitis in an Urban Population, Baltimore. Epidemic Intelligence Services, EIS Conference '82*, 1982, Department of Health and Human Services, Public Health Service, Center for Diseases Control, Atlanta, p. 20.
Dienstag J. L., *Adv. Intern. Med.*, 1980, **26**, 187.
Dienstag J. L., Krotoski W. A. *et al.*, *Gastroenterology*, 1978, **75**, 960.
Khuroo M. S., *Am. J. Med.*, 1980, **68**, 818.
Thomas M. C., Bamber M., *Clinical Aspects of Non-A, Non-B Hepatitis*, in Jewell D. P., *Advanced Medicine*, 1981, Pitman, London, p. 159.
Ware A. J., Luby J. P. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1979, **91**, 364.
Williams R., Jenkins P., *International Symposium on Non-A, Non-B Hepatitis, Wien*, 1980, Workshop Sess. 3.
Wong D. C., Purcell R. H. *et al.*, *Lancet*, 1981, **2**, 876.

GIOVANNI BOCCHI

Digitized by Google

NONNE-APELT, REAZIONE DI: v. LIQUOR (VIII, 2196).

NORADRENALINA

Sin.: norepinefrina. - F. *noradrénaline.* - I. *norepinephrine.* - T. *Noradrenalin.* - S. *noradrenalina.*

La noradrenalina è una sostanza (sintetizzata da Stolz e Flächer e, indipendentemente, da Dakin nel 1904), chimicamente definibile come l'1-(3,4 diossifenil)-2-aminoetanolo. Essa si differenzia dall'adrenalina per l'assenza di un metile dall'azoto della catena laterale (NOR: *N ohne Radikal*).

H_2NCH_2CHOH (anello benzenico con OH, OH)

Formula bruta: $C_8H_{11}NO_3$; p.m. 169,18.

Sono noti il L- e il D-isomero; l'isomero levogiro (levarterenolo), che risulta biologicamente più attivo, si presenta sotto forma di microcristalli con p. f. a + 191 °C; α_D^{25} – 37,3°. Il cloridrato di n. è un sale bianco solubile in acqua con p. f. + 141 °C. Il bitartrato di n. è anch'esso solubile in acqua e ha p. f. + 101 °C.

La n. è il mediatore liberato dalla maggioranza dei neuroni postgangliari del sistema nervoso simpatico dei mammiferi e da alcuni neuroni del S.N.C. (*locus coeruleus*) (Cedarbaum e Aghajanian). Tale amina viene sintetizzata nell'organismo attraverso una catena multienzimatica a partire dalla fenilalanina; la velocità di sintesi è regolata mediante la tirosina-idrossilasi con un meccanismo di *feedback* negativo (Levitt *et al.*).

La n. è contenuta in granuli localizzati nei neuroni postgangliari simpatergici, nelle cellule cromaffini, in alcuni neuroni centrali e nella midollare surrenale, dove costituisce il 10-20% delle catecolamine (v.).

La sua azione farmacologica è legata all'attivazione di recettori specifici presenti nelle cellule bersaglio. Tali recettori sono stati identificati da Alquist in recettori α e β. Attraverso raffinate metodiche sperimentali è stato possibile identificare due tipi di recettori β. I β_1 sono situati prevalentemente a livello cardiovascolare mentre i β_2 sono presenti prevalentemente a livello della muscolatura liscia bronchiale.

Negli ultimi anni anche i recettori α sono stati suddivisi in α_1 e α_2 (Starke). In particolare gli α_1 sono stati identificati principalmente a livello postsinaptico (Langer) mentre gli α_2 sono situati soprattutto a livello presinaptico. L'attivazione di questi ultimi produce, attraverso un meccanismo di *feedback* negativo, un'inibizione della liberazione esocitotica della n. (Vizi). È molto probabilmente attraverso la stimolazione dei recettori α_2 che alcune sostanze utilizzate nella terapia dell'ipertensione (clonidina) esercitano i loro effetti.

L'azione del neurotrasmettitore termina principalmente attraverso un meccanismo di captazione (*reuptake*) da parte dei terminali nervosi; esiste anche una distruzione metabolica operata dalle catecol-O-metiltransferasi (COMT), enzimi presenti sulle membrane postsinaptiche; le catecolamine vengono anche metabolizzate dalle monoaminossidasi, enzimi intracellulari.

Le proprietà farmacodinamiche della n. sono in parte simili a quelle dell'adrenalina. Entrambe hanno un'azione agonista per gli stessi recettori, ma esistono differenze quantitative e qualitative fra le due. Ambedue sono circa equipotenti nei riguardi dei recettori β_1 (cardiaci); la n. ha una potente azione agonista per gli α, mentre ha una debole azione agonista per i β_2 (bronchiali); inoltre esistono situazioni peculiari di organo dove l'adrenalina è più potente della n. a livello dei recettori α. Da ciò deriva che la n. è meno attiva dell'adrenalina: questa differenza è particolarmente evidente sull'utero non gravido di varie specie animali, ancora evidente sull'iride, vescica e bronchi; la differenza d'intensità d'azione si nota, seppure meno evidente, anche sull'apparato gastroenterico.

Di notevole interesse appaiono le differenze nell'azione delle due sostanze sul sistema cardiovascolare. La n. manifesta un'intensa azione vasocostrittrice; all'aumento di pressione che consegue alla sua somministrazione non contribuisce, infatti, un aumento del *V*/min del cuore, contrariamente a quanto si osserva per azione dell'adrenalina; la n., inoltre, provoca aumento della pressione diastolica, contrariamente all'adrenalina, la quale non raramente la diminuisce. L'effetto periferico prevalente dell'adrenalina consiste, infatti, in vasodilatazione.

La conclusione è che l'adrenalina non è solo un farmaco cardiaco, come la n. non è solo un farmaco vasocostrittore, ed evidenze sperimentali confermano che la n. e farmaci α-agonisti producono un aumento della contrattilità cardiaca (Wenzel e Su; Ledda *et al.*).

La n. è scarsamente efficace se somministrata *per os* ed è male assorbita per via sottocutanea. Normalmente è somministrata in fleboclisi lenta (4 μg/min) fino a ottenere l'effetto pressorio desiderato. Attenzione particolare dev'essere dedicata alla preparazione della fleboclisi di n. perché tale molecola si ossida facilmente. La n. è utilizzata in varie condizioni di shock (emorragici o chirurgici) e anche per applicazione locale (nell'anestesia da infiltrazione per prolungare la durata dell'azione della novocaina).

Precisa indicazione trova la n. nell'asportazione di feocromocitomi, a evitare i sintomi che conseguono all'improvvisa interruzione del continuo ed elevato apporto di detta sostanza, quale di solito si verifica in tale malattia.

La n. è meno tossica dell'adrenalina: infatti più difficilmente produce tachicardia, difficoltà respiratoria, cefalea, disturbi psichici (stati ansiosi). Gravi crisi ipertensive accompagnate da fotofobia, costrizione retrosternale, dolore faringeo, pallore, sudorazione e vomito compaiono nei casi di sovradosaggio e per dosi terapeutiche in soggetti ipersensibili quali gli ipertiroidei. Il rischio di tachiaritmia ne limita l'uso nel corso di anestesie con farmaci tipo alotano, che aumentano la sensibilità dei tessuti alle catecolamine. (V. ADRENALINA; CATECOLAMINE).

Bibliografia

Alquist R. P., *Am. J. Physiol.*, 1948, **153**, 586.
Cedarbaum J. M., Aghajanian G. K., *Brain Res.*, 1976, **112**, 413.
Dakin H. D., *J. Physiol.*, 1905, **32**, 24.
Langer S. Z., *Biochem. Pharmacol.*, 1974, **23**, 1793.
Ledda F., Marchetti P., Mugelli A., *Brit. J. Pharmacol.*, 1975, **54**, 83.
Levitt M., Spector S. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1965, **148**, 1.
Starke K., *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 1977, **77**, 1.
Vizi E. S., *Prog. Neurobiol.*, 1979, **12**, 181.
Wenzel D. G., Su J. L., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1966, **160**, 379.

FLAVIA FRANCONI E PATRIZIO BLANDINA

NORANDROSTENOLONE: v. ANABOLIZZANTI FARMACI (I, 1580).

Digitized by Google

NORDIN E FRASER, INDICE DI

Si tratta di un metodo per la valutazione indiretta dell'attività paratiroidea attraverso il calcolo del cosiddetto indice di escrezione dei fosfati (PEI, *Phosphate Excretion Index*).

Viene determinato calcolando il rapporto tra clearance dei fosfati e clearance della creatinina [Cr] del soggetto in esame e confrontandolo col rapporto C_{PO_4}/C_{Cr} teorico desunto dalla formula:

$$C_{PO_4}/C_{Cr} \text{ Teor.} = 0{,}055 \times P - 0{,}07$$

ove P = fosforemia in mg/dl.

L'indice viene quindi così calcolato

$$PEI = \frac{C_{PO_4}/C_{Cr}}{C_{PO_4}/C_{Cr} \text{ Teor.}}$$

Nel soggetto normale esso oscilla tra − 0,09 e + 0,09; nell'iperparatiroidismo tende ad innalzarsi; nell'ipoparatiroidismo si abbassa.

Il PEI è attualmente poco usato: come indice di escrezione dei fosfati si preferisce ricorrere alla C_{PO_4} (clearance dei fosfati), al TRP (riassorbimento tubulare dei fosfati, *Tubular Reabsorption of Phosphate*). Come indice di funzionalità paratiroidea si preferisce ricorrere al dosaggio radioimmunologico del paratormone.

V. anche: IPERPARATIROIDISMO E IPOPARATIROIDISMO (VIII, 113); PARATIROIDI GHIANDOLE.

RED.

NORETANDROLONE: V. ANABOLIZZANTI FARMACI (I, 1580).

NORETINODREL: V. ANTICONCEZIONALI FARMACI (II, 239); PROGESTERONE E PROGESTINICI; OVAIO.

NORGESTREL: V. ANTICONCEZIONALI FARMACI (II, 239); PROGESTERONE E PROGESTINICI; OVAIO.

NORMAN-LANDING, MALATTIA DI: V. GANGLIOSIDOSI (VI, 2120).

NORMOTIPO

Secondo le dottrine costituzionalistiche viene definito normotipo un biotipo caratterizzato da normali proporzioni corporee.

V. COSTITUZIONE (IV, 1242).

RED.

NORTRIPTILINA: V. AMITRIPTILINA E NORTRIPTILINA (I, 1528).

NOVOBIOCINA

F. *novobiocine.* - I. *novobiocin.* - T. *Novobiocin.* - S. *novobiocina.*

Antibiotico isolato nel 1955 da varie specie di *Streptomyces* e un tempo messo in commercio con i nomi di Vulcamicina®, Albamicina®, Catomicina®. Ha uno spettro antimicrobico analogo a quello della penicillina e dell'eritromicina, pur non essendo imparentata chimicamente con queste sostanze. Sotto forma di sale sodico la novobiocina è stata usata in terapia a dosi giornaliere di 1 o 2 g *per os*, soprattutto nelle infezioni da stafilococchi resistenti alla penicillina. Per una presunta azione sinergica, è stata anche associata alle tetracicline. La rapida insorgenza di resistenza e i frequenti effetti collaterali e tossici hanno fatto praticamente abbandonare il suo impiego.

RED.

NUCLEARE ITTERO

Sin.: encefalopatia bilirubinica. - F. *ictère nucléaire.* - I. *nuclear icterus*; *kernikterus.* - T. *Kernikterus.* - S. *ictericia nuclear.*

SOMMARIO

Definizione e generalità

L'ittero nucleare è una malattia osservata solo nel periodo neonatale. È caratterizzata da *ittero*, generalmente bene evidente, e da alterazioni del sistema nervoso, quasi sempre incompatibili con la sopravvivenza. I pochi casi che superano la fase acuta presentano, dopo un breve periodo di apparente miglioramento, una nuova sintomatologia neurologica: sono i cosiddetti *postumi dell'i. n.*, coinvolgenti non di rado anche la psiche, e generalmente assai gravi.

Etiopatogenesi

Descritto, come quadro clinico a sé, per primo da Orth nel 1875, e più compiutamente da Schmorl nel 1903, l'i. n. è stato pochi anni dopo attribuito da Pfannenstiel (1907) al quadro dell'ittero grave del neonato, forma morbosa che ulteriori studi di Rautmann, De Lange, Pehù, Diamond e numerosi altri hanno confermato appartenere, così come l'anasarca fetoplacentare di Schridde e l'anemia grave del neonato di Ecklin, al quadro nosologico dell'eritroblastosi fetoneonatale.

Del tutto erronea si è dimostrata invece l'ipotesi che l'i. n. rappresenti la forma congenita della degenerazione epatolenticolare di Wilson, che, pur avendo qualche sintomo simile, presenta in realtà un substrato anatomopatologico del tutto diverso.

Le ricerche di Landsteiner e Wiener e di Levine (1939-40), ormai classiche, hanno dimostrato che l'eritroblastosi fetoneonatale è conseguenza dell'azione distruttrice esercitata da anticorpi della madre sui globuli rossi del feto. Dal momento che l'emolisi rappresenta l'evento più eclatante di questa condizione morbosa, all'antica dizione *eritroblastosi fetoneonatale* è andata quasi universalmente sostituendosi quella di *malattia emolitica del neonato* (MEN) (V. EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO, V, 1453).

Alcuni AA. hanno ipotizzato che gli anticorpi caratteristici della MEN esercitino un'azione citotossica anche sulle strutture nervose (Dereymaecker); ma tale ipotesi mal si concilia con l'osservazione clinica della totale assenza di fenomeni neurologici tipici dell'i. n. in corso di MEN, pure a decorso grave, ma senza ittero, come l'anasarca fetoplacentare o l'anemia di Ecklin. Inoltre, nei casi di i. n. in corso di MEN da incompatibilità Rh, i più frequenti, le cellule del sistema nervoso sarebbero prive dell'antigene Rh e ciò esclude che in esse possa aver luogo la classica reazione antigene-anticorpo. Infine, pro-

Digitized by Google

prio per quanto riguarda l'i. n., è oggi assolutamente certo che in molti dei soggetti colpiti da questa malattia le tecniche più attendibili e sofisticate non permettono di dimostrare un'etiopatogenesi immunologica. I malati sono per lo più neonati di *basso peso* (secondo la dizione raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità); talvolta, però, anche neonati di peso normale, spesso affetti da gravi manifestazioni respiratorie e da stati settici (Beneke, 1906), con marcato ittero concomitante. In epoca recente sono stati accertati casi, fortunatamente molto rari, in cui l'i. n. si instaura in conseguenza dell'incapacità della cellula epatica di coniugare la bilirubina con ac. glicuronico, o per carenza del substrato stesso, o dell'enzima deputato a tale coniugazione, la glicuroniltransferasi (malattia di Crigler-Najjar: v. ITTERI FAMILIARI CRONICI ANEMOLITICI).

In tutti i casi di i. n. vi è un sintomo costantemente presente, se pure di intensità variabile: l'ittero. D'altra parte, nella maggior parte degli itteri dell'età adulta e anche in molti di quelli dell'infanzia, pur molto intensi, come nell'atresia delle vie biliari, non sono presenti sintomi neurologici, quali quelli tipici dell'i. n. È ormai ben dimostrato che, in questi casi, la pur elevatissima bilirubinemia è data prevalentemente da pigmento biliare già coniugato nel fegato con ac. glicuronico, a reazione di Van Den Bergh diretta (per questo denominata anche *bilirubina diretta*), idrosolubile, che non si accumula nella cellula epatica ma è rapidamente avviata, attraverso le vie biliari, all'intestino e che, in caso di ostacolo al deflusso, diffonde nel sangue e negli spazi extracellulari, ma non nelle cellule, che quindi non ne vengono danneggiate.

Nei casi di i. n. si ha un aumento della bilirubina non coniugata (detta anche *pre-epatica* o *indiretta*, perché dà reazione di Van Den Bergh indiretta), che deriva dalla demolizione della molecola emoglobinica.

In genere, il processo di formazione di bilirubina indiretta, quale risultato dell'emocateresi fisiologica, procede di pari passo con il processo di captazione e coniugazione a livello epatico; in alcune situazioni morbose, però, il parallelismo tra questi due processi viene alterato e ne risulta un accumulo di bilirubina indiretta *a monte* del fegato. Se tale accumulo raggiunge concentrazioni di bilirubina indiretta prossime ai 20 mg/dl di sangue nei neonati di peso normale, o anche inferiore, in quelli di basso peso, o che presentano stati morbosi caratterizzati da scarsa ossigenazione cellulare o da acidosi, può essere causa di i. n.

Perché l'i. n. insorga solo in età neonatale, non è ancora completamente chiarito, mentre il fatto che esso non si osservi nel feto, sia pure in presenza di quelle cause che lo provocano subito dopo la nascita, deriva dal fatto che, durante la gestazione, la bilirubina eventualmente formatasi in eccesso viene eliminata dalla placenta, che assume funzione di emuntorio.

Si è ipotizzato, d'altra parte, che il neonato presenti una sorta di immaturità della barriera ematoencefalica capace di esercitare solo una parziale protezione delle cellule nervose dal danno da iperbilirubinemia.

Nei neonati di *basso peso* (veri *prematuri* o *dismaturi*) tale immaturità sarebbe più accentuata: di conseguenza si avrebbe passaggio di bilirubina alle formazioni nervose a concentrazioni inferiori a quelle necessarie per esercitare effetto neurotossico nel neonato a termine, di peso normale.

A queste ipotesi altre più moderne se ne sono aggiunte; infatti si ritiene attualmente che la maggiore incidenza di i. n. nel neonato di basso peso sia in rapporto con la particolare situazione metabolica di un cervello in più rapido accrescimento.

Inoltre il cervello del neonato presenta alcune differenze qualitative e quantitative nel contenuto in lipidi rispetto al cervello dell'adulto. Infine, particolare importanza si attribuisce oggi a possibili anomalie nel legame, solo recentemente dimostrato, tra bilirubina e albumina.

Maggiore sicurezza sembrava si potesse avere circa i meccanismi con cui la bilirubina esercita un'attività lesiva sulle cellule nervose.

Le ricerche di Odell, di Schutta e Johnson, nonché di altri AA., sembravano aver dimostrato che le principali alterazioni riguardavano l'inibizione della fosforilazione ossidativa dei mitocondri. Ma in epoca successiva le ricerche di Diamond hanno tolto credibilità a queste ipotesi e altre nuove ne sono state avanzate, quali quella dell'azione inibente della bilirubina su numerose deidrogenasi NAD-dipendenti, indispensabili per il normale metabolismo delle cellule nervose.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze dobbiamo pertanto concludere che non vi sono ancora elementi sicuri, né riguardo ai meccanismi di penetrazione della bilirubina nel sistema nervoso, né riguardo ai meccanismi del danno cellulare.

Anatomia patologica

L'esame autoptico dei neonati venuti a morte durante la *fase acuta* di malattia presenta un quadro diverso (*lesioni precoci*) da quello dei neonati deceduti a distanza di tempo (*lesioni tardive*).

Nei soggetti deceduti in fase acuta, all'esame macroscopico si nota abitualmente edema diffuso e colorazione giallognola della sostanza grigia di numerose formazioni centrali del sistema nervoso: corpo del Luys, globo pallido, nucleo caudato, *putamen*, corno di Ammone, pavimento del IV ventricolo, oliva bulbare, corteccia cerebrale. Più rara è la colorazione della sostanza bianca, ad eccezione delle benderelle ottiche.

Che la colorazione giallognola sia dovuta a deposizione di pigmento biliare è indubbio; per lungo tempo si è discusso, invece, se tale deposizione rappresenti la causa di necrobiosi o se, invece, essa sia un fenomeno secondario che si realizza su tessuti non più vitali.

All'esame istologico, le lesioni non si limitano alle zone colorate: sono in realtà molto più estese. Si può dire che non vi è regione del sistema nervoso che ne sia completamente indenne. È per questo che alcuni preferiscono la dizione, molto più ampia, di *encefalopatia bilirubinica* anziché quella, più limitativa, di i. n.

Un numero più o meno notevole di cellule presenta cromatolisi, vacuolizzazione nucleare, rigonfiamento e fusione del citoplasma. Al microscopio elettronico sono dimostrabili gravi alterazioni dell'apparato di Golgi, dei mitocondri, dei corpi di Nissl.

Le *lesioni tardive* sono caratterizzate da atrofia delle regioni precedentemente alterate, e là dove la distruzione è stata intensa, anche da notevole proliferazione gliale. In molti casi è stato descritto cospicuo interessamento delle vie uditive.

Sintomatologia

Alla nascita il neonato sembra normale per colorito, comportamento, riflessi arcaici. Però già nelle prime ore compare *ittero* che va rapidamente diventando sempre più intenso; spesso, già in 2ª giornata raggiunge i limiti, ritenuti pericolosi, di 15-20 mg/dl. Al 3°-4° giorno si rendono evidenti i sintomi a carico del S.N.C., tra cui i più significativi e precoci sono: alterazioni del riflesso di Moro, rifiuto del seno, iperestensione della testa. Quest'ultimo sintomo è distinguibile da un possibile atteggiamento non patologico, sollevando e ponendo il neonato bocconi: infatti, in caso di i. n., il capo tendenzialmente rimane iperteso, mentre nel soggetto normale esso ricade sul petto.

Rapidamente la sintomatologia si arricchisce con altre

Digitized by Google

manifestazioni a carico del sistema nervoso: possono comparire crisi di ipertonia generalizzata, che obbligano il neonato a decombere su un fianco, spesso alternate con distonia più localizzata e talvolta con periodi di ipotonia diffusa, per cui il neonato giace inerte sul piano del letto.

Sono frequenti alterazioni nei movimenti dei globi oculari: classico il loro rovesciamento verso il basso con la palpebra superiore sollevata e la sclera scoperta. È questo il fenomeno del *sole calante*, che alcuni ritengono così tipico da potersi considerare patognomonico di questa condizione morbosa.

I vari riflessi arcaici sono per lo più gravemente alterati; costante l'obnubilamento del sensorio, i disturbi della termoregolazione, che possono comparire anche prima di evidenti fenomeni nervosi, e quelli a carico della deglutizione e della respirazione. Non rari anche fenomeni paralitici nell'ambito di alcuni nervi cranici; rare, invece, le crisi convulsive, salvo nel periodo terminale.

L'evoluzione è, di regola, verso la morte per crisi bulbare, che si può verificare alla fine della 1ª settimana o nel corso della 2ª.

la mortalità in fase acuta era in passato elevatissima: dell'ordine del 70-80%. Oggi, grazie ai moderni presidi terapeutici, questa percentuale è sensibilmente diminuita.

In caso di sopravvivenza si assiste a lenta e per lo più incompleta regressione della sintomatologia neurologica, cui seguono gravi turbe della maturazione neuropsichica che si fanno manifeste nei mesi successivi. L'acquisizione di molte funzioni, o non si compie, o è molto ritardata; appaiono nuovi disturbi, specialmente del sistema extrapiramidale. Anche le funzioni intellettive, contrariamente a quanto spesso si è detto, possono avere gravi deficit. Non è raro che siano coinvolti organi di senso, specialmente l'udito.

Diagnosi

Nei casi tipici è di solito facile stabilire se un neonato, oltre a ittero marcato, presenti fenomeni neurologici riferibili a i. n. Più problematico è l'orientamento nelle forme iniziali, con segni neurologici ancora appena accennati.

Un atteggiamento attendista è, in questi casi, sconsigliato dal grave rischio che comporta un ritardo nell'inizio della terapia appropriata: pertanto è opportuno utilizzare, al minimo segno di pericolo, i diagrammi allestiti da Polacek per la MEN da Rh, da Schellong per la MEN da AB0, o da Natoli e coll. per ogni eventualità, e che permettono di estrapolare, per i giorni immediatamente successivi, i valori della bilirubinemia e quindi di intervenire prima che l'iperbilirubinemia possa raggiungere livelli di pericolo. Ciò è tanto più raccomandabile in quanto, se attuati da medici ben preparati, i vari interventi sono praticamente senza pericolo.

Gravi difficoltà possono presentare quei neonati itterici in cui insorgono disturbi nervosi, dovuti, però, a tutt'altra causa, ad es. emorragia endocranica, meningite purulenta, etc. In casi dubbi può essere necessario ricorrere a puntura lombare, inutile e non di rado fuorviante in caso di vero i. n. Altra possibilità di errore, per fortuna estremamente rara per l'eccezionalità dell'evento, può aversi in caso di tetano del neonato, in cui è necessario un accertamento immediato data l'urgenza di terapia completamente differente.

In caso di postumi da i. n., anche per poter dare eventuali consigli ai genitori, è opportuno stabilire se vi è incompatibilità tra madre e figlio nei sistemi Rh o AB0, completata, se del caso, con la ricerca di eventuali anticorpi nel siero materno.

Prognosi

La prognosi nei casi conclamati è sempre molto riservata, sia *quoad vitam* (dato che, come già detto, la morte in fase acuta interviene in ca. 3/4 dei casi), sia *quoad valetudinem* (poiché quasi tutti i sopravvissuti presentano postumi neuropsichici generalmente gravi). Non fanno eccezione neppure quei casi che in fase acuta hanno avuto sintomi relativamente lievi.

Fortunatamente i casi di i. n. stanno diventando sempre più rari per merito dei nuovi orientamenti dei medici curanti e delle tecniche di prevenzione di cui attualmente si dispone.

Terapia e profilassi

Scopo della terapia è di impedire che si creino condizioni che permettano l'instaurarsi di i. n., cioè livelli di bilirubinemia intorno a 20 mg/dl nel neonato a termine, di peso normale, senza condizioni patologiche, segnatamente senza acidosi o asfissia; intorno a 15 mg/dl in quelli che presentano la sovraccennata patologia; ancora più bassi per i neonati di basso peso e tanto meno quanto il peso è più basso.

Per diminuire la bilirubinemia è stata preconizzata in passato la somministrazione di cortisonici; oggi solo pochi la consigliano, soprattutto per la sua azione antiessudativa.

Assolutamente senza efficacia è risultata la somministrazione di agar-agar, data la rapidità di insorgenza dell'i. n.

Un utile intervento preventivo, oggi un po' in disuso, si è dimostrata la somministrazione di barbitale alle dosi di 3-6 mg/*die* (in 2 o 3 somministrazioni), sia alle madri di neonati a rischio nelle ultime settimane di gestazione, sia al neonato.

Attualmente viene largamente impiegata la fototerapia con luce blu o con luce bianca. Tale trattamento, che va applicato allorché la bilirubinemia si avvicina a 10-12 mg/dl, è innocuo e presenta, quali unici disturbi collaterali, rischi di disidratazione o turbe gastroenteriche facilmente controllabili. Esso va continuato fino alla completa stabilizzazione della bilirubinemia su valori non pericolosi.

In caso di inefficacia della fototerapia, è indicata la exsanguinotrasfusione, che rappresenta ancor oggi il trattamento più efficace, specie se instaurato con la necessaria tempestività; i risultati sono infatti assai più dubbi, anche in questo caso, se si interviene allorché siano già evidenti e conclamati i segni clinici caratteristici di i. n.

V. anche: EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO, V, 1453.

Bibliografia

Bertrand I., Bessis M., Segarra-Obiol I. M., *L'ictère nucléaire*, 1952, Masson, Paris.
Brodersen R., *Acta Paediatr. Scand.*, 1977, **66**, 625.
Dereymaeker A., *Contributions à l'étude clinique-anatomique-expérimentale de l'ictère nucléaire du nouveau-né*, 1949, Masson, Paris.
Diamond L., Schmid R., *J. Clin. Invest.*, 1966, **45**, 678.
Gartner L. M., Snyder R. M. *et al.*, *Pediatrics*, 1970, **45**, 906.
Kaufmann N. A., Kapitulik J., Blondheim S. H., *Pediatrics*, 1969, **44**, 543.
Odell G. B., *Pediatrics*, 1970, **46**, 16.
Polacek K., *Monatsschr. Kinderheilkd.*, 1963, **111**, 6.
Rapoport S. I., Hori M., Klatzo I., *Science*, 1971, **173**, 1026.
Sansone G., *Le malattie del feto e del neonato da incompatibilità di sangue*, 1950, Minerva Medica, Torino.
Schmorl G., *Verh. Dtsch. Pathol. Ges.*, 1904, **15**, 109.
Wennberg R. P., Rasmussen L. F. *et al.*, *Clin. Chem.*, 1979, **25**, 1444.

RED.

Digitized by Google

NUCLEARE MEDICINA

F. *médecine nucléaire*. - I. *nuclear medicine*. - T. *Nukleare Medizin*. - S. *medicina nucleare*.

SOMMARIO

Definizione

La medicina nucleare è la branca specialistica della medicina che riguarda le applicazioni diagnostiche e terapeutiche degli isotopi radioattivi, impiegati sotto forma non sigillata, ovvero in soluzioni, sospensioni, aerosol, etc. (v. ISOTOPI).

La necessità di distinguere una forma non sigillata dei radionuclidi da una forma sigillata trova principale fondamento in ordine a una migliore distinzione in campo terapeutico dell'impiego delle radiazioni ionizzanti che, com'è noto, sono utilizzate anche in radiologia, particolarmente in radioterapia (v.). Quest'ultima, tuttavia, impiega sorgenti radianti costituite da radionuclidi racchiusi in capsule a tenuta ermetica, contenute a loro volta in appositi involucri di Pb di notevole spessore che permettono la fuoriuscita delle radiazioni soltanto attraverso un'apertura opportunamente collimata; tali apparecchiature costituiscono le cosiddette (impropriamente) «bombe» (ad es.: bomba al ^{60}Co, bomba al ^{137}Cs). La distinzione a questo livello tra m. n. e radiologia è giustificata anche da esigenze di carattere dosimetrico, poiché i metodi di valutazione delle dosi di radiazione dovute a un isotopo radioattivo distribuito nel contesto di un determinato tessuto biologico, differiscono notevolmente da quelli relativi all'«irradiazione» dall'esterno, che è peculiare delle tecniche di terapia radiologica.

Un caso particolare è costituito dalle tecniche di irradiazione realizzate mediante introduzione endocavitaria o infissione diretta nei tessuti di sorgenti sigillate, quali aghi di ^{226}Ra, semi di ^{198}Au o fili di ^{192}Ir. Pur non potendosi parlare di «irradiazione esterna», anche queste tecniche non vengono considerate parte della m. n., ma della radioterapia classica.

Rientra invece nella m. n. l'utilizzazione *in vitro* dei radioisotopi per il dosaggio su materiale organico di molte sostanze biologicamente importanti, quali ormoni, vitamine, enzimi (v. RADIOIMMUNOLOGIA), e per la valutazione della distribuzione nei tessuti, a livello macro- e microscopico, di particolari traccianti radioattivi mediante tecniche auto- e istoradiografiche (v. AUTORADIOGRAFIA E AUTOISTORADIOGRAFIA).

Nelle *applicazioni diagnostiche* i radioisotopi, sia come composti inorganici (ad es. il radioiodio sotto forma di Na^{131}I), sia come marcatori di composti organici (ad es. albumina marcata con ^{99m}Tc) o di elementi cellulari (ad es. emazie marcate con ^{51}Cr), sono introdotti nell'organismo del paziente (applicazioni *in vivo*), ove vengono a contatto con i costituenti dei tessuti e partecipano ai processi chimicobiologici, svolgendo la funzione di «traccianti». Nelle applicazioni *in vitro* i rapporti dei radioisotopi con il substrato biologico sono più semplici: essi sono alla base del dosaggio radiochimico e radioimmunologico di sostanze di grande importanza biologica (v. sotto: *applicazioni diagnostiche*; v. anche: RADIOIMMUNOLOGIA).

Le *applicazioni terapeutiche* sono eseguite per somministrazione al paziente di radioelementi emittenti radiazioni β (v. RADIOISOTOPOTERAPIA), i quali, determinando intensi fenomeni di ionizzazione procurano alterazioni regressive del tessuto ove si concentrano.

Uno schema delle applicazioni della m. n. è riportato nella tab. I.

TAB. I. APPLICAZIONI DELLA MEDICINA NUCLEARE

Applicazioni diagnostiche

- *In vivo*
  - 1) Studi dinamicofunzionali
    - a) valutazioni di flusso
    - b) valutazioni di funzione parenchimale
      - attività secretoria
      - attività escretoria
    - c) valutazioni della ritenzione corporea di traccianti (mediante conteggio a «basso fondo» della radioattività totale)
  - 2) Studi morfofunzionali (scintigrafia [v.])
    - d) angioscintigrafia
    - e) scintigrafia funzionale (analogica)
    - f) scintigrafia d'organo
    - g) scintigrafia con indicatori positivi
  - 3) Studio globale *in vivo* con γ-camera assistita da calcolatore elettronico (v. SCINTIGRAFIA)
    - h) scintigrafia parametrica (o funzionale digitale)
    - i) scintigrafia digitalizzata
    - l) scintigrafia con curve distrettuali attività/tempo (curve ROI [*Region Of Interest*])
- *In vitro*
  - 4) Dosaggio radioimmunologico (RIA)
  - 5) Autoradiografia e autoistoradiografia

Applicazioni terapeutiche

I. con radioiodio (^{131}I) per ipertiroidismi, per carcinoma tiroideo funzionante e per insufficienza cardiaca grave
II. con radiofosforo (^{32}P) per morbo di Vaquez e altre emopatie
III. con radiocolloidi (^{198}Au, ^{90}Y colloidale) per versamenti sierosi neoplastici

Digitized by Google

Applicazioni diagnostiche

Com'è noto, i radionuclidi sono elementi i cui atomi hanno la stessa configurazione periferica dei corrispondenti stabili e differiscono da questi per la struttura e per l'instabilità del nucleo, che, disintegrandosi, emette radiazioni: queste possono essere di natura corpuscolare (particelle α, elettroni e positroni) oppure elettromagnetica (radiazioni γ).

Nella ricerca clinica e nelle applicazioni diagnostiche sono impiegati radionuclidi emittenti radiazioni γ, che, a causa dell'energia relativamente elevata e della scarsa probabilità di interazione, presentano un percorso lungo nella materia vivente e quindi possono essere facilmente rivelate dall'esterno. Sono preferibilmente impiegati radionuclidi γ-emittenti puri, quali quelli metastabili (^{99m}Tc, ^{87m}Sr, ^{113m}In), che, per i motivi su esposti, condizionano un assorbimento di radiazioni relativamente basso e quindi possono essere somministrati in quantità relativamente elevate, in modo da assicurare un flusso di radiazioni all'esterno del corpo tale da rendere le misure rapide ed accurate.

Infatti, essendo l'emissione radioattiva un fenomeno a carattere casuale, il numero di fotoni contati dall'apparecchio in un determinato tempo presenta ogni volta valori differenti, che oscillano più o meno ampiamente intorno a un valore medio, considerato il più prossimo a quello reale. L'accuratezza di una misura può essere valutata con metodo statistico, calcolando il grado di dispersione rispetto alla media, che è espresso dalla deviazione standard (σ): questo parametro è dato dalla radice quadrata del numero di fotoni contati ($\sigma = \sqrt{N}$). Se $N = 100$, $\sigma = 10$, cioè in termini di errore percentuale ($E_{\%} = \frac{\sqrt{N}}{N} \cdot 100$), $E_{\%} = 10\%$; se $N = 10.000$, $\sigma = 100$, che corrisponde a $E_{\%} = 1\%$. Pertanto, quanto più elevato è il numero dei fotoni contati, tanto minore è l'errore percentuale e tanto più accurata è la misura.

La rivelazione e la misura delle radiazioni γ sono generalmente eseguite mediante contatori provvisti di cristalli a scintillazione (v. SCINTIGRAFIA). Questi presentano, rispetto ai contatori basati sulla ionizzazione di gas (contatori proporzionali; tubi di Geiger-Mueller): *a*) un più elevato potere risolutivo in energia (il *potere risolutivo in energia* è la capacità del sistema di rivelazione di discriminare picchi di energia della radiazione fotonica anche vicini tra loro), che consente di misurare un determinato radionuclide in presenza di altri; *b*) «tempi morti» molto brevi (il *tempo morto del contatore* è l'intervallo di tempo in cui l'apparecchio è insensibile alle radiazioni; per i cristalli a scintillazione è inferiore ad 1 µsec), che rendono possibile la misura di attività elevate con errore trascurabile.

La rilevazione delle radiazioni mediante contatori a scintillazione è basata sulla trasformazione dei fotoni γ incidenti sul cristallo di NaI attivato al tallio in fotoni luminosi, e quindi in impulsi di tensione che vengono analizzati, contati e, infine, registrati.

L'impiego dei radionuclidi nella ricerca clinica e nell'indagine diagnostica è fondato da un lato sulla capacità che questi presentano di essere riconosciuti e misurati, in qualsiasi momento e all'esterno del corpo — in base all'emissione radioattiva — anche se in quantità infinitesime; e, dall'altro, sulla proprietà di comportarsi, dal punto di vista biochimico, allo stesso modo dei rispettivi elementi stabili, senza determinare modificazioni quantitative apprezzabili nei sistemi biologici in esame (traccianti radioattivi).

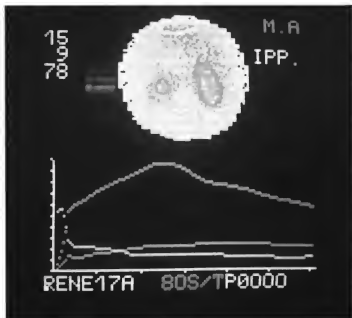
La funzione di «tracciante» è legata alla disponibilità di elementi o di sostanze radioattive che siano il più possibile analoghi all'elemento specifico del metabolismo dell'organo o del tessuto in esame. Ad es., la funzione tracciante degli isotopi radioattivi dello iodio (^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{132}I) è particolarmente valida ai fini dello studio del metabolismo della tiroide, poiché essi si comportano allo stesso modo dell'elemento stabile (^{127}I), essendo, però, al contrario di quest'ultimo, misurabili dall'esterno, anche se impiegati in quantità piccolissime (10^{-8}-10^{-9} g).

Altre volte il tracciante può presentare un'analogia di grado minore con gli elementi costituenti il sistema in studio, sia per indisponibilità dei rispettivi isotopi radioattivi, sia perché questi presentano caratteristiche fisiche (emissione radioattiva, decadimento fisico) non adatte all'impiego clinico. Un esempio di tracciante relativamente analogo è rappresentato dai fosfati marcati con tecnezio (^{99m}Tc) per lo studio del metabolismo del calcio. In questo caso, come in quelli nei quali è richiesto uno studio morfofunzionale dell'organo (scintigrafia), diviene importante che il radionuclide o il radiocomposto presentino non soltanto la funzione di tracciante, ma anche la capacità di concentrarsi elettivamente e per un periodo di tempo sufficientemente lungo nel tessuto da esaminare, in modo da consentire la rappresentazione della distribuzione della radioattività mediante tecniche scintigrafiche. In tal modo il tracciante diviene anche «indicatore di organo»: è il caso del radioiodio per la rappresentazione scintigrafica della tiroide. Se la concentrazione avviene nel tessuto patologico, il tracciante assume la funzione di «indicatore di lesione» (o «indicatore positivo»): un esempio è offerto da alcuni composti radioattivi (citrato di ^{67}Ga, bleomicina marcata da ^{111}In), che tendono a concentrarsi in tessuti patologici le cui cellule presentano un elevato ritmo di proliferazione (neoplasie maligne, ascessi).

La funzione tracciante di un radionuclide o di un composto marcato presuppone che questo risponda ai seguenti requisiti: *a*) non venga impiegato in dosi ponderali relativamente alte, tali da determinare modificazioni quantitative dei componenti del sistema in esame, ovvero venga utilizzato con attività specifica elevata (l'*attività specifica* è il rapporto tra il numero di atomi radioattivi ed il numero di tutti gli atomi presenti nel composto; si esprime in unità di radioattività per unità di massa: per es., µCi/mg ovvero Bq/µg); *b*) non presenti effetto isotopico, che si manifesta in un differente comportamento chimico quando il peso atomico dell'elemento radioattivo differisce notevolmente da quello dell'isotopo stabile: tale effetto può verificarsi per radionuclidi di basso peso atomico, come ad es., il trizio (^{3}H); *c*) non manifesti apprezzabile effetto radiante, che si estrinseca sia in alterazioni dei tessuti nei quali più elevata è la concentrazione radioattiva, sia in modificazioni chimiche del tracciante stesso per autoradiolisi; *d*) presenti, se costituito da sostanza marcata, stabilità di legame del radionuclide marcatore per tutto il tempo dell'indagine, in modo che la misura della radioattività consenta di ottenere dati quantitativi sul tracciante impiegato.

I traccianti radioattivi, simulando in quanto tali il comportamento dei costituenti di un sistema biologico, permettono di definire le caratteristiche di questo, quali la strutturazione compartimentale (tipo e numero di compartimenti) e alcuni parametri quantitativi significativi dello stato funzionale del sistema stesso. I parametri che possono essere calcolati in base a misure di diluizione del tracciante, ammettendo che questo si distribuisca rapidamente e non fuoriesca dal sistema durante il periodo di osservazione, sono la quantità di elemento stabile presente nel compartimento di misura, il volume di distribu-

Digitized by Google

Fig. 1. Nefropatia sinistra di natura arteriosclerotica, studiata con γ-camera assistita da calcolatore. Alla scintigrafia (*in alto*), eseguita per rivelazione dorsale, mediante ac. dietilentriaminopentacetico (DTPA) marcato con ^{99m}Tc, si osserva notevole riduzione del parenchima captante del rene sinistro, che appare pertanto scarsamente rappresentato. Le curve radioattività/tempo (*in basso*), ottenute per rilevamento ed elaborazione dei dati da γ-camera in determinate aree selezionate a posteriori, mostrano un normale andamento della radioattività ematica (*curva rosa chiaro*) e di quella relativa al rene destro (*curva azzurra*), e notevole riduzione della pendenza del tratto in ascesa, con allungamento del « tempo di transito », in corrispondenza del rene sinistro (*curva rossa*). Il quadro è indicativo di una condizione di apprezzabile ipotrofia del rene sinistro con compromissinne vascoloparenchimale diffusa

zione del tracciante, il ritmo di scambio, il tempo di scambio e così via. I parametri calcolabili tenendo presenti l'entrata e l'uscita del tracciante dal sistema, ovvero il rinnovamento di questo, sono il tasso — che in determinate condizioni corrisponde al flusso — il ritmo e il tempo di rinnovamento.

Le applicazioni diagnostiche dei radionuclidi possono essere distinte in 2 tipi fondamentali: *in vivo* e *in vitro*, a seconda che il tracciante venga somministrato direttamente al paziente per indagini condotte su di lui, oppure introdotto in campioni organici sui quali vengono eseguite le misure.

Le *applicazioni in vivo* riguardano gli studi dinamico-funzionali, che, a loro volta, sono costituiti dalla valutazione del flusso ematico e dell'attività secretoria ed escretoria di organi e apparati, nonché dal calcolo della ritenzione di microdosi di traccianti mediante il conteggio a « basso fondo » della radioattività totale corporea. Un altro gruppo di applicazioni riguarda gli studi morfofunzionali che sono basati sulla rappresentazione in chiave morfologica dell'attività funzionale distrettuale di organi e tessuti mediante tecniche scintigrafiche statiche e di movimento. Recentemente, con l'impiego del calcolatore elettronico collegato con la γ-camera, i due tipi di studi *in vivo* sono stati unificati, con conseguente affinamento delle metodologie e molta maggiore accuratezza dei risultati (fig. 1).

La trattazione delle singole applicazioni è riportata nelle voci riguardanti gli organi che sono oggetto di indagine mediante metodologie mediconucleari.

Le *applicazioni in vitro* riguardano principalmente il dosaggio nel plasma di sostanze di importanza biologica (ormoni, enzimi, vitamine) mediante metodologie radioimmunologiche, introdotte nella pratica clinica da S. A. Berson e R. S. Yalow (1956), i quali ebbero, per la genialità dell'impostazione scientifica e per i risultati ottenuti, il premio Nobel per la Medicina nel 1977.

Il dosaggio radioimmunologico (RIA: *radioimmunoassay* [v. RADIOIMMUNOLOGIA]) è basato sulla competizione tra antigene marcato e antigene non marcato (sostanza da dosare) verso siti di legami specifici dell'anticorpo, con formazione di complessi antigene-anticorpo. La metodologia è di semplice esecuzione, è dotata di elevata sensibilità poiché consente di dosare sostanze con concentrazione plasmatica dell'ordine di 10^{-12} mol/l, e presenta notevole specificità, ottenendosi un grado di immunoriconoscimento tale da differenziare, ad es., il glucagone pancreatico da quello di origine intestinale.

Questo tipo di dosaggio è estesamente impiegato per la determinazione del tasso degli ormoni circolanti, sulla base dell'estesa disponibilità di anticorpi specifici. Con il metodo radioimmunologico sono attualmente dosati molti ormoni, diverse vitamine e alcuni enzimi, con un grado di accuratezza superiore a quello dei tradizionali metodi chimici, evitando nel contempo la somministrazione di sostanze radioattive al paziente (tab. II).

Tra le applicazioni diagnostiche *in vitro* è da menzionare l'autoradiografia che consente di rivelare e localizzare, per mezzo di emulsioni fotografiche, sostanze radioattive β-emittenti su frammenti di tessuto, previa somministrazione *in vivo*. L'annerimento della pellicola fotografica in corrispondenza delle aree più radioattive del preparato fornisce un'immagine della distribuzione del tracciante, con possibilità di valutazioni quantitative mediante rilievi densitometrici. Questo tipo d'indagine può essere condotto su trance di organo (autoradio-

TAB. II. SOSTANZE DOSABILI MEDIANTE RIA *

Ormoni non peptidici	
Cortisolo	Prostaglandine
Aldosterone	Triiodotironina
Testosterone	Tiroxina
Estrogeni	Progesterone
Ormoni peptidici	
Ormone della crescita (GH)	Proinsulina
Ormone adrenocorticotropo (ACTH)	Insulina
Ormone melanocito-stimolante (MSH)	Peptide-C
Fattore tirotropina-rilasciante (TRF)	Glucagone
Ormone tiroide-stimolante (TSH)	Enteroglucagone
Ormone follicolo-stimolante (FSH)	Paratormone (PTH)
Ormone luteinizzante (LH)	Tirocalcitonina (CT)
Prolattina (LTH)	Gastrina
Lipotropina (LPH)	Secretina
Vasopressina	Coleeistopancreozimina
Ossitocina	Angiotensina
Gonadotropina corionica umana (HCG)	Bradikinina
Somatomammotropina corionica umana (HCS)	Somatomedina
Polipeptide vasoattivo intestinale (VIP)	Encefalina
Sostanze non ormonali	
Digossina	Globulina tiroxina-legante (TBG)
Digitossina	Immunoglobuline G ed E (IgG, IgE)
Morfina	Fattore antiemofilico (AHG)
Tripsina	Fattore intrinseco
Nucleotidi ciclici	Fattore reumatoide
C1-esterasi	Ac. folico
Fruttoso-1,6 - difosfatasi	Neurofisina
Antigene carcinoembrionario (CEA)	
Alfafetoproteina	
Antigene Australia (HB_sAg)	

* Sono riportati i dosaggi di più comune effettuazione.

grafia), su preparati istologici (autoistoradiografia) e su striscie cromatografiche (autoradiografia cromatografica). Per maggiori dettagli si rinvia alla voce AUTORADIOGRAFIA E AUTOISTORADIOGRAFIA.

Applicazioni terapeutiche

Sono basate sugli effetti lesivi che le radiazioni ionizzanti producono nella materia vivente, in relazione al trasferimento di energia alle molecole intra- ed extracellulari, conseguente alle interazioni primarie con il substrato biologico.

Il trasferimento può avvenire in forma diretta, quando il danno biologico è prodotto direttamente dalla ionizzazione, e in forma indiretta, per effetto delle reazioni biochimiche che avvengono, anche a distanza dal luogo dell'irradiazione, tra i prodotti di attivazione dell'acqua (prodotti molecolari, radicali liberi) — a loro volta formatisi per azione diretta delle radiazioni — e il substrato molecolare delle cellule, particolarmente delle strutture del nucleo.

Le radiazioni β sono, sotto questo aspetto, molto più efficaci delle radiazioni γ poiché, a parità di numero, producono in media una quantità di ionizzazioni 10 volte superiore. Le radiazioni γ tendono a uniformare la distribuzione spaziale della dose e sono utilizzate per rilevare all'esterno il radioelemento.

L'effetto terapeutico delle radiazioni è legato alla possibilità di inibire la proliferazione del tessuto patologico o distruggerlo risparmiando al massimo i tessuti normali. I radionuclidi somministrati in forma non sigillata, concentrandosi per attività metabolica pressoché esclusivamente in determinate strutture biologiche, rappresentano il tipo di terapia radiante che maggiormente risponde alle caratteristiche enunciate. Purtroppo i radionuclidi β-emittenti che dimostrano un elevato tropismo per determinati tessuti sono in numero esiguo. Tra questi sono il radioiodio (^{131}I) che è impiegato per il trattamento degli ipertiroidismi (in queste affezioni può essere utilizzato anche

TAB. III. CARATTERISTICHE DEI RADIONUCLIDI E INDICAZIONI ALLA TERAPIA RADIOMETABOLICA

Radionuclide	Emiperiodo fisico (giorni)	Energia radiazioni*		Modalità di concentrazione	Malattia	Dose (mCi)
		β (MeV-max**)	γ (MeV)			
Radioiodio ^{131}I	8	0,33 (9%) 0,61 (87%) —	0,36 (80%) 0,64 (9%) 0,72 (3%)	Attività metabolica cellulare	Ipertiroidismi Carcinoma tiroideo funzionante Insufficienza cardiaca grave	2-10 100-150 2-8
Radiniodio ^{125}I	60	0,032 (20%) 0,024 (19%) 0,003 (220%) 0,0008 (360%)	0,035 (7%) 0,031 (24%) 0,027 (112%) 0,004 (21%)	Attività metabolica cellulare	Ipertiroidismi	2-6
Radiofosforo ^{32}P	14,3	1,7 (100%)	—	Attività metabolica cellulare	Policitemia vera Trombocitemia	2-5 —
Radiocolloide ^{198}Au	2,7	0,96 (99%)	0,41 (96%)	Attività fagocitaria	Versamenti sierosi neoplastici Sinovite sierosa	50-80 5-10
Radiocolloide ^{90}Y	2,7	2,3 (100%)	—	Attività fagocitaria	Versamenti sierosi neoplastici	10-40

* Tra parentesi sono riportati i valori della frequenza di ciascun tipo di radiazioni, espressi in n. di radiazioni per 100 disintegrazioni del radioelemento.
** max = energia massima.

Digitized by Google

lo ^{131}I), del carcinoma tiroideo funzionante e dell'insufficienza cardiaca grave; il radiofosforo (^{32}P) per la terapia della policitemia vera e di altre emopatie; il radioittrio (^{90}Y) e il radio-oro (^{198}Au) per la terapia endolinfatica e per quella palliativa dei versamenti sierosi neoplastici (tab. III).

L'efficacia della terapia radiometabolica è condizionata da fattori fisici e da fattori biologici.

I primi sono costituiti dalle caratteristiche fisiche del radionuclide (tipo di emissione, energia della radiazione, emiperiodo fisico); i secondi sono rappresentati dalla radiosensibilità del tessuto patologico e dalla capacità di questo a incorporare, in sufficiente quantità e con idonee modalità spaziali e temporali, il radionuclide.

I fattori fisici sono ben noti, valutabili in ogni occasione e non modificabili: essi hanno un ruolo ben definito e, ai fini dell'effetto del trattamento, devono essere considerati unitamente a quelli biologici che, essendo variabili anche da caso a caso e non facilmente valutabili, rivestono una particolare importanza sul piano clinico.

La radiosensibilità del tessuto patologico è in relazione a molteplici fattori, tra i quali i più importanti sono la differenziazione cellulare (secondo la legge di Bergonnié e Tribondeau) e il grado di attività mitotica: infatti, l'effetto radiobiologico, a parità di altri fattori, è tanto più marcato quanto meno differenziato è il tessuto e quanto più attivi sono i processi di mitosi cellulare.

Questo concetto generale, se è totalmente applicabile in radioterapia, ove, entro certi limiti, l'irradiazione è circoscritta, e soprattutto definita spazialmente dall'operatore, lo è meno in m. n.: infatti la presenza in circolo della sostanza radioattiva rende possibile l'irradiazione di organi e strutture normali, che, se presentano un evidente grado di radiosensibilità, possono subire effetti indesiderati. Pertanto riveste importanza nell'impostazione del trattamento anche lo scarto di radiosensibilità tra tessuto patologico e strutture normali. Tale considerazione, ovviamente, prescinde dalla capacità che presenta il tessuto patologico di incorporare la sostanza radioattiva o dalla possibilità che ha l'operatore di far concentrare elettivamente il radionnclide nell'area da irradiare.

Per quanto riguarda la capacità del tessuto patologico di incorporare il radionuclide, una volta valutata l'indicazione al trattamento, i risultati della terapia saranno tanto migliori quanto più elevata e meno disomogenea sarà la concentrazione del radionuclide nel contesto del tessuto patologico. Infatti la realizzazione di un'elevata concentrazione e di un'omonegea distribuzione della sorgente radioattiva comporta la possibilità di irradiare efficientemente un elevato numero di cellule e quindi di procurare un grave danno a tutto il tessuto patologico, fino alla completa distruzione. Quest'ultimo scopo può essere raggiunto più facilmente quando l'incorporazione cellulare della sostanza radioattiva avviene con meccanismo metabolico: in tal modo s'induce un'irradiazione altamente selettiva, che è tanto più efficace quanto più è elevato il numero di cellule funzionanti. Una tale condizione si realizza nel carcinoma funzionante della tiroide, per il quale la terapia con ^{131}I costituisce, unitamente con la chirurgia, il trattamento di elezione.

Intimamente collegato al problema della concentrazione efficace nel tessuto patologico è quello del rapporto tra tale concentrazione e quella dei tessuti circostanti, degli organi critici e delle gonadi. Nel caso di radionuclidi che sono incorporabili dall'organo da irradiare per meccanismo metabolico, data l'alta selettività cellulare, il problema è limitato alla valutazione delle dosi di radiazione assorbita dagli altri organi in relazione ai livelli di radioattività circolante, che in genere vengono a scendere piuttosto rapidamente nel tempo; soltanto nei tessuti prossimi alla zona irradiata è necessario tener presente il contributo di dose proveniente da quest'ultima, in relazione a possibili alterazioni e disturbi collaterali.

Più delicato e di più difficile risoluzione si presenta il medesimo problema in quelle applicazioni terapeutiche nelle quali la concentrazione del radionuclide nell'area patologica è meno selettiva, come avviene quando il meccanismo non è di tipo metabolico (ad es. nella terapia endolinfatica), oppure di tipo metabolico aspecifico, come avviene nella terapia con radiofosforo, ove tutte le cellule vitali sono teoricamente interessate al processo di captazione. In questi casi diviene necessario raggiungere un compromesso tra l'utilità di irradiare con finalità distruttive il tessuto patologico e la necessità di procurare il minor danno possibile, o almeno un danno accettabile, ai tessuti sani.

Gli effetti della terapia con radionuclidi sono in genere tanto migliori quanto più selettiva è l'incorporazione del radionuclide da parte del tessuto patologico e quanto più intensa è l'irradiazione delle cellule costituenti. Allorché questa selettività d'irradiazione non è elevata, possono verificarsi alterazioni delle cellule normali che in seguito divengono responsabili di danni funzionali irreversibili: un esempio di sequela postirradiatoria è offerta dalla incidenza di mixedema (ca. il 15% dei casi) a seguito della terapia radiometabolica dell'ipertiroidismo. Poiché queste complicazioni insorgono a distanza di anni e tendono ad aumentare con il prolungamento del periodo di osservazione, si ha tendenza attualmente a ridurre, per le terapie non neoplastiche, le dosi di radionuclide somministrate.

Bibliografia

Berson S. A., Yalow R. S., *General Aspects of Radioimmunoassay Procedures*, in *In vitro Procedures with Radioisotopes in Medicine*, 1970, I.A.E.A., Wien.

Blahd W. H., *Nuclear Medicine*, 1965, 1 ed.; 1970, 2 ed.; McGraw-Hill, New York.

Meyniel G. *et al.*, *Mèdecine Nucléaire*, 1975, Flammarion, Paris.

Monasterio G., Donato L., *I radioisotopi nell'indagine medica*, 1960, Minerva Medica, Torino.

Wagner H. N. jr., *Principles of Nuclear Medicine*, 1968, Saunders, Philadelphia.

ANTONIO CENTI COLELLA

NUCLEICI ACIDI

F. *acides nucléiques*. - I. *nucleic acids*. - T. *Nucleinsaüre*. - S. *ácidos nucleicos*.

SOMMARIO GENERALE

DEFINIZIONE E CENNI STORICI

Si definiscono con il nome generico di *acidi nucleici* alcuni composti che sono per lo più ad alto o altissimo peso molecolare e che sono presenti in tutte le cellule viventi.

Digitized by Google

All'analisi chimica gli ac. n. risultano sempre composti di uno zucchero a cinque atomi di carbonio che può essere il riboso o il desossiriboso, a seconda che si tratti di ac. ribonucleico (RNA) o di ac. desossiribonucleico (DNA), di residui di ac. fosforico e di basi puriniche e pirimidiniche.

L'interesse per gli ac. n. risale al 1869, quando Miescher, un biochimico svizzero che lavorava a Tübingen, isolò dalle cellule del pus una sostanza che chiamò «nucleina». Successivamente Miescher isolò una sostanza analoga dagli spermatozoi di salmone e si accorse che essa aveva carattere acido, per cui fu da allora chiamata «ac. n.».

In seguito, lo sviluppo delle tecniche biochimiche e la dimostrazione che nelle cellule superiori (in cui nucleo e citoplasma sono separati tra loro da una membrana) il DNA è localizzato nel nucleo mentre l'RNA si trova sia nel nucleo che nel citoplasma (prevalentemente nel citoplasma) hanno fatto sì che il DNA divenisse un possibile candidato come depositario dei caratteri ereditari.

La definitiva dimostrazione di ciò è venuta, tuttavia, solo nel 1944 con il lavoro svolto da Avery, McLeod e McCarthy i quali dimostrarono che il DNA poteva trasmettere caratteri ereditari tra ceppi diversi di pneumococco.

Fino a quel momento la maggior parte dei biologi pensava invece che l'informazione ereditaria fosse contenuta nelle proteine; consideravano infatti, a causa dell'inadeguatezza delle loro informazioni, che il DNA avesse una struttura troppo semplice per poter essere il depositario di informazioni certamente assai complesse.

Poco più tardi della prima dimostrazione che il DNA costituiva il materiale ereditario, si è fatta strada l'idea che l'RNA dovesse in qualche modo essere implicato nella sintesi delle proteine.

Grandissimo merito nel sorgere e nello svilupparsi di questa idea, che è stata poi feconda di risultati, hanno avuto le ricerche di un biologo belga, Brachet, e di un biochimico svedese, Caspersson.

In una lunga serie di lavori questi ricercatori hanno infatti dimostrato che vi era, nelle cellule più svariate, una straordinaria correlazione tra presenza e quantità di RNA e sintesi proteica.

Più tardi questa idea è stata direttamente confermata dal fatto che, interrompendo artificialmente la sintesi di RNA per mezzo di analoghi strutturali dell'uracile, si otteneva di conseguenza l'arresto della sintesi proteica.

Negli ultimi quindici anni si è anche dimostrato che l'RNA è costituito da classi di molecole profondamente differenti tra loro sia per dimensione che per struttura, ma che tutte queste classi sono implicate nel processo di sintesi proteica.

Del ruolo, della struttura e della funzione di queste varie classi di molecole parleremo più in dettaglio nel seguito della trattazione.

Come abbiamo inizialmente accennato si distinguono due tipi di ac. n.: quelli aventi come zucchero il desossiriboso e quelli aventi invece il riboso. Poiché la loro funzione, e in parte la loro struttura, è differente tratteremo separatamente i due tipi di ac. n., iniziando dal DNA, cioè da quello che incorpora nella sua molecola come zucchero il desossiriboso.

ACIDO DESOSSIRIBONUCLEICO (DNA)

SOMMARIO

Struttura chimica

Costituenti del DNA

In tutti gli organismi il DNA, se viene idrolizzato completamente o per mezzo di enzimi o mediante un adeguato trattamento chimico, risulta sempre composto da uno zucchero (il *desossiriboso*), da residui fosforici e da quattro basi azotate, di cui due puriniche e due pirimidiniche.

Questi componenti sono sempre presenti nel rapporto di un residuo fosforico per una base azotata e per un residuo di zucchero.

Le basi azotate, normalmente, sono due puriniche, la *adenina* e la *guanina*, e due pirimidiniche, la *timina* e la *citosina* (fig. 1).

Eccezionalmente si possono trovare basi diverse da quelle indicate: ad es. nei virus batterici (batteriofagi [v. BATTERIOFAGO]) della serie T pari (T_2, T_4) al posto della citosina si trova una base leggermente diversa, la idrossimetilcitosina. Basi metilate come la metilcitosina si

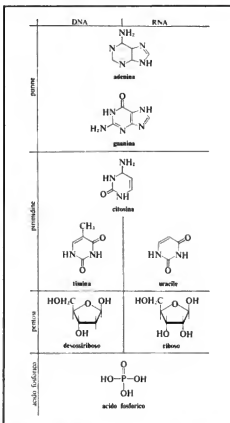



Fig. 1. I costituenti dell'ac. desossiribonucleico (DNA) e dell'ac. ribonucleico (RNA).

Digitized by Google

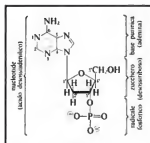
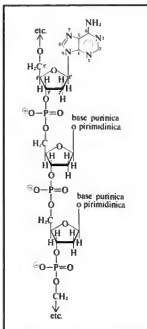



Fig. 2. Esempio di nucleotide. Un nucleotide risulta costituito da una base azotata e da uno zucchero esterificato da ac. fosforico.

Fig. 3. Successione di nucleotidi, legati l'un l'altro con legame fosfodiesterico, a formare la lunga catena polinucleotidica di un ac. n.

trovano con bassa frequenza nel DNA di tutti gli organismi.

Nel caso dei batteriofagi T pari, alle basi possono trovarsi attaccati residui di glicoso e si hanno, quindi, le cosiddette basi glicosilate.

Discuteremo in seguito il significato che può avere per la biologia dell'organismo la presenza di tali basi glicosilate e metilate. Se trascuriamo per il momento la presenza di tali basi, vediamo che nel DNA il rapporto tra le varie basi può variare in un modo qualsiasi da un organismo a un altro, ferme restando due limitazioni essenziali (*regole di Chargaff*):

1) nell'ambito della stessa specie il DNA di due organismi diversi ha una struttura rigorosamente costante; ogni individuo, cioè, ha lo stesso rapporto tra le basi azotate;

2) nel DNA nativo di tutti gli organismi, il rapporto:

$$(\text{adenina} + \text{guanina})/(\text{timina} + \text{citosina})$$

è costante.

Il rapporto (adenina + timina)/(guanina + citosina) è invece variabilissimo tra le diverse specie e tra i tipi di DNA nell'ambito della stessa specie.

Nel DNA, uno zucchero, l'ac. fosforico e una base azotata sono riuniti tra loro a formare un *nucleotide* (fig. 2); la lunga molecola dell'ac. n. è formata dalla successione di numerosissimi nucleotidi diversi legati l'un l'altro con legame fosfodiesterico (v. NUCLEOTIDI). I residui fosforici legano, cioè, un residuo di desossiriboso, attaccandosi alla posizione 5 dell'anello, con il residuo di desossiriboso del nucleotide adiacente al quale, invece, si attaccano in posizione 3 (fig. 3). Un ac. n. non è quindi che una successione di nucleotidi legati tra loro dai residui fosforici che si attaccano alle posizioni 3-5 dello zucchero.

La struttura del DNA è stata chiarita per merito delle ricerche di M. H. F. Wilkins, N. Franklin e di J. Watson e F. H. C. Crick basate sugli spettri di diffrazione ai raggi X, esaminando, cioè, lo spettro ottenuto facendo passare attraverso campioni di DNA un fascio di raggi roentgen (fig. 4).

Secondo il modello formulato da Watson e Crick, confermato successivamente da molteplici ricerche, allo stato nativo il DNA è formato da due eliche avvolte l'una sull'altra secondo lo schema della fig. 5.

Le due eliche sono legate tra loro per mezzo di legami deboli che si possono formare tra le basi, le quali si trovano situate all'interno dell'elica stessa (fig. 6). Come si vede si possono formare due legami idrogeno tra adenina e timina e tre legami idrogeno tra guanina e citosina, ma tali legami non si formano mai tra le due purine o tra le due pirimidine, né tra guanina e timina o tra adenina e citosina. Sono proprio queste limitazioni alla possibilità di formare legami idrogeno che determinano il rapporto fisso tra residui di guanina e citosina e di adenina e timina.

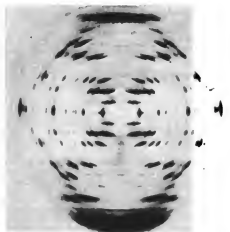



Fig. 4. Spettro di diffrazione ai raggi X di fibre microcristalline di DNA. (*Da Wilkins*).

Digitized by Google

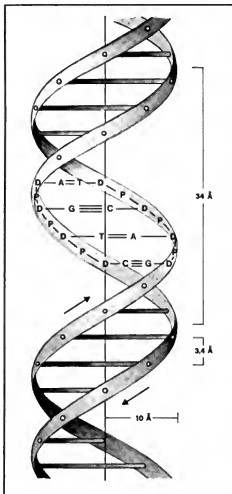



Fig. 5. Modello schematico di una piccola porzione di molecola di DNA. P) Fosfato; D) desossiriboso; A) adenina; T) timina; G) guanina; C) citosina. (*Da Levine, ridisegnata*).

Poiché il legame idrogeno è tra i più deboli legami chimici, è sufficiente il riscaldamento a 80-90 °C perché esso si spezzi e le due eliche si separino l'una dall'altra. La temperatura di denaturazione, cioè di separazione delle due eliche, chiamata normalmente T_m, è caratteristica di ogni DNA e dipende esclusivamente dal contenuto relativo di A + T/G + C, ed è tanto più elevata quanto maggiore è il contenuto di G + C. Ciò deriva dal fatto che fra guanina e citosina si formano tre ponti idrogeno mentre tra adenina e timina se ne formano solo due. La misura accurata del T_m è quindi un indice attendibile, su DNA purificato, del rapporto tra le basi azotate (fig. 7).

Sequenza delle basi nucleotidiche nel DNA

È ben noto che il DNA è il portatore dei caratteri ereditari (v. GENETICA). È chiaro, quindi, che il DNA deve essere una molecola dotata di un'altissima specificità. Poiché i residui di zucchero e quelli fosforici si ripetono con regolarità lungo tutta la molecola, la specificità del DNA non può essere data che dalla sequenza delle basi nucleotidiche lungo la catena polinucleotidica.

Fino a qualche anno fa la determinazione della sequenza dei nucleotidi nel DNA ha costituito un'impresa assai ardua.

Nonostante le molte difficoltà, tuttavia, in alcuni casi si era arrivati a conoscere l'esatta sequenza dei nucleotidi di un gene con dei metodi indiretti, risalendo, cioè, dalla proteina, che è il prodotto del gene, alla struttura del gene stesso. Come si sa, conoscere la sequenza degli aminoacidi di una proteina è un problema relativamente semplice rispetto a quello della ricerca della sequenza dei nucleotidi. Tuttavia, a causa della degenerazione del codice genetico (v. GENETICA; PROTEINE, *sintesi proteica*), a causa del fatto, cioè, che un aminoacido può essere codificato da più di una tripletta, non è possibile risalire direttamente dalla sequenza aminoacidica a quella nucleotidica.

In alcuni casi, peraltro, lo studio delle mutazioni possibili in un dato segmento genico può portare, senza ambiguità, alla determinazione della sequenza nucleotidica. Il seguente esempio chiarirà questo concetto: un determinato segmento della proteina del lisozima fagico (l'enzima capace di digerire la parete dei batteri) ha la costituzione seguente: lys-ser-pro-ser-leu-asn-ala-ala.

In seguito a una mutazione di tipo delezione di base, cioè in seguito alla perdita di un nucleotide, la proteina ha perso ogni attività; l'attività enzimatica, però, è stata successivamente re-

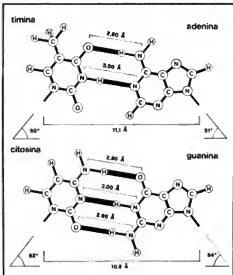



Fig. 6. Le coppie di basi unite con legami idrogeno (*in blu*) nel DNA. L'adenina è sempre unita alla timina da due legami idrogeno, mentre la guanina è sempre unita alla citosina da tre legami idrogeno.

stituita alla proteina, ad opera di una seconda mutazione di tipo addizione di base. Le mutazioni portano, infatti, soltanto alla sostituzione degli aminoacidi che si trovano tra le due mutazioni e la sostituzione di qualche aminoacido può essere ancora compatibile con la funzionalità della proteina. La sequenza della proteina così modificata è lys-val-his-his-leu-met-ala-ala.

Poiché la modifica osservata è dovuta alla delezione di una singola base, e quindi allo scivolamento nella lettura del codice genetico, si può vedere se le sostituzioni siano compatibili con il codice come noi lo conosciamo. Vediamo allora che le sostituzioni aminoacidiche che sono state trovate sono compatibili solo assegnando ad ogni aminoacido le parole di codice indicate nella fig. 8.

È chiaro che analisi così accurate sono possibili in un numero limitato di casi; e in linea generale, per quanto riguarda la sequenza del DNA, ci si doveva accontentare di informazioni meno precise. Per la conoscenza delle sequenze si è fatto anche ricorso al confronto di due molecole di DNA per stabilire quanto queste siano differenti. Il sistema più usato è il cosiddetto *metodo della ibridizzazione*. Il principio su cui si basa è il seguente: come è noto, il DNA nativo è sempre (con l'eccezione di qualche batteriofago) costituito di due filamenti di DNA avvolti ad elica e tenuti assieme da legami deboli che uniscono i residui di adenina ai residui di timina. Si è visto anche che i legami idrogeno si rompono facilmente per riscaldamento ottenendo così un DNA denaturato. Il DNA denaturato può riformare la struttura a doppia elica se si raffredda lentamente la soluzione.

La rinaturazione comporta, ovviamente, la riformazione dei legami idrogeno, che possono però stabilirsi solamente quando la sequenza delle basi nel DNA è eguale o sufficientemente simile, quando, cioè, nella sequenza, a ogni residuo di adenina corrisponde uno di timina e a ogni residuo di guanina uno di citosina. Di conseguenza, se si denatura e poi si raffredda insieme DNA di due specie diverse, la percentuale di ibridazione fra le due specie sarà ovviamente proporzionale al grado di somiglianza delle sequenze dei due DNA.

Se si usa uno dei due DNA marcato con un apposito isotopo radioattivo la rinaturazione di questo sarà ostacolata dalla presenza del DNA estraneo, non radioattivo, in misura direttamente proporzionale alla loro somiglianza.

Infatti i due DNA complementano tra loro durante il processo di rinaturazione; misurando, quindi, di quanto viene ridotta l'efficienza della rinaturazione si ha un indice del grado di somiglianza delle due molecole. La precisione di tale processo può anche essere direttamente controllata al microscopio elettronico.

Se si ibridizzano due molecole di DNA, estratte da due ceppi di batteriofagi, che differiscono fra loro per una piccola delezione, la molecola di DNA più lunga, non trovando nell'altra la corretta sequenza di basi, formerà un'ansa di DNA non rinaturato.

Negli ultimi anni per la determinazione delle lunghe sequenze nucleotidiche nel DNA sono state sviluppate due tecniche, una da Maxam e Gilbert e l'altra da Sanger (lo stesso ricercatore che ha messo a punto il metodo per la determinazione della sequenza degli aminoacidi nelle proteine) e Coulson che rendono il compito relativamente facile. Descriveremo qui il principio su cui si basa il metodo di Maxam e Gilbert che dei due è concettualmente il più semplice.

Tutti e due i metodi, comunque, sono stati resi possibili dalla scoperta e dalla purificazione di una particolare classe di enzimi batterici, chiamati *endonucleasi di restrizione*, che spezzano il DNA solamente quando incontrano una precisa sequenza nucleotidica. Esistono, per es., nucleasi di restrizione che idrolizzano soltanto una sequenza come quelle indicate:

A G↓C T
T↓C G A
G T T↓A A

Le frecce indicano il punto in cui agiscono i diversi enzimi di restrizione.

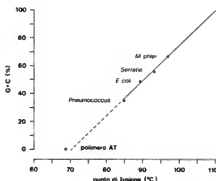



Fig. 7. Relazione tra punto di fusione e contenuto in guanina e citosina (G + C) per campioni di DNA estratti da differenti batteri. La curva può essere estrapolata per un contenuto di G + C = 0, ottenendo così il punto di fusione di un polimero costituito di soli nucleotidi contenenti adenina (A) e timina (T); il punto estrapolato è in accordo con i dati sperimentali ottenuti con polimeri sintetici. (*Da A. G. Loewy* e *P. Siekevitz, modificata e ridisegnata*).

L'uso di questi enzimi su DNA in soluzione permette di idrolizzarlo formando dei frammenti rigorosamente costanti. Una volta che il DNA sia ridotto in frammenti si attacca enzimaticamente alle estremità 5′ di ciascun frammento un residuo fosforico radioattivo. Il DNA viene poi denaturato col calore e le due eliche vengono separate per elettroforesi.

Il DNA frammentato, denaturato e marcato con fosforo radioattivo viene quindi diviso in quattro aliquote che vengono sottoposte a procedimenti specifici di metilazione in maniera tale che in un'aliquota sia metilata l'adenina, in una la guanina, in una la citosina e nell'ultima la timina. Il procedimento di metilazione viene fatto in maniera tale che ogni frammento contenga in media un solo residuo metilato. Le quattro aliquote vengono idrolizzate in maniera tale che il filamento di DNA venga

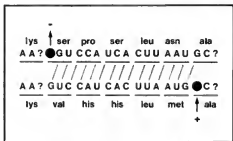



Fig. 8. Modificazione della sequenza aminoacidica dovuta alla delezione di una singola base e quindi allo scivolamento nella lettura del codice genetico. Per ulteriori spiegazioni v. testo. (*Da W. Hayes, modificata e ridisegnata*).

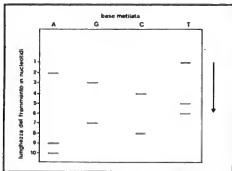



Fig. 9. Schema che mostra come con il procedimento descritto nel testo si può facilmente determinare la sequenza delle basi del DNA; la freccia indica la direzione dell'elettroforesi.

tagliato all'altezza del nucleotide metilato. Infine le quattro aliquote vengono sottoposte in parallelo a elettroforesi su gel di poliacrilamide. Nelle condizioni in cui l'elettroforesi viene eseguita, la separazione dei frammenti avviene solamente sulla base del peso molecolare, cioè della lunghezza del frammento. La posizione dei vari frammenti su gel di poliacrilamide viene quindi facilmente identificata per via autoradiografica a causa della presenza del fosforo radioattivo. Poiché nelle bande elettroforetiche si conosce qual è l'ultimo nucleotide del frammento (poiché la catena è stata spezzata vicino al nucleotide metilato) la posizione dei frammenti in cui l'ultimo nucleotide è quello corrispondente all'adenina, guanina, citosina o timina, darà direttamente la sequenza dei nucleotidi nel frammento. Supponiamo, per es., che la posizione dei frammenti sia quella indicata nello schema della fig. 9.

La sequenza del frammento sarà allora, a partire dall'estremità 3':

A A C G T T C G A T

Per quanto il sistema possa sembrare macchinoso, questo comporta in realtà una serie di operazioni facilmente ripetibili, e in effetti con questo metodo si è riusciti a determinare le sequenze di lunghi frammenti di DNA. Siamo quindi in una fase di rapidissima espansione delle nostre conoscenze sulla natura degli ac. n.

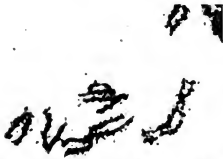



Fig. 10. Autoradiografia di cromosomi di *Vicia faba* con incorporata timidina triziata; i punti neri indicano l'incorporazione dell'isotopo radioattivo.

Sintesi chimica del DNA

Recentemente si è riusciti ad effettuare la sintesi di un frammento di DNA contenente l'informazione necessaria per produrre una proteina, cioè la sintesi di un gene (Khorana *et al.*, 1976). Mediante l'impiego di nucleosidi o nucleotidi, i cui gruppi reattivi erano bloccati con determinati gruppi protettivi facilmente rimovibili al fine di impedire reazioni chimiche indesiderate o, al contrario, di permettere determinate combinazioni al momento prescelto, e usando particolari agenti attivanti per formare il legame fosfodiestereo dei polinucleotidi si è riusciti a ottenere blocchi di DNA a doppia elica, che venivano poi congiunti mediante DNA-ligasi. È stata realizzata in tal modo la sintesi di un DNA a doppia elica corrispondente all'intera lunghezza (77 nucleotidi) del *t*RNA specifico per l'alanina di lievito.

V. anche: INGEGNERIA GENETICA (VII, 1966).

Localizzazione

Il DNA si trova, nelle cellule superiori (v. CELLULA), quasi totalmente all'interno del nucleo, nei cromosomi (v. CROMOSOMA). Piccole quantità di DNA si trovano tuttavia anche nel citoplasma. Tutte le cellule superiori contengono, infatti, degli organuli, dotati di una limitata autonomia genetica, contenenti una molecola di DNA.

Le piante verdi, nel citoplasma, oltre al DNA mitocondriale posseggono anche un DNA cloroplastico che assicura anche a questi organuli una limitata autonomia genetica.

Alcune cellule, come, ad es., gli oociti degli anfibi, possono, in certe fasi dello sviluppo, albergare nel citoplasma una certa quantità di DNA che deriva dalla replicazione di alcune regioni del genoma.

Nei batteri non esiste una vera e propria distinzione tra nucleo e citoplasma e il DNA è contenuto quasi totalmente nel «cromosoma» batterico costituito da un'unica lunghissima doppia spirale di DNA. Nel citoplasma di molti batteri, poi, si possono trovare delle particelle indipendenti dal cromosoma principale (come, per es., il fattore della sessualità nell'*Escherichia coli*) che sono costituite anche di DNA.

Per evidenziare il DNA all'interno della cellula si usano essenzialmente tecniche citochimiche, come la reazione di Feulgen (v. ISTOCHIMICA), specifica per il desossiribosio, che dà una colorazione rossa a tutte le strutture che contengono DNA.

Per studiare, anche quantitativamente, e localizzare il DNA all'interno della cellula, si possono fare misure di assorbimento della luce U.V. alla lunghezza d'onda di 2600 Å. È però necessario prendere speciali precauzioni perché l'RNA assorbe alla stessa lunghezza d'onda.

Un terzo metodo, utilissimo anche per poter seguire il destino del DNA durante la moltiplicazione cellulare, consiste nel far incorporare alla cellula un precursore specifico del DNA marcato con tritio (^3H). Generalmente si fa uso di timidina triziata che viene incorporata unicamente nel DNA.

Il tritio emette radiazioni capaci di impressionare un'emulsione fotografica e di lasciare quindi una netta traccia dalla quale è possibile localizzare le strutture che contengono DNA (fig. 10).

Replicazione del DNA

La struttura a doppia elica messa in evidenza dalle ricerche di Watson e Crick suggerisce immediatamente uno

Digitized by Google

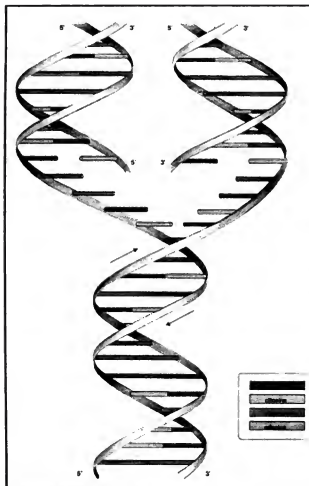



Fig. 11. Modello di DNA in fase di replicazione. (*Da A. G. Loewy e P. Siekevitz, modificata e ridisegnata*).

schema di replicazione di questa molecola, schema che è stato chiamato di replicazione «semiconservativa».

L'idea che nasce spontanea dall'osservazione di un modello strutturale di DNA è che, al momento della replicazione, le due eliche si separino a una estremità e che lungo i due filamenti venga sintetizzata una molecola complementare a quella esistente.

Un processo di questo genere, schematizzato nella fig. 11, è chiaramente semiconservativo in quanto, alla fine della replicazione, esistono due doppie eliche; ma in queste si ha un filamento «vecchio» che è stato mantenuto dalla generazione precedente e uno, invece, totalmente nuovo.

Naturalmente è possibile immaginare anche altri tipi di modelli: si parlerà di un modello conservativo se si suppone che la doppia elica rimanga intatta durante la replicazione e contemporaneamente venga formata una nuova doppia elica completamente neoformata; si parla invece di un modello «dispersivo» se si immagina che la doppia elica si frammenti al momento della replicazione e che poi i vari frammenti si ricolleghino ad altre parti neoformate.

Nel 1958, due ricercatori, Meselson e Stahl, hanno condotto un esperimento ormai classico che ha permesso di discriminare fra i tre modelli.

Questi due ricercatori hanno coltivato per numerose generazioni cellule di *E. coli* su di un terreno contenente l'isotopo pesante dell'azoto, ^{15}N.

In tali condizioni l'azoto viene incorporato nel DNA che acquista, così, una densità maggiore del normale. La densità del DNA può essere valutata per mezzo della tecnica della centrifugazione in gradiente di cloruro di cesio.

In gradiente di CsCl le molecole di DNA, sottoposte nell'ultracentrifugazione a forze dell'ordine di 100.000 *g*, si sedimentano e si dispongono all'equilibrio in una banda la cui posizione è tanto più vicina al fondo della provetta quanto più densa è la molecola. L'equilibrio è raggiunto quando la densità della molecola è esattamente eguale a quella del mezzo. Con questa tecnica è possibile distinguere molecole che differiscono anche di poco nella loro densità (fig. 12).

Successivamente le colture di *E. coli*, previamente sincronizzate (le cellule si moltiplicano sincronicamente le une alle altre), sono state trasportate su di un mezzo di coltura contenente il normale azoto leggero, ^{14}N.

Da questo momento in poi tutto il DNA che viene sintetizzato incorporerà naturalmente ^{14}N. Dopo una, due, tre generazioni le cellule sono raccolte, ne viene estratto il DNA e se ne esamina la densità in gradiente di CsCl.

Come risultato dell'esperimento (fig. 13) si può vedere che dopo una generazione si ha una sola banda di DNA avente una densità intermedia tra il DNA pesante originale ed il DNA leggero. Dopo due generazioni si hanno due bande ben definite, ma ancora di densità intermedia, e una, invece, completamente leggera.

Questi risultati sono compatibili solo con un'ipotesi di replicazione semiconservativa. Secondo l'ipotesi conservativa, infatti, dopo una generazione si sarebbero dovute avere due bande, una pesante e una completamente leggera, invece di una sola di densità intermedia. Secondo l'ipotesi dispersiva invece, dopo una generazione sarebbe dovuta comparire un'unica banda molto dispersa e tale sarebbe dovuta rimanere anche dopo due o tre generazioni, spostando la densità, di generazione in generazione, verso i valori minimi.

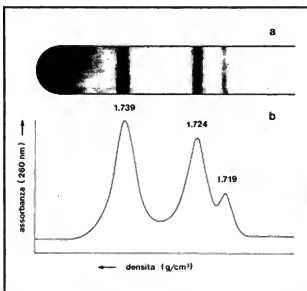



Fig. 12. *a*) Distribuzione delle bande di tre tipi di DNA, ottenute ultracentrifugando il materiale per 20 h a 45.000 giri in un gradiente di densità di cloruro di cesio (CsCl). Le grandi forze centrifughe causano una ridistribuzione del CsCl, e le molecole di DNA poste in tale gradiente migrano fino ad un punto nel quale la loro densità è eguale a quella della soluzione. *b*) Misure di assorbimento ottenute da frazioni rimosse sequenzialmente a partire dalla base della provetta da centrifuga; le curve potrebbero essere ottenute anche fotografando le bande ed effettuando un tracciato densitometrico delle fotografie. (*Da A. G. Loewy e P. Siekevitz, modificata e ridisegnata*).

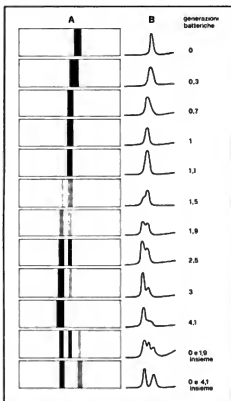



Fig. 13. Risultato schematico dell'esperimento di Meselson e Stahl, che dimostra la replicazione semiconservativa del DNA di *E. coli.* Per la spiegazione v. testo. (*Da Hayes, modificata e ridisegnata*).

L'esperimento di Meselson e Stahl dimostra quindi in maniera inequivocabile che il DNA si replica secondo un modello semiconservativo. Le conclusioni di questo esperimento sono state successivamente estese a organismi dei più diversi livelli evolutivi.

Esperimenti del genere di quello descritto verificano la validità di un modello ma nulla dicono di nuovo sulla sintesi del DNA: è quindi necessario trovare l'enzima o il sistema enzimatico responsabile della reazione.

È ovvio che l'enzima o sistema enzimatico preposto alla replicazione di una molecola come il DNA, che racchiude l'informazione ereditaria la quale deve trasmettersi da una generazione all'altra, deve possedere la singolare proprietà, unica fra tutti gli enzimi, di catalizzare un processo che produce la copia di qualche cosa di preesistente.

Nel 1957 Kornberg dimostrò l'esistenza nelle cellule di una DNA-polimerasi indicata comunemente come polimerasi I, che replicava il DNA purché fossero soddisfatte le seguenti condizioni:

1) nel mezzo dovevano essere presenti i quattro nucleotidi-5-trifosfati; l'omissione di uno dei nucleotidi impediva la reazione;

2) presenza di ioni Mg^{2+};

3) presenza nel mezzo di un DNA preformato ad alto peso molecolare; in assenza di questo la reazione, in molti casi, avviene con grande ritardo e si forma un polimero contenente solo adenina e timina con esclusione delle altre basi presenti nel mezzo.

Il DNA che viene sintetizzato è esattamente eguale, come composizione in basi, a quello che era presente all'inizio della reazione.

Con metodi piuttosto complicati si è anche visto che il DNA preformato è identico, non solo per la composizione media in basi, ma anche per la sequenza di queste.

La dimostrazione finale si è avuta quando Kornberg riuscì, per mezzo del suo enzima, a moltiplicare il DNA di un virus molto semplice il ΦX174 e a dimostrare l'infettività del virus stesso.

Pur soddisfando a tutte le condizioni richieste ad un enzima che debba replicare il DNA, la DNA-polimerasi I si è rilevato non essere l'enzima che replica il DNA cellulare.

Lo stesso Kornberg osservò che la presenza di DNA a doppia elica che ci si aspetterebbe essere presente *in vivo* non determina alcuna attivazione della funzione della polimerasi I per il cui espletamento è necessaria la presenza di DNA in cui uno dei filamenti presenti una rottura o un'interruzione o al limite sia costituito da un solo filamento. Una prova evidente della non indispensabilità della polimerasi I nella replicazione del DNA *in vivo* si è avuta con l'isolamento di alcuni mutanti di *E. coli* in grado di riprodursi ma completamente carenti dell'enzima di Kornberg. Da tali mutanti sono state isolate altre due attività DNA-polimerasiche distinte dalla polimerasi I indicate come polimerasi II e polimerasi III le quali sono state individuate successivamente anche in cellule non mutate.

Se l'enzima di Kornberg non è quello che *in vivo* provvede alla replicazione del DNA, ci si può chiedere a che cosa esso possa servire. Non si ha ancora in proposito una risposta precisa, ma è probabile che esso sia uno degli enzimi responsabili dei processi di riparazione della molecola (v. sotto).

A tal proposito è stata evidenziata una attività esonucleasica (v. sotto: *catabolismo degli acidi nucleici*) della DNA-polimerasi I sia in direzione 5′ → 3′ che in direzione 3′ → 5′ che può ben intervenire nella rimozione di basi inusuali o modificate inserite nella catena polinucleotidica.

Per quanto il meccanismo di replicazione del DNA non sia stato completamente chiarito, è possibile costruire un modello abbastanza soddisfacente del processo, nel quale sono implicati diversi enzimi e proteine.

La replicazione avrebbe inizio in un punto specifico del DNA sul quale converge l'azione delle cosiddette «proteine di apertura» e di una RNA-polimerasi-DNA-dipendente. Mentre la RNA-polimerasi-DNA-dipendente sintetizza, in direzione 5′ → 3′, una breve catena di RNA (*RNA iniziatore*) complementare alla sequenza nucleotidica del filamento di DNA che chiameremo filamento guida, le «proteine di apertura» determinano una destabilizzazione locale della doppia elica facilitando così la separazione dei due filamenti che fungeranno da stampo per la replicazione. Il punto di apertura tra i due filamenti prende il nome di «forca replicativa» la quale si sposterà via via in direzione 5′ → 3′ del filamento guida fino a che il cromosoma è tutto replicato.

Digitized by Google

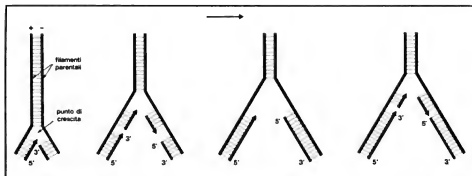



Fig. 14. Rappresentazione schematica dell'ipotesi secondo la quale la replicazione di entrambi i filamenti discendenti comporta la unione di corti frammenti sintetizzati sempre in direzione 5′ → 3′. Per la spiegazione, v. testo.

La formazione del filamento di DNA avviene ora per azione della polimerasi III con l'aggiunta dei desossiribonucleotidi all'estremità 3′ dell'RNA iniziatore e con il successivo allungamento della catena in direzione 5′ → 3′ del filamento guida. Una volta avviato il processo di elongazione, l'RNA iniziatore viene rimosso, probabilmente per azione dell'attività nucleasica della polimerasi 1.

Oltre che sul filamento guida, la replicazione procede anche sul secondo filamento. Dal momento che la sintesi procede in direzione 5′ → 3′ il secondo filamento dovrà essere copiato in senso opposto a quello guida (fig. 14). È necessario ammettere quindi che sul secondo filamento la sintesi procede in modo discontinuo e per tratti relativamente piccoli. Tale ipotesi ha trovato conferma nella scoperta dei cosiddetti frammenti di Okazaki (dal nome dello scopritore) i quali sono costituiti da catene polinucleotidiche relativamente brevi le quali si formano essenzialmente sul secondo filamento del DNA.

In conclusione, mentre sul filamento guida la sintesi procede in modo continuo, sul secondo filamento è necessario che la forca di replicazione si sposti lasciando libero un certo numero di nucleotidi prima che a livello della forca stessa si realizzi la sintesi dell'RNA iniziatore e la successiva elongazione in direzione 5′ → 3′ sul tratto libero del filamento.

Una volta rimosso l'RNA iniziatore per azione di nucleasi, i vari frammenti adiacenti vengono legati ad opera di una *DNA-ligasi* con formazione di DNA ad alto peso molecolare. È opportuno sottolineare a questo punto che per quanto suffragato da numerose evidenze sperimentali il modello di replicazione proposto rappresenta sicuramente una semplificazione del meccanismo realizzantesi *in vivo*. Basti pensare a tal proposito all'enorme influenza delle proteine nucleari sulle proprietà strutturali degli ac. n. (v. NUCLEOPROTEINE) e quanto determinanti siano tali proprietà per un corretto funzionamento del meccanismo di replicazione.

Normalmente il DNA, come abbiamo visto, ha bisogno per la sua replicazione di DNA preformato. Tuttavia esiste un sistema enzimatico che assicura la sintesi di DNA, a partire però da RNA e non da DNA.

Nel 1970 un ricercatore americano, Temin, studiando l'integrazione di virus, aventi come materiale genetico l'RNA, nel nucleo di cellule superiori, ha dimostrato la esistenza di una DNA-polimerasi RNA-dipendente (o transcriptasi inversa) nelle cellule infette. Questa scoperta è stata poi verificata numerose volte in cellule infettate da altri virus a RNA.

Non sembra, però, che l'enzima sia presente solo quando è in atto un'infezione virale perché esso è stato riconosciuto anche in cellule non infettate da virus. È comunque prematuro speculare sull'importanza di tale enzima in condizioni normali; per quanto riguarda, invece, le infezioni virali è chiaro che la sua presenza, dal momento che permette l'integrazione del genoma virale, è enorme.

Dimensioni della molecola e unità di replicazione

Nei batteri e nei virus non vi è dubbio che l'intero patrimonio genetico è composto da un'unica lunghissima molecola di DNA senza alcuna soluzione di continuità. Così, ad es., il cromosoma dell'*E. coli* è una molecola composta da ca. $3,5 \times 10^4$ coppie di nucleotidi e che può contenere ca. 3×10^3 geni.

Come abbiamo già detto, esiste un solo punto dal quale ha inizio la replicazione e da tale punto questa procede lungo il cromosoma. I dati trovati sull'*E. coli* sono poi risultati validi per tutti i procarioti.

Molto più complessa e molto meno chiara è la situazione negli organismi superiori. La quantità di DNA per nucleo può essere enormemente superiore a quella di un batterio.

L'enorme quantità di DNA e la struttura in larga parte ignota dei cromosomi non hanno permesso di giungere a conclusioni precise circa le dimensioni delle molecole di DNA in questi casi. È possibile, tuttavia, che anche negli eucarioti esista una sola molecola di ac. n. che addirittura colleghi tra loro i vari cromosomi. È invece certo che esistono numerose unità di replicazione indipendenti, il che vuol dire numerosi punti di inizio della replicazione.

Stabilità metabolica del DNA

Fino a pochi anni or sono si pensava che il DNA fosse una molecola completamente stabile soggetta a replicarsi solamente in relazione alla moltiplicazione cellulare.

Più recentemente si è visto che tutte le cellule sono dotate di meccanismi di riparazione del DNA che sia stato eventualmente danneggiato da eventi fisici e chimici.

Digitized by Google

Sono noti diversi sistemi enzimatici di riparazione, i quali, comunque, si pensa che agiscano per mezzo di endonucleasi e di polimerasi.

Se lo scheletro del DNA è danneggiato, per es., per mezzo di raggi U.V., un'endonucleasi spezza un filamento vicino al punto danneggiato (i raggi U.V. danneggiano il DNA formando dei dimeri della timina) e ne degrada un segmento.

Successivamente una polimerasi ricostruisce il segmento degradato ricopiando il filamento complementare. Infine una *ligasi* riunisce le due estremità. Il processo di riparazione può interessare qualche diecina di nucleotidi e forse anche di più.

Sistemi di riparazione sono presenti in tutti gli organismi viventi a tutti gli stadi evolutivi.

L'alterazione per mutazione di questi sistemi altera anche i sistemi di ricombinazione cellulare e si pensa, quindi, che esista uno stretto legame tra i sistemi enzimatici di riparazione e i sistemi, tutt'ora ignoti, responsabili del meccanismo di ricombinazione genetica.

È molto probabile che anche nell'uomo i sistemi di riparazione abbiano grandissima importanza; attualmente sembra abbastanza bene accertato che la malattia xeroderma pigmentoso, che porta alla formazione di tumori sulla pelle nelle zone esposte alla luce, dipenda dalla deficienza, nei soggetti affetti, di un sistema di riparazione.

A parte questi sistemi, esiste un'altra causa che assicura nella cellula un certo *turnover* del DNA, almeno in alcuni organismi superiori. Si è visto recentemente, soprattutto per mezzo di studi condotti su di un rospo sudafricano, lo *Xenopus*, e sulla *Drosophila melanogaster*, che alcuni segmenti di DNA possono, in relazione a certe esigenze fisiologiche, moltiplicarsi indipendentemente dal ciclo di replicazione cellulare e indipendentemente dal resto del DNA. Per es., nello *Xenopus* i geni che codificano l'RNA ribosomale, si moltiplicano, o come si dice si «amplificano», al momento della oogenesi, quando, cioè, la cellula ha bisogno di aumentare la sintesi ribosomale in relazione all'accresciuta sintesi proteica.

Non è ancora chiaro come sia regolato questo fenomeno e quali ne siano i limiti.

Sistemi di modificazione del DNA

Sicuramente nei batteri, e forse anche in altri organismi, esistono dei sistemi per modificare molecole di DNA già sintetizzate.

Si è visto recentemente, soprattutto a opera di Arber e coll., che i batteri posseggono dei sistemi per riconoscere il proprio DNA da quello estraneo: qualora particelle di DNA estraneo penetrino nella cellula, vengono immediatamente degradate. Il significato del sistema è, ovviamente, quello di far avere alla cellula un meccanismo di difesa dall'infezione virale.

L'analisi di Arber ha messo in evidenza che nei batteri esistono degli enzimi metilanti o glicosilanti capaci di metilare, o di glicosilare, e quindi di contrassegnare, il DNA secondo una disposizione tipica del particolare ceppo batterico. Altri enzimi, in questo caso nucleasi, riconoscono se il DNA possiede il contrassegno tipico del ceppo batterico; in caso contrario procedono alla sua demolizione.

Non si è a conoscenza se sistemi di questo genere esistano anche negli organismi superiori. È da notare, però, che basi metilate esistono con scarsa frequenza nel DNA di tutti gli organismi ed è possibile che la disposizione di queste basi abbia grandissima importanza in fenomeni fondamentali come il differenziamento (v.).

Funzione del DNA

In questa sede ci limiteremo a esporre i fatti fondamentali concernenti il ruolo del DNA nella cellula rinviando per altre notizie alle voci: GENETICA; PROTEINE, *sintesi proteica*.

Il DNA costituisce in tutti gli organismi, con l'unica eccezione dei virus a RNA, il patrimonio genetico della cellula.

Nel 1929 Griffith si accorse che se si iniettavano in un topo degli pneumococchi vivi «non virulenti» (acapsulati) assieme a una grande quantità di pneumococchi «virulenti» (capsulati), ma uccisi col calore, era possibile recuperare dal topo degli pneumococchi virulenti e capsulati (fig. 15). Le cellule morte avevano evidentemente liberato qualcosa chiamato «principio trasformante» capace di cambiare i caratteri ereditari delle cellule vive (v. BATTERIOLOGIA, II, 2125).

Nel 1944 Avery, McLeod e McCarthy dimostrarono che questo «principio trasformante» altro non era che il DNA, fornendo così la prima prova del ruolo fondamentale di questo nella fisiologia cellulare.

Successivamente Hershey e Chase (1952) dimostrarono che quando un batteriofago infetta un batterio, in questo entra solamente il DNA virale che è capace di portare alla riproduzione di particelle virali sane, mentre la capsula proteica rimane al difuori del batterio. Quindi l'informazione necessaria a ricostruire il virus è certamente contenuta per intero nel DNA.

Queste prime dimostrazioni sono state poi estese, sia pure con prove indirette, a tutti gli esseri viventi, sia animali che vegetali.

In epoca recente si è anche dimostrato, in maniera conclusiva, che l'informazione genetica dipende dalla sequenza delle basi del DNA e che sua funzione precipua è quella di stabilire la disposizione degli aminoacidi nella catena proteica.

non virulento
non capsulato
vivo
ucciso a caldo
virulento
capsulato

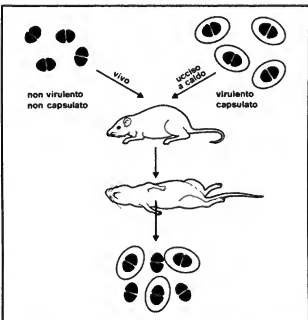



Fig. 15. L'esperimento originale di Griffith sulla trasformazione: si sa adesso che è il DNA liberato dai batteri virulenti morti (capsulati, in fase liscia o S), che trasforma i batteri non virulenti (non capsulati, in fase ruvida o R) in batteri virulenti (capsulati).

TAB. I. CODICE GENETICO: LE 64 POSSIBILI TRIPLETTE DI BASI DELL'RNA MESSAGGERO CON GLI AMINO-ACIDI DA LORO CODIFICATI

Prima base	Seconda base				Terza base
	U	C	A	G	
U	UUU } Phe UUC UUA } Leu UUG	UCU } Ser UCC UCA UCG	UAU } Tyr UAC UAA *Ochre* UAG *Amber*	UGU } Cys UGC UGA *Topaze* UGG Trp	U C A G
C	CUU } Leu CUC CUA CUG	CCU } Pro CCC CCA CCG	CAU } His CAC CAA } GluN CAG	CGU } Arg CGC CGA CGG	U C A G
A	AUU } Ileu AUC AUA AUG Met	ACU } Thr ACC ACA ACG	AAU } AspN AAC AAA } Lys AAG	AGU } Ser AGC AGA } Arg AGG	U C A G
G	GUU } Val GUC GUA GUG	GCU } Ala GCC GCA GCG	GAU } Asp GAC GAA } Glu GAG	GGU } Gly GGC GGA GGG	U C A G

Ala: alanina
Arg: arginina
Asp: ac. aspartico
AspN: asparagina
Cys: cisteina
Glu: ac. glutammico
GluN: glutammina
Gly: glicina
His: istidina
Ileu: isoleucina
Leu: leucina
Lys: lisina
Met: metionina
Phe: fenilalanina
Pro: prolina
Ser: serina
Thr: treonina
Trp: triptofano
Tyr: tirosina
Val: valina

Le tre triplette *Ochre*, *Amber* e *Topaze* non codificano (v. testo).

Funzionalmente il DNA è suddiviso in segmenti che corrispondono ai geni; ogni gene determina la struttura di una singola catena polipeptidica. Ogni aminoacido della catena proteica è «codificato» dalla sequenza di una particolare tripletta di basi azotate chiamata «codone» (v. GENETICA; PROTEINE, *sintesi proteica*).

Una serie di brillantissime ricerche iniziate nel 1961, a opera specialmente di Crick, Benzer e coll. e di Niremberg e Matthaei, hanno portato, nel giro di pochi anni, alla completa decifrazione del *codice genetico* (tab. I). Le principali caratteristiche del codice genetico, che sintetizziamo qui molto brevemente, sono le seguenti.

1) Delle 64 triplette teoricamente possibili (le combinazioni con ripetizione di 4 elementi presi tre alla volta, sono appunto 64) 61 codificano aminoacidi. In linea generale esiste, quindi, più di un codone per aminoacido. Questo fatto si esprime dicendo che il codice è «degenerato». La disparità tra due codoni che codificano lo stesso aminoacido riguarda quasi sempre la terza base.

2) Le tre triplette che non codificano, denominate *nonsense*, e chiamate *Amber, Ochre* e *Topaze*, hanno la funzione importantissima di delimitare le estremità del gene.

3) La lettura del codice, cioè la sua traduzione in proteine, è lineare: cioè da un'estremità del gene in cui si trova sempre il codone AUG (metionina) all'altra estremità, contrassegnata da una tripletta *nonsense*, la lettura procede esaminando le triplette sequenzialmente l'una all'altra. Non esistono per la lettura del codice altri segnali di interpunzione oltre a quelli stabiliti dalle triplette *nonsense*.

Nonostante che l'informazione necessaria a formare le proteine sia contenuta nel DNA, questo non entra direttamente nella sintesi proteica, ma trasmette la sua informazione a una molecola di RNA (v. sotto), detta RNA *messaggero*, la quale è invece direttamente implicata in tale processo.

Nei virus e nei batteri certamente tutto, o quasi tutto, il DNA ha funzioni genetiche. Molto più difficile è fare al riguardo affermazioni precise negli organismi superiori.

TAB. II. CONTENUTO DI DNA PER NUCLEO IN ORGANISMI A DIVERSO GRADO DI EVOLUZIONE
(il DNA è espresso come mg × 10^{-9} per cellula aploide)

Vertebrati		Invertebrati	
MAMMIFERI		*Plagusia* (granchio)	1,15
Uomo	3,25	*Echinometra* (riccio di mare)	1,0
Bue	2,82	*Drosophila*	0,085
Ratto	3,4	FUNGHI	
Topo	3,0	*Aspergillus nidulans*	0,045
UCCELLI		*Neurospora crassa*	0,05
Gallina	1,26	*Saccharomyces cerevisiae*	0,025
Anatra	1,30	BATTERI	
Oca	1,46	*Escherichia coli*	0,0040
RETTILI		*Mycoplasma sp.*	0,00040
Alligatore	2,50		
Biscia d'acqua	2,51		
ANFIBI			
Amphiuma (urodelo)	84,0		
Necturus (urodelo)	24,2		
Rospo (anuro)	3,66		
Rana (anuro)	7,5		
PESCI			
Carpa	1,64		
Alosa	0,91		
Dipnoi (polmonati)	50,0		

Digitized by Google

La quantità di DNA aumenta, come del resto ci si può attendere, col progredire dell'evoluzione. L'aumento, tuttavia, non è correlato linearmente alla complessità biologica degli organismi.

Dalla tab. II si può, per es., vedere che la quantità di DNA per nucleo di un anfibio urodelo o di un pesce, è tra le 20 e le 50 volte superiore a quella di un uomo pur essendo queste specie a uno stadio evolutivo meno avanzato. È difficile dire a cosa serve tanto DNA; può essere che per necessità fisiologiche una gran parte dei geni siano ridondanti, replicati più volte, o può anche essere che una gran parte del DNA non abbia significato informativo, ma abbia invece funzioni strutturali. In questo campo, però, siamo ancora al livello di pura speculazione.

Sembra invece certo che in tutti, o quasi tutti, gli organismi superiori esista una frazione di DNA, chiamata DNA «satellite», la quale ha una composizione in basi profondamente differente da quella del DNA normale e che è quasi certamente priva di valore informativo.

Nei casi più estremi il DNA satellite può essere privo di due delle quattro basi, come, per es., nel granchio, dove è composto di un polimero di ac. adenilico e timidilico. La funzione del DNA satellite è, in ogni caso, tuttora ignota.

ACIDO RIBONUCLEICO (RNA)

SOMMARIO

Struttura chimica

Da un punto di vista strettamente chimico, l'RNA differisce dal DNA solo in quanto come zucchero, al posto del desossiriboso, contiene riboso e perché la base pirimidinica timina è sostituita dall'uracile (fig. 1).

Da un punto di vista strutturale, l'RNA è invece profondamente differente dal DNA perché in esso non avviene l'appaiamento fra due filamenti complementari e non si trova, quindi, la tipica struttura a doppia elica.

L'RNA, inoltre, non costituisce una classe di molecole omogenee: si distinguono almeno tre tipi di RNA differenti per struttura, per peso molecolare e per significato funzionale (v. sotto).

Le ricerche sulla sequenza dei nucleotidi dell'RNA si sono sviluppate con sensibile anticipo rispetto a quelle del DNA, per una serie di motivi che hanno reso relativamente meno difficile il problema. Fin dal 1965 Holley *et al.* determinarono la sequenza completa di un RNA *transfer* proveniente dal lievito, costituito da 78 residui nucleosidici, e più recentemente (1975) Fiers *et al.* sono riusciti a precisare la sequenza completa di un RNA di dimensioni maggiori, quello del batteriofago MS2.

RNA messaggero

La semplice osservazione che negli organismi nucleati la maggior parte del DNA si trova all'interno del nucleo mentre la sintesi proteica avviene prevalentemente nel citoplasma ci dice che il DNA non può intervenire direttamente in questa. È quindi necessario che una qualche molecola trasporti l'informazione contenuta nel DNA al luogo ove avviene la sintesi proteica, cioè a livello dei ribosomi.

Nel 1958 due ricercatori americani, Volkin e Astrachan, dimostrarono che infettando cellule di *E. coli* col fago T_2 veniva immediatamente sintetizzata una frazione di RNA avente il rapporto (adenina + timina)/(guanina + citosina) simile a quello del fago e molto differente da quello della cellula batterica. Fu allora avanzata l'ipotesi che il primo evento derivante dall'infezione virale fosse la «trascrizione» dell'informazione contenuta nel DNA in una molecola di RNA complementare ad una delle due eliche del DNA.

Successivamente ricerche condotte da Jacob e Monod (nelle quali furono ampiamente sfruttate le tecniche di ibridizzazione molecolare sopra descritte) e poi da molti altri AA., hanno ampiamente confermato questa idea e hanno dimostrato che in tutti gli organismi, a tutti i livelli della scala evolutiva, il primo atto del funzionamento del gene è la sua trascrizione in RNA che, a causa delle particolari funzioni di questa classe di molecole, è stato chiamato RNA «messaggero».

Attualmente le nostre conoscenze sulla sintesi e sulla natura dell'RNA messaggero sono molto progredite e siamo in grado di indicare con sufficiente precisione le caratteristiche del sistema, almeno a livello dei batteri. Vari punti rimangono invece oscuri nel caso di organismi eucarioti.

Molte molecole di RNA trascritte risultano leggermente più lunghe di quelle che appaiono successivamente nella cellula. La cosiddetta *maturazione* dell'RNA spesso richiede una limitata degradazione o modificazioni chimiche, come, ad es., la metilazione.

L'RNA messaggero viene sintetizzato a opera di una RNA-polimerasi-DNA-dipendente che copia una sola delle due eliche del DNA, formando, quindi, una molecola complementare a questa. Per quanto riguarda, quindi, il contenuto di informazione le due eliche non sono equivalenti poiché una sola delle due (per ogni gene o gruppo di geni) viene trascritta.

La RNA-polimerasi DNA-dipendente dell'*E. coli*, che è di gran lunga la più studiata, è un enzima assai complesso che ha un p. m. di ca. 47×10^4. L'intero enzima è formato da quattro subunità di cui due eguali chiamate α e due diverse (β e β'). Inoltre è sempre presente un altro fattore chiamato fattore sigma (σ) che serve per l'inizio specifico della trascrizione. Il fattore, quando la trascrizione è avviata, non ha più alcuna funzione. La RNA-polimerasi si lega quindi al DNA e, muovendosi lungo la doppia elica che serve come stampo, trascrive una delle due eliche.

Recentemente sono stati trovati altri costituenti proteici che agiscono come cofattori della RNA-polimerasi, pur senza entrare a far parte dell'enzima completo. La funzione di questi cofattori è di stimolare la trascrizione di specifici segmenti di DNA. Per es., il fattore ψ (psi) ha la funzione di stimolare la trascrizione del DNA che codifica l'RNA ribosomale.

Nei batteri, almeno nella maggior parte di essi, la trascrizione avviene per gruppi di geni interessati a funzioni affini, che vengono chiamati «operoni». Per es., la sintesi dell'istidina a partire dal 5-fosforibosil-1-pirofosfato avviene con l'intervento di dieci enzimi cui corrispondono altrettanti geni che, nel cromosoma batterico, si trovano adiacenti l'uno all'altro. Al momento della trascrizione l'RNA-polimerasi copia contemporaneamente in una singola molecola di RNA messaggero tutti e dieci i geni che appartengono allo stesso operone.

Anche negli organismi superiori l'RNA messaggero viene formato in molecole molto grandi; non si capisce tuttavia il valore funzionale di queste molecole perché, per quanto se ne sa, negli eucarioti non esiste nessuna struttura genetica equivalente agli operoni batterici.

Ultimamente la situazione negli eucarioti si è rivelata ancora più intricata di quanto si fosse supposto. In almeno tre sistemi genetici, e cioè in quelli che presiedono alla sintesi dell'ovalbumina, delle immunoglobuline, e della globina, si è visto che l'RNA messaggero della proteina non è una copia continua di un filamento di DNA, ma è costituito dalla copia di sequenze nucleotidiche separate fra loro anche da centinaia di nucleotidi. Si tratta di un'osservazione certamente di grandissima importanza, il cui significato però non è ancora chiaro. È tuttavia probabile che il sistema sia legato ai meccanismi di regolazione della sintesi proteica degli eucarioti.

Recenti ricerche hanno dimostrato che questo sistema di trascrizione è certamente molto comune e forse costituisce la regola fra gli eucarioti. Anche alcuni geni mitocondriali sono divisi da zone silenti. Si è anche dimostrato che, in realtà, l'intero segmento di DNA viene trascritto; e prima della «traduzione», cioè nel passaggio dell'informazione di RNA a proteina, le parti che non vengono tradotte vengono eliminate.

L'RNA messaggero nei batteri è una molecola estremamente labile che ha una vita media di soli pochi minuti.

La breve vita media dei messaggeri batterici è chiaramente in relazione con la fisiologia dei batteri e soprattutto con il fatto che nei batteri i sistemi di adattamento della sintesi degli enzimi (sintesi che funziona al momento della trascrizione) sono estremamente efficienti. Una vita media breve dei messaggeri è un requisito essenziale dei sistemi che permettono un rapido adattamento: sarebbe infatti perfettamente inutile regolare la trascrizione se i messaggeri preformati persistessero a lungo nelle cellule.

Negli organismi superiori, dove invece i sistemi di adattamento della sintesi degli enzimi sono relativamente inefficaci o addirittura assenti, la vita media degli RNA messaggeri sembra molto più lunga, e può essere di ore o di giorni.

Fino a pochi anni or sono si pensava che il flusso dell'informazione fosse unidirezionale: il DNA veniva trascritto in RNA messaggero e questo dava alla cellula l'informazione necessaria a costruire la proteina. Ricerche iniziate da Temin sulla replicazione di alcuni virus a RNA hanno invece dimostrato che è anche possibile il passaggio inverso da RNA a DNA ed è stato identificato un enzima chiamato «transcriptasi inversa» capace appunto di copiare un filamento di RNA in uno complementare di DNA. Successivamente si è visto che la transcriptasi inversa non è soltanto legata all'infezione virale, ma è presente anche in cellule normali e ha presumibilmente una grande importanza nella biologia della cellula.

RNA transfer

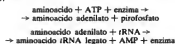
L'RNA *transfer* o solubile (*t*RNA), è costituito di molecole relativamente piccole formate da ca. 80 nucleotidi. La funzione dell'RNA *transfer* è quella di assicurare il riconoscimento tra l'aminoacido e la tripletta dell'RNA messaggero che deve codificare la sua inserzione nella catena polipeptidica (v. PROTEINE, *sintesi proteica*).

Il riconoscimento avviene tramite vari passaggi: dapprima l'aminoacido viene attivato da un enzima (enzima attivante) e da questo stesso viene legato alla molecola di un particolare *t*RNA. Da ciò deriva che in ogni cellula devono esistere almeno altrettante classi di *t*RNA e di enzimi attivati di quanti sono gli aminoacidi.

In realtà, e per la degenerazione del codice e perché esiste una certa ridondanza, si calcola che le classi di *t*RNA in ogni cellula siano non meno di 60 e altrettante siano le forme dell'enzima attivante.

La reazione generale con cui viene legato un aminoacido al suo *t*RNA può essere indicata nel modo seguente:

aminoacido + ATP + enzima →
→ aminoacido adenilato + pirofosfato

aminoacido adenilato + *t*RNA →
→ aminoacido *t*RNA legato + AMP + enzima

Tutte le molecole di *t*RNA sono caratterizzate da un contenuto relativamente alto di basi rare che sono state identificate come: 1-metilguanosina, 5,6-diidrouridina, N-2-dimetilguanosina, 1-metilinosina, inosina, pseudouridina e ribotimidina. Le basi rare sono state di prezioso ausilio nella complessa operazione compiuta per stabilire la sequenza dei nucleotidi lungo la molecola, potendo essere utilizzate come punti di riferimento fissi.

Attualmente è stata stabilita la sequenza di un notevole numero di molecole di *t*RNA per cui è stato possibile trarre alcune conclusioni generali sulla loro struttura.

Il modello generale è indicato nella fig. 16. La struttura più accettata è quella cosiddetta a «trifoglio» proposta da Halley e che si ottiene stabilendo all'interno della molecola il massimo appaiamento (attraverso la formazione di legami idrogeno) fra diverse regioni della molecola.

In tutte le molecole restano almeno due regioni non appaiate. Una di queste ha una particolare importanza ed è chiamata «anticodone»: serve per il riconoscimento della tripletta di basi («codone») che sull'RNA messaggero serve a stabilire l'inserzione di un aminoacido nella catena polipeptidica. Al livello dei ribosomi avviene il riconoscimento codone-anticodone (v. PROTEINE, *sintesi proteica*; v. anche sotto), i quali stabiliscono tra loro dei legami idrogeno: l'anticodone, infatti, è semplicemente costituito da una sequenza di basi complementari a quelle che costituiscono il codone.

Il cambiamento, per mutazione, di una singola base dell'anticodone può provocare un cambiamento nel riconoscimento della tripletta e quindi l'inserimento di un aminoacido al posto di un altro.

In tutti i *t*RNA l'estremità 3′ è costituita da citosina-citosina-adenina ed è questa l'estremità a cui l'enzima attivante attacca l'aminoacido.

Nella molecola dei *t*RNA devono poi esistere almeno altre due parti estremamente importanti delle quali una serve per il riconoscimento specifico dell'enzima attivante e l'altra per il riconoscimento tra lo stesso *t*RNA e il ribosoma.

RNA ribosomale

La maggior parte dell'RNA cellulare è il cosiddetto RNA ribosomale che è uno dei costituenti dei ribosomi, di quelle particelle, cioè, che sono direttamente, ma aspecificamente, implicate nella sintesi delle proteine.

In effetti la catena polipeptidica viene sintetizzata a livello dei ribosomi, ma è da tener presente che questi agiscono nella sintesi proteica in maniera aspecifica e che non forniscono alla proteina nessun tipo di informazione.

I ribosomi sono particelle complesse costituite da due subunità di diversa dimensione. La subunità più grande è composta di una molecola di RNA ad alto peso molecolare, di una a basso peso molecolare con costante di sedimentazione 5S e di ca. 30 molecole proteiche diverse. La subunità più piccola è composta di una molecola grande di RNA e di ca. 20 molecole proteiche.

Digitized by Google

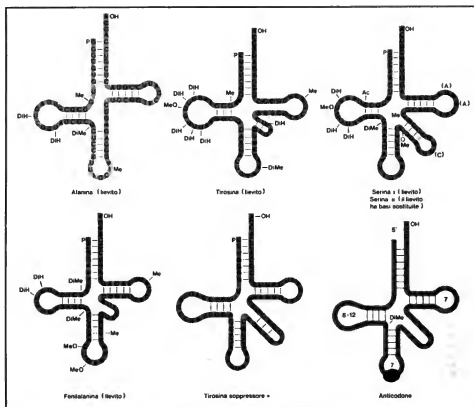



Fig. 16. Struttura a trifoglio di cinque differenti molecole di *t*RNA. Il fatto che la medesima struttura secondaria possa essere generata da sequenze di basi largamente differenti tra loro, è una completa riconferma del modello a trifoglio proposto per primo da Holley. Me) Metile; DiMe) dimetile; DiH) di-idro; MeO) metossi; Ac) acile. (*Da A. G. Loewy e P. Siekevitz, modificata e ridisegnata*).

Esiste una differenza fra i ribosomi dei procarioti (batteri e alghe verdi-azzurre) e quelli degli eucarioti (tutti gli organismi aventi una struttura cellulare, dai lieviti fino all'uomo). La dimensione dei ribosomi è infatti minore nei procarioti per i quali si parla di ribosomi a 70S (S = Svedberg è la costante di sedimentazione) rispetto agli eucarioti dove i ribosomi sono a 80S. Per il momento non si conosce il significato funzionale della differenza tra ribosomi a 70S e ribosomi a 80S. Nella tab. III sono riportati i dati più rilevanti riguardo le caratteristiche dimensionali dei ribosomi.

I ribosomi, all'interno di ciascun gruppo (procarioti ed

TAB. III. DIMENSIONI DEI RIBOSOMI, DELLE SUBUNITÀ E DEL *r*RNA

Fonte		Ribosoma	Subunità grande	Subunità piccola	RNA della subunità grande	RNA della subunità piccola
Procarioti, e probabilmente cloroplasti e mitocondri	dalton	2,7 × 10⁶	1,8 × 10⁶	0,9 × 10⁶	1,2 × 10⁶	0,6 × 10⁶
	valori di S	70	50	30	23	16
Eucarioti (nella matrice citoplasmatica)	dalton	4,5-5,0 × 10⁶	3,0-3,6 × 10⁶	1,5-1,8 × 10⁶	1,5-1,8 × 10⁶	0,8-1,0 × 10⁶
	valori di S	75-80	50-60	32-40	28	18

Digitized by Google

eucarioti) sono, per quanto riguarda le dimensioni, notevolmente omogenei, mentre il rapporto tra le basi può variare notevolmente. Il contenuto in G + C, tuttavia, non è mai inferiore al 50%.

In tutte le cellule eucariotiche esistono, tuttavia, anche ribosomi di tipo batterico. Infatti si è scoperto da pochi anni che i due maggiori organuli citoplasmatici, il mitocondrio ed il cloroplasto, sono dotati di sintesi proteica autonoma dal sistema citoplasmatico e che i ribosomi di questi organuli sono di tipo batterico.

Per quanto riguarda la sequenza delle basi e la struttura degli RNA ribosomali non si conosce nulla, tranne che per la frazione 5S, di cui è stata completamente determinata la sequenza da Brownlee e Sanger (fig. 17).

Altri RNA

Bonner avrebbe identificato recentemente una nuova classe di molecole di ac. ribonucleico a basso peso molecolare (ca. 60 nucleotidi) che si troverebbero localizzate sui cromosomi eucariotici. A queste molecole Bonner attribuisce una funzione molto importante nei fenomeni di regolazione dell'attività dei geni nel corso del differenziamento. È comunque prematuro un giudizio sull'importanza della scoperta di Bonner.

RNA virale

Molti virus contengono come molecola genetica RNA anziché DNA. In particolare sono virus a RNA tutti i virus delle piante e una parte dei virus animali e dei batteriofagi. Alcuni di questi sono diventati, negli ultimi anni, uno dei materiali favoriti negli studi di biologia molecolare sulla struttura e la funzione dell'RNA. La ragione di ciò è intuitiva: alcuni virus a RNA sono sufficientemente piccoli da poter sperare di determinare in un prossimo futuro l'intera sequenza nucleotidica in modo da acquisire preziose informazioni sul funzionamento dei virus, sulla struttura dei geni e, soprattutto, delle regioni intergeniche. Non va poi sottovalutato il fatto che è molto più facile procurarsi una frazione omogenea di RNA virale che di un RNA di altra natura.

In questo genere di studi, i virus a RNA presentano anche il grande vantaggio, rispetto ai virus a DNA, di poter tradurre, direttamente *in vitro*, l'informazione in essi contenuta nella proteina corrispondente, perché in questo caso l'ac. n. serve, sia per trasmettere l'informazione ereditaria alle nuove particelle virali, sia come RNA messaggero per formare le proteine; inoltre, poiché, almeno nel caso del virus Qβ, si è riusciti a isolare la RNA-polimerasi-RNA-dipendente (*replicasi*) responsabile della sua replicazione, è possibile, con facilità, far riprodurre il virus in provetta al di fuori della cellula ospite.

I virus più studiati sono il fago R17, il Qβ e l'MS2, su cui i progressi sono notevolissimi. Per es., è stato possibile stabilire la sequenza nucleotidica con cui vari segmenti di RNA si attaccano ai ribosomi.

Nel caso dell'MS2, in cui è stata stabilita la sequenza completa, è stato possibile iniziare la costruzione di una struttura secondaria dell'RNA.

Ancora più importante per la comprensione del funzionamento del materiale ereditario è il fatto che è stato possibile determinare la sequenza di una regione posta tra due geni. La regione è risultata più complessa di quanto si potesse prevedere e si è visto che conteneva ben tre triplette *nonsense* intervallate da brevi segmenti polinucleotidici.

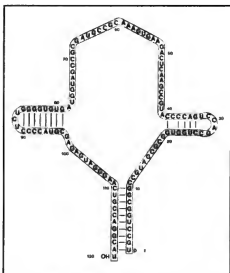
È facile prevedere che nel prossimo futuro i rapidi progressi in questo tipo di analisi porteranno a risultati di estremo interesse.

V. VIROLOGIA.

Fig. 17. Sequenza delle basi dell'RNA 5S di *E. coli*, trovato nelle subunità 50S dei ribosomi. (*Da Brownlee e Sanger, modificata e ridisegnata*).

CATABOLISMO DEGLI ACIDI NUCLEICI

La stretta connessione tra struttura e specificità funzionale negli ac. n. della quale si è fin qui discusso, rende necessaria per la cellula la disponibilità di sistemi di degradazione di tali macromolecole che garantiscono il corretto funzionamento di quei processi cellulari in cui gli ac. n. sono implicati. È d'altra parte particolarmente utile all'economia cellulare la possibilità di utilizzare ac. n. esogeni a scopi energetici e metabolici.

Sia il DNA che gli RNA vengono di fatto idrolizzati ad opera di *nucleasi* che determinano con diverso grado di specificità la scissione dei legami fosfodiesterei presenti.

Tali enzimi sono essenzialmente classificabili per la specificità di legame e per la specificità della zona di attacco lungo la catena polinucleotidica. Si hanno così nucleasi di tipo *a* o 3′ e nucleasi di tipo *b* o 5′ a seconda che idrolizzino il legame tra il fosfato e il carbonio 3′ o 5′ del pentoso.

A seconda che l'enzima richieda o no per la sua funzione la presenza di un gruppo OH libero in posizione 3′ o 5′ del pentoso (estremità 3′ o 5′ della catena) esso viene indicato come *esonucleasi* o *endonucleasi*.

Un'ulteriore caratterizzazione delle nucleasi deriva ovviamente dalla specificità del substrato.

La desossiribonucleasi I del pancreas bovino o la desossiribonucleasi II della milza o del timo, sono un esempio di endonucleasi rispettivamente 3′ e 5′ specifiche per il DNA.

Analoga specificità è osservabile per l'RNA; sempre

Digitized by Google

nel pancreas bovino è presente ad es. una riboendonucleasi I che idrolizza solo legami in 3' adiacenti a nucleotidi pirimidinici.

Esistono d'altra parte attività, quali la fosfodiesterasi del veleno di serpente a sonagli che presenta attività esonucleasica in 3' sia sul DNA che sull'RNA.

Come si è già precedentemente notato la disponibilità di un sempre maggior numero di nucleasi purificate con diversa specificità costituisce uno strumento d'indagine estremamente utile nello studio degli ac. n.

Risulta evidente da quanto detto che i prodotti finali del processo d'idrolisi sono i 5' e i 3' ribo- e desossiribomononucleotidi.

Tale *pool* nucleotidico, o direttamente per azione di chinasi specifiche o comunque attraverso le cosiddette vie di recupero (v. NUCLEOSIDI; NUCLEOTIDI), può venire nuovamente utilizzato in senso anabolico.

GLI ACIDI NUCLEICI E LA SINTESI PROTEICA

Abbiamo già accennato più volte che gli ac. n. sono implicati nella sintesi delle proteine. Daremo qui solo un brevissimo sommario delle conoscenze al riguardo e rimandiamo, per un ulteriore approfondimento, alla voce specifica (v. PROTEINE, *sintesi proteica*).

La molecola proteica è costituita di un certo numero di aminoacidi disposti in una determinata sequenza che è specifica per ogni singola proteina.

Tutte le proprietà della proteina dipendono, in ultima analisi, dall'ordine degli aminoacidi nella molecola o, come si suol dire, dalla sua struttura primaria.

L'informazione necessaria a determinare la struttura primaria di una proteina è contenuta nel DNA, e precisamente nel gene che codifica quella determinata proteina: a ogni aminoacido della proteina corrisponde una tripletta nucleotidica; è quindi la sequenza delle triplette nucleotidiche a determinare la sequenza aminoacidica.

Il primo passo della sintesi proteica consiste nel trascrivere l'informazione contenuta nel DNA, o meglio in una delle due eliche del DNA, in RNA messaggero, che trasporta l'informazione nel citoplasma, nel luogo, cioè, dove avviene effettivamente la sintesi proteica.

Nel citoplasma l'RNA messaggero si associa con i ribosomi, e più precisamente alla subunità piccola di questi; il numero dei ribosomi che si uniscono al filamento del messaggero è proporzionale alla lunghezza della molecola di RNA.

Nei ribosomi esistono due siti in cui entrano i *t*RNA. Un *t*RNA, attaccato alla catena polipeptidica nascente, occupa il sito II. Un altro *t*RNA attaccato all'aminoacido che deve essere inserito nella catena polipeptidica occupa il sito I. A questo punto si forma il legame peptidico fra l'aminoacido e la catena polipeptidica in formazione. Contemporaneamente il *t*RNA che occupa il sito II si stacca dalla catena polipeptidica e rientra in circolazione.

Al tempo stesso, il *t*RNA che occupava il sito I e che

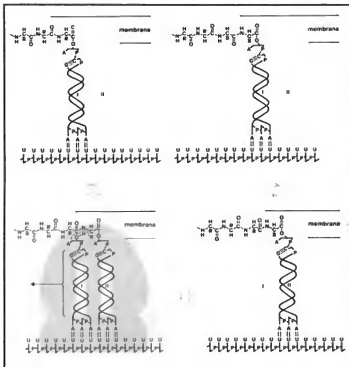



Fig. 18. Schema di funzionamento del ribosoma, sulla base delle attuali conoscenze. Lo schema indica le due subunità del ribosoma attaccate tra loro, con la più grande attaccata alla membrana. L'RNA messaggero, in questo caso ac. poliuridilico, è legato alla subunità più piccola. La catena polipeptidica in crescita, in questo caso polifenilalanina, è attaccata per mezzo del suo complesso fenilalanina-*t*RNA terminale, al sito I della subunità più grande; l'anticodone del *t*RNA (AAA) è legato, per mezzo di legami idrogeno, al codone (UUU) del messaggero. Il successivo aminoacido nella forma di fenilalanina-*t*RNA, si attacca al sito II. Si forma, quindi, enzimaticamente, un legame peptidico fra le fenilalanine, ed il *t*RNA reso così libero si stacca da questo sito lasciando la polifenilalanina-*t*RNA aumentata di una unità ed attaccata per mezzo del suo *t*RNA al sito II. L'intero complesso si sposta ora nel sito I, lasciando il sito II libero e disponibile per l'inizio di un nuovo ciclo di legame e polimerizzazione. (*Da A. G. Loewy e P. Siekevitz, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

DNA → RNA messaggero → PROTEINA

	DNA	RNA messaggero			
	CTG	CUG	alanina		
a	CTT CTC	CUU	serina	→	prolina
	AAA	AAA	lisina		
	GTA	GUA	asparagina		
	TTT	UUU	fenilalanina		
b	TTT ATT	UUU AUU	fenilalanina	→	tirosina
c	GAA GAG	GAA GAG	arginina	→	glicina
	ATT	AUU	tirosina		
	ATG	AUG	glutammico		
	GAA	GAA	arginina		
	GAG	GAG	glicina		

0,4 0,1 1

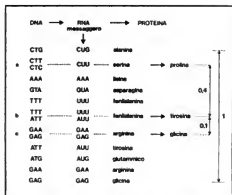



Fig. 19. Schema teorico che illustra come l'informazione genetica passa dal DNA all'RNA e alla proteina. La freccia orizzontale indica la direzione obbligata della lettura dell'RNA messaggero. Le triplette di nucleotidi segnate (a, b, c) indicano mutazioni che possono avvenire per sostituzione nella catena di una singola base e che portano nella proteina alla sostituzione di un singolo aminoacido con un altro. Le distanze delle mutazioni (a, b, c) fra loro sulla mappa genetica riflettono esattamente le relative posizioni degli aminoacidi sostituiti nella catena polipeptidica. Lo schema è teorico, ma largamente basato su dati sperimentali. A) Adenina; T) timina; G) guanina; C) citosina; U) uracile.

ora è attaccato alla catena polipeptidica si sposta nel sito II lasciando libero il I di accogliere un nuovo *t*RNA.

Ancora contemporaneamente, l'RNA messaggero scorre lungo i ribosomi in modo da esporre al livello dei siti I e II il codone adiacente a quello che ha già codificato un aminoacido.

Il processo continua fino a che si giunge all'ultima parola del codice e quindi al codone *nonsense* con cui termina il messaggio ereditario.

A questo punto interviene uno speciale fattore di «rilascio» che riconosce il codone *nonsense* e distacca la catena proteica ormai completa dall'ultimo *t*RNA (fig. 18).

Come risultato finale si ha la trasmissione di un'informazione lineare, scritta con quattro lettere (le quattro basi puriniche e pirimidiniche) nel DNA, in un'altra informazione lineare contenuta nella proteina e scritta con un alfabeto di 20 lettere: gli aminoacidi. Lo schema della fig. 19 riassume sinteticamente questi eventi.

CENNI SULLE APPLICAZIONI BIOMEDICHE DELLE RICERCHE SUGLI ACIDI NUCLEICI

Nel corso degli ultimi anni, la messa a punto di metodi biochimici sofisticati, collegati in parte con la scoperta dei cosiddetti endonucleasi di restrizione (v. col. 1257), ha permesso alla genetica molecolare di entrare in una fase di incredibile sviluppo, passando dallo studio delle proprietà generali degli ac. n. alla conoscenza della sequenza nucleotidica, della struttura e della regolazione dei singoli geni.

Oltre agli enormi progressi che queste tecnologie hanno fatto compiere alle conoscenze generali su struttura e funzione del materiale genetico, la possibilità di isolare e replicare geni specifici, di modificarli e di inserirli senza alterarne la funzione in altre molecole di DNA (tecnica del DNA ricombinante) ha aperto entusiasmanti prospettive di applicazioni biomediche (v. INGEGNERIA GENETICA). A titolo di esempio, numerosi ormoni sono oggi prodotti in grandi quantità e a bassi costi da cellule batteriche nel cui genoma è stato artificialmente inserito il corrispondente gene umano (Goeddel, 1979); l'attività biologica e l'innocuità della insulina umana prodotta da *Escherichia coli* è già stata accertata in studi clinici controllati (Clark, 1982). Inoltre, esperimenti sull'animale da laboratorio, che aprono forse la strada ad una futura «terapia genetica» di alcune malattie ereditarie, hanno dimostrato che geni umani, tra cui quello per la catena emoglobinica, inseriti in cellule diverse dalle parentali, possono continuare a funzionare codificando nel nuovo ospite la sintesi della proteina.

D'altra parte, è importante accennare ad alcuni interrogativi di ordine etico e morale che questa «rivoluzione biologica» ha posto; è il caso, ad es., della eventualità che vengano creati accidentalmente in laboratorio microrganismi con proprietà letali per l'uomo, della pericolosità potenziale della manipolazione del patrimonio genetico umano e, infine, della possibilità di utilizzare queste tecnologie per scopi non pacifici.

V. anche: GENE; GENETICA; GENETICA UMANA; NUCLEOSIDI; NUCLEOTIDI; PROTEINE.

Bibliografia

Barrell B. G., Clark B. F. C., *Handbook of Nucleic Acid Sequences*, 1974, Joynon-Bruvners.
Bodmer F. W., Cavalli-Sforza L. L., *Genetica, evoluzione, uomo*, I, 1977, EST-Mondadori, Milano.
Brownlee G. G., Sanger F., Barrell B. G., *J. Mol. Biol.*, 1968, **34**, 379.
Chargaff E., Davidson J. N. eds., *The Nucleic Acids*, II, 1955, Academie Press, New York.
Clark A. J. L., Knight G. *et al.*, *Lancet*, 1982, *8294*, 354.
De Panphilis M. L., Wassarman P. M., *Ann. Rev. Biochem.*, 1980, **49**, 627.
Goeddel D. V., Kleid D. G. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979, 76, 106.
Griffin B. E., *Nucleici acidi*, in *Enciclopedia della chimica*, VIII, 1980, USES, Firenze, p. 83.
Hayes W., *The Genetics of Bacteria and Their Viruses*, 1968, Blackwell, Oxford.
Kornberg A., *DNA Synthesis*, 1974, Freeman, S. Francisco.
Lewin B., *Gene Expression*, vol. 2, 1980, Wiley, New York.
Loewy A. G., Siekevitz P., *Cell Structure and Function*, 1969, Holt, Rinehart & Winston, New York.
Mandeles S., *Nucleic Acid Sequence Analysis*, 1972, Columbia Univ. Press, New York.
Morpurgo G., *Vita, genetica, evoluzione*, 1979, UTET, Torino.
Sanger F., Air G. M. *et al.*, *Nature*, 1977, **265**, 687.
Scassiroli R. E., *Genetica*, 1979, USES, Firenze.
Watson J. D., *Molecular Biology of the Gene*, 1970, Benjamin, New York; trad. ital., *Biologia molecolare del gene*, 1978, 3 ed., Zanichelli, Bologna.
Watson J. D., Crick F. H. C., *Nature*, 1953, **171**, 737.

RED.

NUCLEO: v. CELLULA (III, 1404).

NUCLEO CAUDATO: v. CERVELLO (III, 1662); v. anche: EXTRAPIRAMIDALE SISTEMA (VI, 479).

NUCLEO LENTICOLARE: v. CERVELLO (III, 1664); v. anche: EXTRAPIRAMIDALE SISTEMA (VI, 479).

NUCLEOLO: v. CELLULA (III, 1413).

NUCLEO POLPOSO: v. ARTICOLAZIONI (II, 1039); COLONNA VERTEBRALE (IV, 604); ERNIA DEL DISCO (VI, 120).

41. - X.

Digitized by Google

NUCLEOPROTEINE

F. *nucléoprotéines*. - I. *nucleoproteins*. - T. *Nukleoproteine*. - S. *nucleoproteinas*.

SOMMARIO

Definizione

Prendono il nome generico di *nucleoproteine* tutte quelle proteine che si trovano in associazione stabile con un acido nucleico (v. NUCLEICI ACIDI), sia questo desossiribonucleico (DNA) o ribonucleico (RNA). Alle n. appartengono, pertanto, classi proteiche molto diverse quali le proteine cromosomiche degli organismi superiori (eucarioti [v.]), le proteine ribosomali (v. RIBOSOMI); sia degli eucarioti che dei procarioti (v.); e alcune proteine virali (v. VIROLOGIA). Non vengono, invece, generalmente classificate come n. altre specie molecolari che solo transitoriamente si trovano in associazione con acidi nucleici, come, per es., le DNA- ed RNA-polimerasi, le nucleasi e i repressori proteici dei sistemi di regolazione della espressione genica nei batteri.

Data l'eterogeneità strutturale e funzionale delle specie molecolari che vengono riunite sotto il nome di n. tratteremo singolarmente delle singole classi.

Nucleoproteine cromosomiche

Istoni

In tutti gli eucarioti il DNA, che costituisce il materiale genetico, è strettamente associato a proteine. La maggior parte di queste (ma non tutte) sono proteine fortemente basiche chiamate istoni. Storicamente, la prima n. è stata isolata nel 1869 da Miescher dallo sperma di salmone. Le proteine isolate da Miescher, indicate come protamine, vengono considerate come una classe particolare di istoni presenti soltanto negli spermatozoi di pesce. Le protamine sono proteine a basso peso molecolare, fra 4000 e 12.000 dalton, e devono la loro basicità all'estrema ricchezza in arginina, che, in alcune specie molecolari, può rappresentare fino all'80% dei residui aminoacidici.

La funzione delle protamine è probabilmente quella di neutralizzare i gruppi acidi liberi dei residui fosforici degli acidi nucleici e di stabilizzare la struttura del DNA nella cellula spermatica.

Molto più importanti delle protamine sono gli istoni, scoperti nel 1884 da Kossel mentre studiava la composizione del sangue di oca e successivamente individuati nella cromatina nucleare di tutti i tessuti di tutti gli eucarioti, con la sola possibile eccezione delle muffe.

Gli istoni costituiscono una classe di proteine acido-estraibili dalla cromatina nucleare e di peso molecolare piuttosto basso (fra 11.000 e 21.000 dalton), caratterizzate da un alto contenuto in arginina e lisina e dalla mancanza di cisteina (con l'eccezione dell'istone H3 [v. sotto]) e di triptofano.

Basandosi sul contenuto relativo di lisina e arginina che rappresentano globalmente ca. il 25% dei residui aminoacidici, gli istoni vengono normalmente divisi in tre classi; si parla quindi di istoni « molto ricchi in lisina » in cui il rapporto Lys/Arg è ca. 20, «moderatamente ricchi in lisina» (Lys/Arg ca. 2) e «ricchi in arginina» (Lys/Arg ca. 0,7).

Per quanto l'analisi di preparati istonici evidenzi, mediante tecniche quali l'elettroforesi o la cromatografia a scambio ionico, la presenza di una quindicina di specie proteiche diverse, la determinazione della struttura aminoacidica primaria rivela la presenza di sole cinque specie molecolari. È evidente che tale discrepanza non può spiegarsi se non in termini di modificazioni postraduzionali delle proteine istoniche derivanti da processi di acetilazione, metilazione, fosforilazione, etc. Negli istoni sono stati, infatti, trovati residui di ε-N-acetil-lisina, ε-N-monometil-, ε-N-dimetil- e ε-N-trimetil-lisina, 3-metil-istidina, ω-N-monometil-arginina, α-N-metil-guanidino-metil-arginina e O-fosfoserina. È stato inoltre recentemente evidenziato che gli istoni possono essere legati covalentemente a residui di poli-ADP-riboso.

Basandosi essenzialmente sulla struttura primaria gli istoni sono stati suddivisi in cinque gruppi, indicati come H1 (costituito da 207 aminoacidi), H2A (129 aminoacidi), H2B (125 aminoacidi), H3 (135 aminoacidi) e H4 (102 aminoacidi).

La conoscenza della struttura primaria degli istoni è enormemente progredita negli ultimi anni e cominciano a essere significative le evidenze di differenze, sia pure di entità ridotte, nella sequenza aminoacidica di istoni appartenenti alla stessa classe, che inducono a una più specifica classificazione in sottotipi o varianti degli istoni.

Il primo istone di cui è stata completamente determinata la struttura è l'istone H4 estratto dal timo di vitello. Poco dopo lo stesso A., De Lange, riportava la sequenza completa sempre dell'istone H4, estratto, però, da pianticelle di pisello. Il confronto tra le due strutture ha portato al risultato piuttosto sorprendente che i due istoni estratti da specie evolutivamente remote, sono risultati

```
                                   10                           16                20
Ac-Ser-Gly-Arg-Gly-Lys-Gly-Gly-Lys-Gly-Leu-Gly-Lys-Gly-Gly-Ala-Lys(Ac)-Arg-His-Arg-Lys(Me)1,2Val-Leu-Arg-Asp-Asn-Ile-
                                                                                   Lys
          30                             40                             50
Gln-Gly-Ile-Thr-Lys-Pro-Ala-Ile-Arg-Arg-Leu-Ala-Arg-Arg-Gly-Gly-Val-Lys-Arg-Ile-Ser-Gly-Leu-Ile-Tyr-Glu-Glu-Thr-Arg-Gly-

          60                             70                       77      80
Val-Leu-Lys-Val-Phe-Leu-Glu-Asn-Val-Ile-Arg-Asp-Ala-Val-Thr-Tyr-Thr-Glu-His-Ala-Lys-Arg-Lys-Thr-Val-Thr-Ala-Met-Asp-
            Ile                                                           Arg
             90                          100
Val-Val-Tyr-Ala-Leu-Lys-Arg-Gln-Gly-Arg-Thr-Leu-Tyr-Gly-Phe-Gly-Gly-COOH
```

Fig. 1. Sequenza aminoacidica dell'istone H4 del timo di vitello. Sotto, nelle posizioni corrispondenti, sono segnate le variazioni degli aminoacidi che si trovano nell'istone H4 estratto dalla pianticella di pisello.

quasi perfettamente uguali dal momento che le differenze riguardano solo 3 aminoacidi su 102 (fig. 1). Analogamente all'istone H4, la differenza nella struttura primaria dell'istone H3 del pisello e del timo di vitello è ridotta a soli 4 aminoacidi. Sia l'istone H3 che l'istone H4 possono considerarsi come le proteine più stabili che si conoscano nella storia evolutiva. Una minore conservatività, per quanto sempre elevata in assoluto, è osservabile negli istoni H2B (con struttura altamente conservativa solo nei 2/3 del gruppo carbossilico terminale) e ancora meno nell'istone H1. Poco si conosce infine ca. le caratteristiche di conservatività strutturale dell'istone H2A.

Funzione degli istoni

L'enorme interesse dimostrato negli ultimi anni dai ricercatori nei riguardi degli istoni è dovuto al fatto che questi hanno presumibilmente una funzione di vitale importanza nella fisiologia cellulare. In effetti, l'estrema costanza evolutiva della loro struttura può essere spiegata solamente ammettendo che ogni mutazione capace di alterarla sia letale per la cellula stessa.

L'interazione degli istoni con il DNA è essenziale per il realizzarsi di quelle specifiche caratteristiche strutturali che determinano in ultima analisi la compattezza dell'acido nucleico entro il nucleo. A tale proposito è opportuno sottolineare che solo la « subunità elementare » della cromatina, il cosiddetto *nucleosoma* (v.), è stata identificata e caratterizzata in sufficiente dettaglio. Ogni nucleosoma, che può essere ottenuto *in vitro* mediante una blanda azione nucleasica sulla cromatina, contiene ca. 200 coppie di basi del DNA complessate con gli istoni. In particolare il DNA risulta avvolgere un agglomerato proteico istonico costituito da due molecole di ciascuna delle specie molecolari H2A, H2B, H3 e H4. La quinta specie istonica, l'H1, è anch'essa normalmente legata al complesso ma non fa parte dell'agglomerato proteico centrale.

Oltre a una funzione meramente stabilizzante, si pensa attualmente che gli istoni giochino un ruolo importantissimo nel funzionamento dei sistemi di regolazione genica nel corso del differenziamento.

Il primo a dimostrare che gli istoni devono avere una grandissima importanza nel differenziamento è stato Bonner nel 1963: in breve l'esperimento di Bonner è consistito nell'isolare la cromatina nucleare (DNA con attaccati gli istoni e le proteine non istoniche) da due tessuti di pisello, e cioè dai cotiledoni del seme e dalle foglie. I due tessuti pur avendo identica quantità di DNA e identico patrimonio genetico hanno capacità sintetiche assai diverse; in particolare, il seme sintetizza una globulina che non viene sintetizzata nelle foglie. Se la cromatina viene inserita in un sistema *in vitro* capace di sintetizzare proteine, si avrà sintesi di globulina se viene utilizzata la cromatina estratta dai cotiledoni, mentre non si avrà sintesi di globulina qualora la cromatina derivi dalle foglie. Se nello stesso sistema si usa, al posto di cromatina, DNA da cui siano stati estratti gli istoni si avrà sintesi di globulina indipendentemente dal fatto che il DNA derivi dalle foglie o dal seme. Dai risultati di questo esperimento Bonner ha concluso che gli istoni avevano un'azione inibitrice specifica sull'azione genica. L'esperimento di Bonner, per quanto sia stato assai criticato da un punto di vista tecnico, è stato, almeno in parte, confermato da altri ricercatori: attualmente sembra definitivamente stabilito che gli istoni possono reprimere l'attività genica al momento della trascrizione. Il puoto su cui, però, si discute è quanto sia specifica l'inibizione causata da queste molecole. È in realtà poco probabile che il controllo fine dell'attività dei geni nel corso dei processi differenziativi possa essere dovuto agli istoni. Le ragioni di questo scetticismo sono da ricercare nel fatto che non si vede come un numero così limitato di specie molecolari possa esercitare funzioni così complesse e specifiche. La possibilità di acetilare, metilare o fosforilare la molecola apre certamente qualche possibilità, ma anche tenendo conto di queste modificazioni non sembra che gli istoni possano avere specificità sufficiente.

Bisogna anche tener conto del fatto che in esperimenti del tipo di quello descritto è possibile che durante l'estrazione degli istoni si rimuovano anche altre frazioni proteiche o molecole di altra natura. In effetti, recentemente Bonner stesso ha trovato molecole di RNA a basso peso molecolare associate agli istoni. Il problema, quindi, del vero ruolo di questi nel processo di regolazione dell'attività genetica è ancora completamente aperto.

Proteine cromosomiche non istoniche

Sui cromosomi, probabilmente associate al DNA, esistono anche proteine non basiche. Le conoscenze su queste proteine sono molto più scarse di quelle sulle proteine istoniche. Ciò è dovuto al fatto che queste proteine mancano di caratteristiche chiaramente definite che ne facilitino l'identificazione e la purificazione. Secondo alcuni AA. le proteine non istoniche hanno una importanza anche maggiore di quelle istoniche nel regolare l'attività dei geni. Ma, ripetiamo, la precisa funzione di tutte le proteine cromosomiche è ancora tutt'altro che chiara.

Ribonucleoproteine

Proteine associate ad acido nucleico si trovano anche nel citoplasma di tutti gli organismi, dai batteri all'uomo. Si tratta delle cosiddette *ribonucleoproteine*, proteine associate all'RNA nei ribosomi. La prima chiara dimostrazione dell'esistenza di un notevole numero di proteine nei ribosomi è dovuta a Waller, il quale, nel 1964, dimostrò che i ribosomi di *Escherichia coli* contengono almeno due dozzine di tipi di proteine. L'ulteriore caratterizzazione di queste ha costituito un problema assai difficile, in quanto è necessario evitare rigorosamente contaminazioni da parte di classi proteiche non ribosomali. Inoltre è difficile distinguere, in assenza di ogni possibile test biologico, le specie molecolari realmente esistenti dagli artefatti. Attualmente, comunque, si ritiene che esistano poco meno di sessanta specie molecolari diverse di proteine nei ribosomi.

Gli studi sulla funzione specifica di ognuna di queste proteine, di cui al momento si conosce ben poco, proseguono con diverse metodologie. Un approccio sperimentale alla soluzione del problema è quello di tentare la ricostituzione di ribosomi funzionanti unendo le proteine separate e purificate con RNA ribosomale, anch'esso previamente purificato. Se nell'opera di ricostruzione si omette una o più proteine, si può cercare allora, sulla base dei risultati ottenuti, la funzione della proteina. Un'altra tecnica rivelatasi utile nell'individuare la funzione delle singole proteine consiste nell'isolare mutanti che abbiano componenti proteici ribosomali alterati. Alcuni mutanti resistenti all'azione di antibiotici che bloccano il processo di sintesi proteica, come la streptomicina, la kasugamicina, l'eritromicina, etc., presentano, in effetti, l'alterazione di singoli componenti proteici ribosomali. Questi studi sono tuttavia solamente all'inizio e per il momento si è individuata la funzione solo di alcune delle componenti proteiche dei ribosomi. Di queste, alcune hanno esclusivamente funzioni strutturali, e cioè servono a tenere insieme le diverse parti del ribosoma; una serve per stabilire il legame con l'RNA messaggero, mentre un'altra serve per stabilizzare l'interazione fra RNA messaggero e RNA di trasferimento.

Nucleoproteine virali

Uno degli esempi più classici di associazione fra acidi nucleici e proteine è costituito dai virus (v. VIROLOGIA; BATTERIOFAGO). Tutti i virus sono costituiti da un acido nucleico, RNA o DNA, e da una o più proteine. La percentuale dell'acido nucleico può variare fra ca. il 4%

Digitized by Google

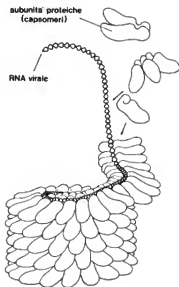



Fig. 2. Dettagli della struttura di una particella di virus del mosaico del tabacco (TMV). (*Da T. D. Brock, Biology of Microorganisms, modificata e ridisegnata*).

(virus della malattia di Newcastle) a ca. il 61% (batteriofagi T_2, T_4, T_6). Non tutte le proteine di un virus possono essere classificate fra le n., poiché alcuni virus posseggono anche proteine enzimatiche, ma le proteine del capside sono normalmente strettamente associate all'acido nucleico.

Il capside (involucro proteico) dei virus è normalmente costituito da un gran numero di subunità proteiche chiamate *capsomeri*. Il virus del mosaico del tabacco (TMV), ad es., è composto da un grandissimo numero di capsomeri che formano una struttura tubulare elicoidale attorno a una molecola di RNA, anch'essa avvolta ad elica (fig. 2). Si può artificialmente separare la parte proteica e la parte nucleica del virus, che tuttavia, rimesse assieme, hanno tendenza a riaggregarsi spontaneamente ricostituendo nuovamente un virus dotato di potere infettivo. La molecola di RNA, riassociandosi alla parte proteica, riacquista la struttura elicoidale che aveva perso al momento della purificazione.

L'associazione spontanea fra parte proteica e nucleica sembra sia una caratteristica costante di tutti i virus, o almeno della maggior parte di essi. Si sa, in effetti che, durante il processo di replicazione virale, acido nucleico e proteine vengono sintetizzate separatamente all'interno della cellula ospite e il «montaggio» del virus avviene spontaneamente soltanto quando le singole parti sono già completamente formate. Ovviamente, in questo caso (e probabilmente in tutte le altre n.), l'associazione fra parte proteica e nucleica avviene senza formazione di legami covalenti, ma semplicemente a opera di forze ioniche e formazione di legami deboli.

Fra le n. virali ne esiste una che presenta un interesse speciale: è la proteina 32 del batteriofago T_4. Questa proteina è stata isolata e caratterizzata da Alberts e ha la caratteristica di legarsi al DNA a singola elica, ma non a quello a doppia elica: quindi si associa al DNA quando questo, al momento della replicazione, forma la forca replicativa (v. NUCLEICI ACIDI). Si calcola che, durante la replicazione fagica, esistano ca. 170 molecole di proteine per forca replicativa. Una delle sue proprietà più interessanti è quella di abbassare la temperatura di denaturazione del DNA, il che faciliterebbe l'apertura della doppia elica.

Studi genetici su mutanti che mancano della proteina 32 hanno dimostrato che questa è essenziale sia per il processo di replicazione del DNA che per il processo di ricombinazione genetica. Molto recentemente si è visto che proteine con le stesse caratteristiche della proteina 32 sono presenti anche sui cromosomi delle cellule superiori al momento della meiosi. È probabile che il progredire degli studi su questo tipo di proteine possa far luce su fenomeni biologici fondamentali, ma poco chiari nella loro dinamica, quali sono la replicazione e la ricombinazione del materiale genetico.

Bibliografia

Insenberg I., *Annu. Rev. Biochem.*, 1979, **48**, 158-91.
McGhee J. D., Felsenfeld G., *Annu. Rev. Biochem.*, 1980, **49**, 1115-56.

RED.

NUCLEOSIDI ·

F. *nucléosides*. - I. *nucleosides*. - T. *Nukleosiden*. - S. *nucleósidos*.

Composizione, struttura e proprietà chimiche

I nucleosidi (si ponga attenzione alla differenziazione da *nucleotidi* [v.]) sono derivati N-glicosidici delle basi puriniche e pirimidiniche. Nei n. naturali, lo zucchero legato alla base è un pentoso: il riboso nei *ribonucleosidi*, il desossiriboso nei *desossiribonucleosidi*. Il legame N-glicosidico si instaura tra l'atomo di carbonio C1 del pentoso e l'atomo di azoto N1 della base pirimidinica o l'atomo di azoto N9 della base purinica. Inoltre, lo zucchero si trova sempre nella forma furanosidica e il legame N-glicosidico è sempre β (fig. 1).

I n. in ambiente acido e a caldo si idrolizzano a dare pentosi e basi libere, mentre, come tutti i glicosidi, sono relativamente stabili in ambiente alcalino. La separazione dei n. viene effettuata con cromatografia su carta, o su strato sottile, o con la tecnica della cromatografia liquida ad alta pressione. La loro identificazione, invece, è basata sulle caratteristiche degli spettri di assorbimento all'U.V. delle rispettive basi puriniche e pirimidiniche.

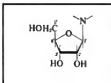



Fig. 1. Il legame N-glicosidico nei n. Si noti che il riboso è presente nella forma furanosidica e che il legame tra C in posizione 1′ del riboso e N della base è in configurazione β. Nei desossiribonucleosidi l'OH in posizione 2′ è sostituito da un atomo di idrogeno.

Digitized by Google

uridina
(1-β-ribofuranosiluracile)

citidina
(1-β-ribofuranosilcitosina)

timidina
(1-β-2'-desossiribofuranosiltimina)

desossicitidina
(1-β-2'-desossiribofuranosilcitosina)

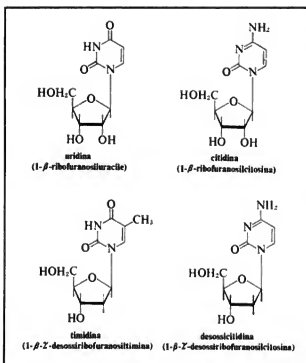
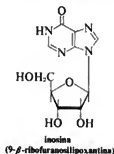



Fig. 2. I principali ribonucleosidi e desossiribonucleosidi pirimidinici.

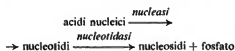
I n. pirimidinici derivati dall'RNA sono l'uridina e la citidina; quelli derivati dal DNA sono la desossicitidina e la timidina (fig. 2).

I principali n. purinici sono l'adenosina e la guanosina, presenti nell'RNA, e la desossiadenosina e la desossiguanosina, presenti nel DNA (fig. 3).

A parte va considerato il n. dell'ipoxantina, una base purinica presente nell'RNA *transfer*, denominato inosina:

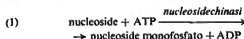
inosina
(9-β-ribofuranosilipoxantina)

Metabolismo

La cellula può rifornirsi di n. attraverso la degradazione endocellulare degli acidi nucleici, che si realizza per azione successiva di nucleasi e di nucleotidasi:

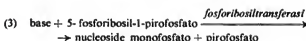
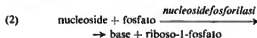
$$\text{acidi nucleici} \xrightarrow{\textit{nucleasi}} \text{nucleotidi} \xrightarrow{\textit{nucleotidasi}} \text{nucleosidi} + \text{fosfato}$$

Anche l'alimentazione può costituire fonte di n. per i vari tessuti e organi. In questo caso essi vengono trasportati per mezzo di meccanismi tuttora poco noti.

Il metabolismo dei n. è imperniato sulla loro conversione in nucleotidi, precursori degli acidi nucleici e di molti coenzimi. Tale via di conversione, denominata biosintesi nucleotidica «di recupero», è particolarmente attiva nel S.N.C. e nei globuli rossi, che non posseggono il *set* completo degli enzimi della sintesi nucleotidica *ex novo*. Altri tessuti, come, ad es., quello epatico, catalizzano sia la sintesi «di recupero» che quella *ex novo*. La contemporanea presenza di ambedue le vie di sintesi sembra contribuire al mantenimento del *pool* intracellulare dei nucleotidi. Uno dei vantaggi delle vie «di recupero» sta nel fatto che vengono utilizzate direttamente le basi presenti nei n., escludendo la sintesi dell'anello purinico e pirimidinico, assai dispendiosa dal punto di vista bioenergetico.

La trasformazione dei n. in n. monofosfati è catalizzata dalle nucleosidechinasi

$$\text{(1)} \quad \text{nucleoside} + \text{ATP} \xrightarrow{\textit{nucleosidechinasi}} \text{nucleoside monofosfato} + \text{ADP}$$

Alternativamente, i n. monofosfati possono formarsi dai n. per azione combinata di due enzimi: la nucleosidefosforilasi e la fosforibosiltransferasi:

$$\text{(2)} \quad \text{nucleoside} + \text{fosfato} \xrightarrow{\textit{nucleosidefosforilasi}} \text{base} + \text{riboso-1-fosfato}$$

$$\text{(3)} \quad \text{base} + \text{5-fosforibosil-1-pirofosfato} \xrightarrow{\textit{fosforibosiltransferasi}} \text{nucleoside monofosfato} + \text{pirofosfato}$$

I n. monofosfati così formati vengono convertiti nei rispettivi n. trifosfati, diretti precursori degli acidi nu-

adenosina
(9-β-ribofuranosiladenina)

guanosina
(9-β-ribofuranosilguanina)

desossiadenosina
(9-β-2'-desossiribofuranosiladenina)

desossiguanosina
(9-β-2'-desossiribofuranosilguanina)

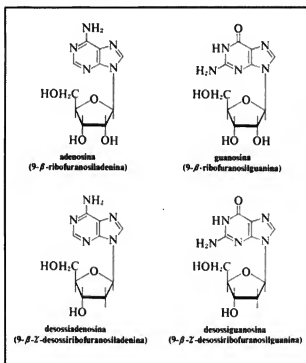



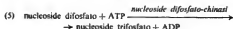
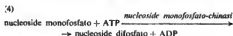
Fig. 3. I principali ribonucleosidi e desossiribonucleosidi purinici.

cleici, per azione di specifiche chinasi:

(4)

$$\text{nucleoside monofosfato} + \text{ATP} \xrightarrow{\textit{nucleoside monofosfato-chinasi}} \text{nucleoside difosfato} + \text{ADP}$$

(5)

$$\text{nucleoside difosfato} + \text{ATP} \xrightarrow{\textit{nucleoside difosfato-chinasi}} \text{nucleoside trifosfato} + \text{ADP}$$

La reazione di fosforilazione dei n. (reazione [1]) è catalizzata da distinte e specifiche chinasi. Esistono, così, un'*adenosina-chinasi*, un'*uridina-chinasi* (che agisce anche sulla citidina) e una *timidina-chinasi*. Anche la fosforolisi dei n. (reazione [2]) è catalizzata da enzimi diversi. Se ne conoscono almeno tre: uno specifico per inosina e guanosina, denominato *purina-nucleoside-fosforilasi*, che catalizza le reazioni:

$$\text{inosina} + \text{fosfato} \rightarrow \text{ipoxantina} + \text{riboso-1-fosfato}$$

$$\text{guanosina} + \text{fosfato} \rightarrow \text{guanina} + \text{riboso-1-fosfato}$$

uno specifico per l'adenosina, (denominato *adenosina-fosforilasi*), che catalizza la reazione:

$$\text{adenosina} + \text{fosfato} \rightarrow \text{adenina} + \text{riboso-1-fosfato}$$

e un terzo, specifico per l'uridina, che catalizza la reazione:

$$\text{uridina} + \text{fosfato} \rightarrow \text{uracile} + \text{riboso-1-fosfato}$$

Analogamente, la reazione tra una base libera e il fosforibosilpirofosfato (PRPP) (reazione [3]) può essere catalizzata da un'*adenina-fosforibosiltransferasi*:

$$\text{adenina} + \text{PRPP} \rightarrow \text{AMP} + \text{PP}_i$$

da una *ipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasi*:

$$\text{ipoxantina} + \text{PRPP} \rightarrow \text{IMP} + \text{PP}_i$$

$$\text{guanina} + \text{PRPP} \rightarrow \text{GMP} + \text{PP}_i$$

e da una *uracil-fosforibosiltransferasi*:

$$\text{uracile} + \text{PRPP} \rightarrow \text{UMP} + \text{PP}_i$$

L'idrolisi del PP_i (pirofosfato inorganico), catalizzata da una *pirofosfatasi inorganica*, fa sì che la sintesi dei n. monofosfati proceda irreversibilmente.

Sono anche note reazioni di interconversione dei n.: così, la citidina può essere deaminata a uridina, per azione di una *citidina-deaminasi*:

$$\text{citidina} \rightarrow \text{uridina} + \text{NH}_3$$

e l'adenosina può essere deaminata a inosina per azione di un'*adenosina-deaminasi*, enzima ampiamente distribuito:

$$\text{adenosina} \rightarrow \text{inosina} + \text{NH}_3$$

Insieme con la 5'-nucleotidasi, che catalizza la formazione di adenosina dall'AMP, l'adenosina-deaminasi sembra svolgere un ruolo di regolatore della concentrazione intracellulare dell'adenosina, un importante composto ad azione «ormonale locale» (i cui effetti sono principalmente localizzati nell'organo in cui è prodotto).

Funzioni

A parte il ruolo di precursori dei n. trifosfati, alcuni n. hanno una funzione fisiologica e anche farmacologica ben precisa. Molto studiata a questo proposito è l'adenosina, per i suoi molteplici effetti sulla muscolatura liscia, sulla lipolisi, sulla muscolatura cardiaca e sull'aggregazione piastrinica. Soprattutto in condizioni di deficienza di ossigeno, aumenta la velocità di produzione di adenosina da parte delle cellule muscolari cardiache. In tali condizioni, l'adenosina provoca un rilasciamento delle arterie coronariche, che, a sua volta, risulta in *vasodilatazione e aumento del flusso coronarico*. Analogamente, l'iperemia che si verifica durante l'esercizio muscolare potrebbe essere secondaria, almeno in parte, a un aumento della produzione di adenosina nella muscolatura scheletrica. L'adenosina ha attività vasodilatatoria anche nel cervello e nel tessuto adiposo, mentre sembra avere effetto vasocostrittorio nel rene. In presenza di adrenalina e di noradrenalina, il tessuto adiposo rilascia adenosina, che inibisce la lipolisi per ca. il 50%. Accanto all'effetto antilipolitico, l'adenosina mima e potenzia l'ossidazione del glicoso che si osserva negli adipociti in presenza di insulina. L'adenosina inibisce l'aggregazione piastrinica, che si osserva *in vitro* per aggiunta di ADP o di trombina, o anche *in vivo*, in seguito a rottura di vasi sanguigni. È probabile che la concentrazione di adenosina diminuisca durante la proliferazione dei linfociti, come suggerito dall'aumento della attività adenosina-deaminasica nelle cellule linfoidi di pazienti affetti da leucemia linfoblastica. Per contro, l'immunodeficienza congenita si accompagna a una diminuzione dei linfociti circolanti e a una quasi totale scomparsa della suddetta attività.

Bibliografia

Lehninger A. L., *Biochimica*, 1972, Zanichelli, Bologna.
White A., Handler P. *et al.*, *Principles of Biochemistry*, 1978, 6 ed., McGraw-Hill, New York.

PIER LUIGI IPATA

NUCLEOSOMA

F. *nucléosome*. - I. *nucleosome*. - T. *Nukleosoma*. - S. *nucleosoma*.

Ricerche compiute negli ultimi anni in laboratori diversi e con tecniche varie hanno permesso un avanzamento sostanziale delle conoscenze sull'organizzazione molecolare della cromatina e sulla struttura del cromosoma eucariotico. Determinante per questi progressi è stata la scoperta (nel 1973-74) di unità elementari ripetitive della cromatina, definite *nucleosomi*.

Le notizie sull'organizzazione del materiale genetico negli eucarioti contenute in altre voci (CELLULA; CROMOSOMA; GENETICA; NUCLEICI ACIDI) saranno quindi ora integrate con i risultati di queste più recenti ricerche.

Va innanzitutto ricordato che il termine *cromatina* fu introdotto nella citologia da W. Flemming alla fine dell'800 per caratterizzare specificamente il materiale nucleare fortemente basofilo presente nell'interfase. Attualmente esso è usato in senso più generale, per indicare il complesso stabile costituito da DNA e proteine presente nelle cellule eucariotiche, indipendentemente dalla fase del ciclo cellulare e perciò dal diverso aspetto che il materiale nucleare ha nel nucleo interfasico o durante la divisione, quando si osserva la comparsa di strutture morfologicamente e numericamente ben definite, i cromosomi.

L'analisi della cromatina estratta da nuclei isolati mostra che essa è costituita da DNA associato a proteine basiche (istoni), acide (proteine non istoniche) ed a vari tipi di RNA.

Gli istoni sono proteine piccole (p. m. fra 11.000 e 21.000), particolarmente ricche degli aminoacidi basici lisina e arginina, e presenti nel complesso in quantità costante (rapporto 1/1) rispetto al DNA, alla cui molecola sono fortemente legate per interazioni elettrostatiche. In tutti gli eucarioti si trovano cinque tipi di istoni (H1,

Digitized by Google

Fig. 1. Il *core* nucleosomico ha la forma di un cilindro appiattito (le dimensioni sono state ottenute da diffrattogrammi X e da osservazioni al microscopio elettronico) diviso in due metà (eminucleosomi); un segmento di DNA lungo 140 coppie di basi (bp) è avvolto ad elica attorno all'ottamero istonico; un segmento di DNA *linker* di lunghezza variabile (da 20 a 80 bp), legato all'istone H1, collega tra loro i n. (*Da Berkaloff e coll., modificata e ridisegnata*).

"core„ del nucleosoma

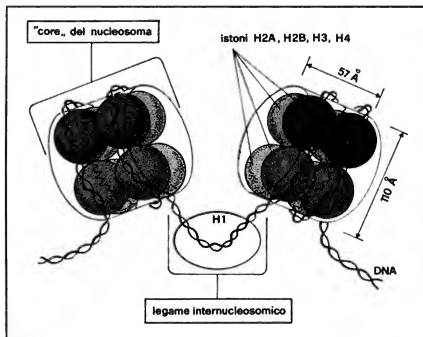
istoni H2A, H2B, H3, H4

57 Å

110 Å

H1

DNA

legame internucleosomico

H2A, H2B, H3, H4): quattro di essi mostrano piccole variazioni della sequenza aminoacidica in specie differenti e sono responsabili del primo livello di organizzazione strutturale della cromatina, rappresentato appunto dai n.; il quinto (H1) ha il p. m. più elevato (21.000), una sequenza di aminoacidi più variabile con specificità di specie e di tessuto, ed interviene ad un livello di organizzazione superiore. Dopo la sintesi citoplasmatica gli istoni subiscono modificazioni (acetilazioni, fosforilazioni, metilazioni) sia nel citoplasma che nel nucleo; queste ultime sono in gran parte reversibili e provocano cambiamenti di affinità per la molecola di DNA da cui dipendono modificazioni strutturali della cromatina nelle varie fasi del ciclo cellulare.

Le proteine non istoniche, generalmente acide e legate meno stabilmente al DNA, sono molto numerose (più di un centinaio) ed appaiono diverse nelle diverse specie e spesso nei vari tessuti. Costituiscono pertanto un gruppo eterogeneo nel quale sono comprese molecole più grandi che contribuiscono a mantenere la struttura dei cromosomi, proteine di tipo contrattile che probabilmente hanno un ruolo nella condensazione e decondensazione della cromatina ed intervengono nella meccanica della mitosi e della meiosi, enzimi, tra i quali DNA-polimerasi e RNA-polimerasi, e proteine cui si attribuisce una funzione regolatrice dell'attività genica.

È noto da tempo che il complesso costituito da una lunghissima molecola di DNA e dalle proteine associate forma strutture filamentose (fibre cromatiniche elementari, nucleofilamenti) che hanno un diametro di 100 Å; oltre a questi filamenti «sottili» il microscopio elettronico mostra (soprattutto alla metafase, ma anche nella cromatina interfasica) fibre più spesse, del diametro di ca. 250-300 Å. Non si conosceva però esattamente, fino alla scoperta dei n., la disposizione delle molecole degli istoni rispetto a quella di DNA (che ha un diametro di 20 Å) e non era chiaro il rapporto tra fibre sottili e fibre spesse.

All'idea di una organizzazione strutturale della cromatina in unità ripetitive si è giunti per la convergenza dei risultati ottenuti seguendo linee di ricerca diverse: biofisiche, con lo studio dei diagrammi di diffrazione dei raggi X che rivelano nel complesso nucleoistonico una periodicità di ca. 100 Å; biochimiche, con l'osservazione che le endonucleasi tagliano questo complesso in frammenti lunghi ca. 200 coppie di basi (bp) e che gli istoni ricchi di arginina — H3 e H4 — formano in soluzione un tetramero (due molecole di ciascuno) globulare piuttosto compatto; morfologiche, con l'osservazione che al microscopio elettronico le fibre di cromatina ottenute da nuclei dispersi in soluzioni a bassa forza ionica mostrano un aspetto moniliforme, con particelle di 100 Å distanziate regolarmente.

Sulla base di queste ricerche fu proposta una organizzazione del complesso nucleoistonico nella quale la struttura ripetitiva è determinata dalla disposizione discontinua delle molecole proteiche lungo la doppia elica del DNA. Nel modello originario, proposto da R. Kornberg nel 1974, l'unità di questa struttura è una particella del diametro di ca. 100 Å nella quale un segmento di DNA lungo 200 bp è avvolto attorno ad un nucleo proteico rappresentato da un ottamero che comprende due molecole per ciascuno dei quattro tipi di istone H2A, H2B, H3 ed H4.

Osservazioni successive hanno confermato e completato questo modello, precisando ulteriormente l'organizzazione delle unità cromatiniche e dimostrandone l'esistenza in tutte le cellule eucariotiche, compresi lieviti e funghi. Il n. (fig. 1) ha la forma di un cilindro appiattito ed è costituito da un nucleo (*core*) nel quale un segmento di DNA lungo 140 bp è avvolto, formando un giro e 3/4, attorno all'ottamero istonico; si è potuto anche dimostrare che ciascun n. è costituito da due *eminucleosomi*, simmetrici perché simmetrica è la disposizione degli istoni nelle due subunità (fig. 2). Il *core* è una struttura invariante, costante in tutti i tipi cellulari; variabile (da 20 a 100 bp) è invece, nelle diverse specie e nei diversi tipi cellulari, la lunghezza del segmento di DNA *linker* che unisce tra loro i diversi nuclei e che appare legato all'istone H1 (non presente nel *core*).

A seconda delle modalità di preparazione l'avvolgi-

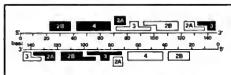



Fig. 2. Disposizione simmetrica delle otto molecole istoniche sui due filamenti di DNA nel *core* nucleosomico; sui filamenti di DNA è indicato (in direzione 5'-3') il numero delle basi azotate. (*Da Mirzabekov, modificata e ridisegnata*).

mento del DNA *linker* varia, ed il complesso nucleoistonico può apparire al microscopio elettronico con conformazioni diverse: se i tratti internucleosomici sono distesi, la cromatina appare costituita da *fibre nucleosomiche* con aspetto «a collana di perle»; se invece il *linker* è avvolto a spirale ed appiattito tra i n. adiacenti l'insieme forma un filamento di diametro uniforme (100 Å), definito *nucleofilamento*, nel quale il grado di compattamento del DNA è 5-7 volte superiore a quello della molecola libera. Si ritiene che transizioni dall'una all'altra conformazione (fig. 3) si producano anche *in vivo*, in rapporto all'attività di trascrizione del genoma.

Un livello successivo di compattamento del DNA, che corrisponde alla fibra cromatinica «spessa» di 250-300 Å, viene raggiunto — probabilmente senza modificazioni nella struttura delle singole unità — mediante un ulteriore avvolgimento elicoidale (con passo di 110 Å) del nucleofilamento a formare un *solenoide*. Ogni giro del solenoide, la cui struttura è stabilizzata da interazioni fra

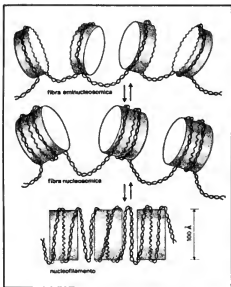



Fig. 3. Transizioni nella conformazione della fibra di cromatina; per la spiegazione v. testo. (*Da Berkaloff e coll., modificata e ridisegnata*).

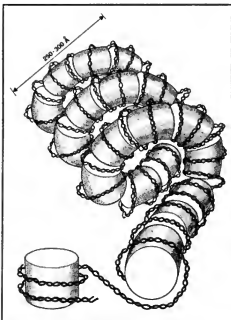



Fig. 4. Solenoide di cromatina; il nucleofilamento è avvolto ad elica, con passo di 110 Å; ogni giro contiene 6-8 n. (*Da Bradbury, modificata e ridisegnata*).

le molecole dell'istone H1 che occupano la cavità centrale, contiene 6-8 n. (fig. 4); il livello di compattamento del DNA è perciò, a questo punto, dell'ordine di ca. 40.

Ulteriori superavvolgimenti della fibra di cromatina sono necessari per raggiungere il grado di condensazione (5000-10.000) che il DNA ha nei cromosomi metafasici; a questo livello probabilmente intervengono proteine non istoniche, costituendo un'impalcatura centrale che mantiene la forma del cromosoma anche dopo la completa eliminazione degli istoni.

Quanto è stato esposto indica che l'organizzazione nucleosomica della cromatina ha un ruolo fondamentalmente strutturale; è quindi opportuno ricordare che le ricerche più recenti attribuiscono alla struttura nucleosomica anche una funzione regolatrice della trascrizione, ed hanno portato all'ipotesi che l'architettura nucleosomica dei cromosomi sia diversa nelle zone trascritte ed in quelle inattive.

Bibliografia

Berkaloff A., Bourguet J. *et al.*, *Biologie et Physiologie cellulaires*, vol. 4, 1981, Hermann, Paris.
Bostock C. J., Summer A. T., *The Eukaryotic Chromosome*, 1978, North-Holland, Amsterdam.
Bradbury E. M., *La Recherche*, 1978, **9/91**, 644.
Bradbury E. M., Javaherian K. eds., *Organization of the Eukaryotic Genome*, 1977, Academic Press, New York.
Callan H. G., Klug A. eds., *Structure of Eukaryotic Chromosome and Chromatin*, in *Philos. Trans. R. Soc. London*, 1978, **B 283**, 233.
Chambon P., *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1977, **42**, 1209.

Digitized by Google

Felsenfeld G., *Nature*, 1978, **271**, 115.
Kornberg R. D., *Ann. Rev. Biochem.*, 1977, **46**, 931.
Kornberg R. D., Klug A., *Le Scienze*, 1981, **26**/**152**, 34.
Mirzabekov A. D., *Trends Biochem. Sci.*, 1981, **6**, 240.
Paulson J. R., Laemmli U. K., *Cell*, 1977, **12**, 817.

SALVATORE RUSSO-CAIA

NUCLEOTIDI

F. *nucléotides*. - I. *nucleotides*. - T. *Nukleotiden*. - S. *nucleótidos*.

SOMMARIO

Composizione e struttura chimica

I nucleotidi sono esteri fosforici dei nucleosidi. La loro struttura può quindi essere considerata come una successione base-pentoso-fosfato. Nei *ribonucleotidi* il pentoso è il riboso; nei *desossiribonucleotidi* il pentoso è il 2-desossiriboso. Nei ribonucleotidi il fosfato può legarsi all'ossidrile in posizione 2'-, 3'-, o 5'-, come si rileva dai mononucleotidi dell'adenosina:

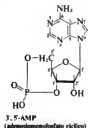
3'-AMP (3'-adenosinmonofosfato)

5'-AMP (5'-adenosinmonofosfato)

2'-AMP (2'-adenosinmonofosfato)

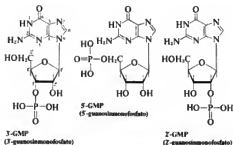
Nei desossiribonucleotidi il fosfato può legarsi solo all'ossidrile in posizione 3'- e 5'-, essendo la posizione 2'- occupata da un atomo di idrogeno.

Nei n. ciclici il fosfato è contemporaneamente legato agli ossidrili in 3'- e in 5'-, come nell'AMP ciclico:

3',5'-AMP (adenosinmonofosfato ciclico)

I principali ribonucleotidi purinici sono i derivati dell'adenosina, già addotti, e quelli della guanosina:

3'-GMP (3'-guanosinmonofosfato)

5'-GMP (5'-guanosinmonofosfato)

2'-GMP (2'-guanosinmonofosfato)

I principali ribonucleotidi pirimidinici sono i seguenti:

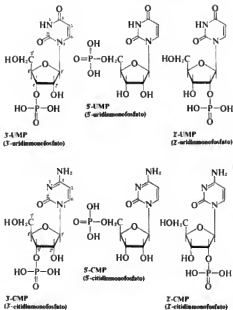
3'-UMP (3'-uridinmonofosfato)

5'-UMP (5'-uridinmonofosfato)

2'-UMP (2'-uridinmonofosfato)

3'-CMP (3'-citidinmonofosfato)

5'-CMP (5'-citidinmonofosfato)

2'-CMP (2'-citidinmonofosfato)

Oltre ai nucleosidi monofosfati esistono nella cellula anche i nucleosidi di- e trifosfati, cioè gli esteri dei nucleosidi con ac. pirofosforico e ac. trifosforico. La loro struttura generale è la seguente:

nucleoside monofosfato

nucleoside difosfato

nucleoside trifosfato

Digitized by Google

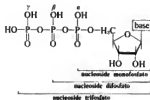
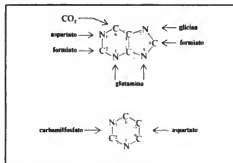



Fig. 1. Origine degli atomi degli anelli purinico (*in alto*) e pirimidinico (*in basso*).

Metabolismo

Salvo poche eccezioni, come il S.N.C. e i globuli rossi, per i quali l'apporto di purine e pirimidine preformate è essenziale, tutti gli altri organi di mammifero sembrano essere in grado di sintetizzare gli anelli dell'adenina, guanina, citosina e uracile a partire da precursori semplici. L'origine degli atomi dell'anello purinico e pirimidinico è mostrata nella fig. 1.

La biosintesi dei n. è un processo vitale, essendo essi precursori del DNA e dell'RNA. La via di biosintesi è sotto stretto controllo allosterico da parte di numerosi fattori, perché i quattro principali ribonucleotidi devono essere presenti nella cellula in giusti e precisi rapporti molari, caratteristici di ciascuna specie. È inoltre probabile che la corretta composizione intracellulare dei n. venga mantenuta, in ogni tipo di cellula, dall'interazione tra sintesi *ex novo* e sintesi di recupero. Quest'ultima utilizza basi e nucleosidi preformati e consiste quindi, semplicemente, in processi di fosforibosilazione e di fosforilazione.

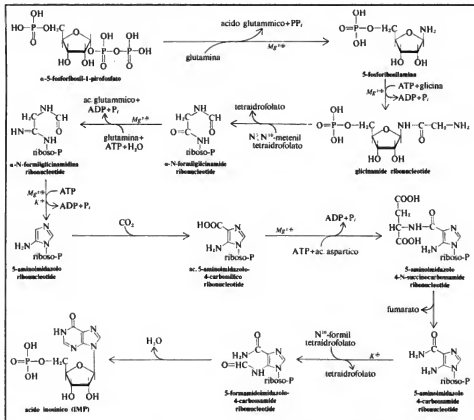



Fig. 2. Tappe della biosintesi purinica.

Digitized by Google

Biosintesi dei nucleotidi purinici

La somministrazione di precursori marcati, e la successiva analisi dell'anello purinico isolato, ha rivelato (fig. 1) che gli atomi di azoto N3 ed N9 derivano dal gruppo amidico della glutamina, l'atomo di azoto N1 deriva dall'ac. aspartico e l'atomo di azoto N7 dalla glicina. Gli atomi di carbonio C4 e C5 derivano dalla glicina, mentre gli atomi di carbonio C2 e C8 derivano dal formiato e l'atomo di carbonio C6 direttamente dalla CO_2. La successiva sperimentazione ha condotto alla delucidazione dell'intera via di biosintesi purinica, illustrata in fig. 2.

La delucidazione della via di biosintesi, abbastanza complessa, ha richiesto numerosi anni di studio, e verrà qui illustrata per i suoi punti più salienti, che interessano la scienza medica.

1) Il prodotto ultimo di reazione è l'ac. inosinico, che possiede l'anello purinico dell'ipoxantina. L'AMP e il GMP si formano, tramite successive reazioni, dall'IMP.

2) La biosintesi purinica non comporta la formazione dell'anello, seguita dall'attacco del riboso e del fosfato, come ci si aspetterebbe. La prima reazione, infatti, consiste nella formazione di un composto che reca già il riboso-5-fosfato legato a un gruppo aminico, la 5-fosforibosil-1-amina. Intorno a tale gruppo aminico, mano a mano, si costruisce l'anello. Il prodotto ultimo, l'ac. inosinico, recherà quindi il riboso-5-fosfato iniziale.

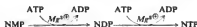
3) Due passaggi della via metabolica richiedono l'intervento di derivati dell'ac. folico.

4) Tre passaggi sono inibiti da specifici agenti antibatterici. La prima e la seconda reazione, infatti, sono bloccate dall'antibiotico azaserina, un analogo della glutamina, mentre la nona reazione è bloccata dalla sulfonamide, che agisce prevenendo la formazione dell'ac. folico. La sulfonamide e i suoi derivati sono analoghi strutturali dell'ac. *p*-aminobenzoico, un precursore dell'ac. folico stesso.

La fig. 3 mostra le due vie di formazione dell'AMP e del GMP, a partire dall'IMP, il precursore comune.

Tutti i n. purinici inibiscono la formazione della 5-fosforibosil-1-amina, la prima reazione della via metabolica. D'altro canto, l'AMP inibisce la formazione dell'adenilsuccinato, mentre il GMP inibisce la formazione dell'ac. xantilico (XMP nella fig. 3).

I nucleosidi difosfati (NDP) e trifosfati (NTP) purinici si formano dai rispettivi nucleosidi monofosfati (NMP) attraverso successive reazioni chinasiche (v. NUCLEOSIDI):

$$\text{NMP} \xrightarrow[\text{Mg}^{2+}]{\text{ATP} \quad \text{ADP}} \text{NDP} \xrightarrow[\text{Mg}^{2+}]{\text{ATP} \quad \text{ADP}} \text{NTP}$$

Biosintesi dei nucleotidi pirimidinici

Anche la biosintesi pirimidinica non comporta la formazione di basi e nucleosidi intermedi. La via di biosintesi è più semplice, e differisce da quella della biosintesi purinica perché il riboso-5-fosfato viene legato dopo la chiusura dell'anello pirimidinico. La biosintesi pirimidinica conduce alla formazione di UMP (fig. 4). L'altro n. pirimidinico viene biosintetizzato come CTP, a partire dall'UTP (fig. 5). UTP è formato da UMP attraverso 2 successive reazioni chinasiche come sopra indicato per la formazione dei nucleosidi trifosfati purinici a partire dai nucleosidi monofosfati.

Il principale meccanismo di regolazione della biosintesi pirimidinica si realizza tramite il CTP, che inibisce la reazione di formazione dell'N-carbamilaspartato.

Biosintesi dei desossinucleotidi

I precursori diretti sono i ribonucleosidi difosfati. Il processo richiede l'intervento di una proteina a basso peso

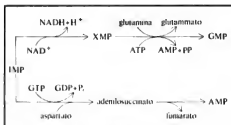
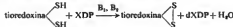



Fig. 3. Biosintesi del GMP e dell'AMP.

molecolare, la tioredoxina, in grado di cedere due idrogeni, con formazione di H_2O e del desossinucleoside difosfato corrispondente. La reazione è catalizzata da due proteine denominate enzima B_1 ed enzima B_2:

$$\text{tioredoxina}\begin{cases}\text{SH}\\ \text{SH}\end{cases} + \text{XDP} \xrightarrow{B_1,\,B_2} \text{tioredoxina}\begin{cases}\text{S}\\ |\\ \text{S}\end{cases} + \text{dXDP} + H_2O$$

La tioredoxina ossidata viene riconvertita in tioredoxina

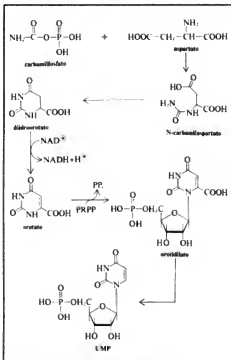



Fig. 4. Reazioni della biosintesi pirimidinica.

Digitized by Google

$$UTP + NH_3 + ATP \xrightarrow{Mg^{2+}} CTP + ADP + P_i$$

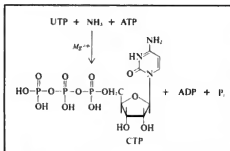
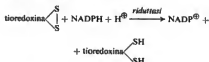



Fig. 5. Sintesi del CTP.

ridotta con l'intervento dell'NADPH + H⁺ dell'enzima tioredoxinariduttasi:

$$\text{tioredoxina}\langle_{S}^{S}| + NADPH + H^{\oplus} \xrightarrow{\text{riduttasi}} NADP^{\oplus} + \text{tioredoxina}\langle_{SH}^{SH}$$

Poiché il DNA contiene timina al posto dell'uracile, presente nell'RNA, la cellula deve possedere una via di biosintesi del nucleotide della timina: l'ac. timidilico (dTMP). L'enzima che catalizza tale sintesi è la timidilatosintetasi. La reazione consiste nell'attacco di un metile

d-riboso-5-P dUMP + N; N¹⁰-metilenetetraidrofolato → d-riboso-5-P dTMP + diidrofolato

Fig. 6. Sintesi dell'ac. timidilico (dTMP).

adenosina —1)→ inosina —2) (P_i → R-1-P)→ ipoxantina —3)→ xantina ←4)— guanina ←2) (P_i → R-1-P)— guanosina; xantina —3)→ acido urico

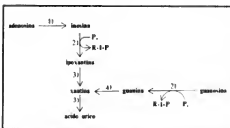



Fig. 7. Catabolismo della adenosina e della guanosina nell'uomo. 1) Adenosindeaminasi; 2) inosin-guanosinfosforilasi; 3) xantinossidasi; 4) guanasi.

in posizione 5 del substrato: il dUMP. Il donatore del CH_3 è un derivato dell'ac. folico (fig. 6).

Demolizione dei nucleotidi

Negli animali superiori, i mononucleotidi che risultano dalla degradazione degli acidi nucleici vanno incontro a reazioni idrolitiche, catalizzate dalle nucleotidasi, a dare nucleosidi. Questi ultimi, a loro volta, attraverso reazioni fosforolitiche o idrolitiche, generano basi libere. La degradazione dell'adenosina e della guanosina fino ad ac. urico, una via degradativa importante nell'uomo, in relazione a una malattia metabolica, la gotta, è illustrata in fig. 7.

Funzioni dei nucleotidi

La biosintesi dei vari tipi di RNA (ac. ribonucleico [v. NUCLEICI ACIDI]) richiede la presenza contemporanea di tutti e quattro i nucleosidi trifosfati, ATP, UTP, CTP e GTP come substrati, ed è catalizzata dalla RNA-polimerasi. La reazione, in realtà assai complessa, può essere così schematizzata:

$$n\,XTP \xrightarrow{RNA\text{-}polimerasi} (XMP)_n + nPP_i$$

dove XTP sta per un qualunque nucleoside trifosfato.

Analogamente, la biosintesi del DNA (ac. desossiribonucleico [v. NUCLEICI ACIDI]) richiede la presenza contemporanea di tutti e quattro i desossinucleosidi trifosfati. D'altro canto, i n. che si trovano liberi nella cellula entrano a far parte di numerosissime reazioni del metabolismo degli zuccheri (v. GLICIDI), degli aminoacidi (v.), delle proteine (v.) e dei lipidi (v.). Sarebbe qui impossibile elencarle tutte. Verranno quindi brevemente commentati i principali processi biochimici nei quali sono implicati i n. adenilici, citidilici, guanilici e uridilici.

Nucleotidi adenilici

Di gran lunga il più importante è l'ATP, che entra in almeno tre tipi di reazioni di trasferimento di gruppo a un substrato X, che può essere di natura glicidica, lipidica, aminoacidica, proteica o polinucleotidica.

1) $ATP + X \rightarrow X \sim P + ADP$ (trasferimento di fosfato)

2) $ATP + X \rightarrow X \sim AMP + PP_i$ (trasferimento di adenilato)

3) $ATP + X \rightarrow X \sim PP + AMP$ (trasferimento di pirofosfato)

A sua volta, l'ADP intramitocondriale è essenziale per il processo della fosforilazione ossidativa.

Nucleotidi uridilici

I n. uridilici entrano principalmente nel metabolismo del glicogeno. Infatti il precursore diretto di questo polisaccaride è una molecola costituita da glicoso legato all'UDP, l'uridindifosfoglicoso (UDPG) (v. GLICOGENO).

Nucleotidi citidilici

La biosintesi dei fosfolipidi (v.), componenti essenziali delle membrane biologiche (v.) implica l'intervento dei n. citidilici. La biosintesi dei fosfolipidi implica, infatti, l'intervento di composti in cui il CDP è legato alla colina, alla etanolamina, all'inositolo, alla serina o a un diglicerido.

Nucleotidi guanilici

Il GDP svolge un ruolo fondamentale nel ciclo di Krebs (v. CICLI METABOLICI; GLICIDI), come substrato della rea-

Digitized by Google

zione di formazione dell'ac. succinico. Un altro processo di vitale importanza, in cui sono implicati i n. guanilici, è la biosintesi proteica (v. PROTEINE). Il processo di allungamento del polipeptide nascente e il processo di rilascio della proteina dal ribosoma richiedono, infatti, energia che viene fornita dall'idrolisi del GTP.

Per quanto riguarda la funzione dei n. come coenzimi, si rimanda alla voce omonima (v. anche ADENOSINTRIFOSFORICO ACIDO).

Bibliografia

Lehninger A. L., *Biochimica*, 1976, Zanichelli, Bologna.
White A., Handler P. *et al.*, *Principles of Biochemistry*, 1978, 6 ed., McGraw-Hill, New York.

PIER LUIGI IPATA

Nucleotidi ciclici

Negli organismi pluricellulari l'esigenza della comunicazione fra le varie cellule ha progressivamente sviluppato nella scala filetica due apparati, l'apparato endocrino e l'apparato nervoso, mediante i quali l'organismo funziona come un sistema unitario. Il messaggio che con modalità diverse collega e coordina le varie cellule è di natura chimica: un ormone per quanto riguarda l'apparato endocrino, un neurotrasmettitore per l'apparato nervoso.

Mentre gli ormoni (v.) sono noti già dal secolo scorso e i neurotrasmettitori (v. MEDIATORI CHIMICI) da qualche decennio, poco si conosce dei meccanismi mediante i quali le cellule ricevono e utilizzano tali « messaggi chimici ». In questi ultimi anni è stata scoperta una classe di molecole deputate a decodificare questi messaggi, cioè a trasformarli in segnali utili per la cellula. Per questa loro funzione tali sostanze sono state chiamate « secondi messaggeri ». Chimicamente sono n. ciclici, di cui i più noti sono due: l'adenosina-3′,5′-monofosfato ciclico (v. ADENILICO CICLICO ACIDO) (cAMP) e la guanosina-3′,5′-monofosfato ciclico (cGMP).

Sono esteri fosforici dei nucleosidi (derivati da una base legata al riboso) in cui il fosfato è legato contemporaneamente agli ossidrili del riboso in posizione 3′ e 5′. Derivano dai corrispettivi n. trifosfati (ATP e GTP), mediante una endociclizzazione con liberazione di pirofosfato, catalizzata, rispettivamente, dall'adenilciclasi e dalla guanilciclasi.

I n. ciclici sono stati studiati dapprima come cofattori di enzimi che catalizzano la fosforilazione di vari substrati proteici, e solo successivamente è stato scoperto il loro ruolo di mediazione intracellulare dell'azione degli ormoni e dei neurotrasmettitori. Perché una molecola possa funzionare come messaggio per una cellula è necessario che venga da questa recepita e che ne venga utilizzata l'informazione. La presenza dei recettori specifici per gli ormoni e i neurotrasmettitori è stata dimostrata con la tecnica del *Radio Receptor Binding*. Con questa e altre tecniche è stato dimostrato che i recettori sono molecole proteiche, site nella membrana plasmatica, e che modificano la configurazione sterica in seguito al legame con l'ormone o il neurotrasmettitore. Successivamente si è scoperto che il legame con tali sostanze determina un aumento dell'attività enzimatica dell'adenilciclasi, enzima di membrana verosimilmente associato al recettore, con formazione di cAMP. Il fatto che questi agisca come cofattore di enzimi fosforilativi è stato quindi interpretato quale risposta intracellulare a uno stimolo ormonale o neurotrasmettitoriale.

Questo è, a grandi linee, il meccanismo mediante il quale il cAMP traduce il messaggio chimico esogeno in

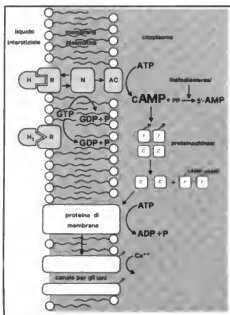



Fig. 8. Meccanismo che regola la sintesi e il metabolismo dei n. ciclici. Per la spiegazione, v. testo.

un segnale utile per la cellula. È necessaria, però, una analisi più dettagliata delle conoscenze attuali, per quanto ancora frammentarie, riguardanti questo importante processo.

La concezione attuale del recettore prevede che questo sia costituito da 3 diverse parti, con funzione diversa:

a) un sito di riconoscimento (*recognition site* o, più modernamente, *discriminator* [R; discriminatore]), che è una proteina con una specificità sterica per una determinata molecola (ormone o neurotrasmettitore: H; cotrasmettitore: H_1);

b) un *coupler* (N; accoppiatore), che riceve il messaggio dal recettore, modificato dal legame con la sostanza esogena, e lo trasmette al meccanismo esecutivo della cellula;

c) un *transducer* (transduttore), detto anche *amplifier* (AC; amplificatore), che è appunto il meccanismo esecutivo che trasforma il segnale esterno in una modificazione di uno o più sistemi intracellulari (fig. 8).

Mentre il *discriminator* è facilmente studiabile con le tecniche di *Radio Receptor Binding*, i successivi meccanismi, nei quali i n. ciclici hanno un ruolo fondamentale, sono studiabili solo con tecniche indirette.

È stato dapprima dimostrato che certi neurotrasmettitori e ormoni, come pure le sostanze che ne mimano l'azione, attivano l'enzima adenilciclasi, con aumento dei livelli di cAMP. La somministrazione di antagonisti funzionali, che si legano ai recettori bloccando competitivamente il legame dell'agonista, impedisce anche l'attivazione dell'adenilciclasi. Questi fatti lasciano presumere che buona parte, se non tutti, degli effetti intracellulari

Digitized by Google

dei neurotrasmettitori e degli ormoni sia mediata da un aumento di cAMP.

Gli ormoni che agiscono con tale modalità sono in genere di natura peptidica, e se ne conosce ormai una lunga lista: i *releasing factors* ipotalamici, l'ACTH, le gonadotropine ipofisarie e corioniche, il tireotropo, il melanotropo, la beta-lipotropina ipofisaria, la vasopressina, la calcitonina, il paratormone, il glucagone, alcune prostaglandine e forse molti altri.

Tra i neurotrasmettitori, le catecolamine hanno dimostrato un'azione di questo tipo. Sono state dimostrate adenilciclasi associate ai recettori dopaminergici, adrenergici, serotoninergici e istaminergici. Gli antagonisti funzionali di tali recettori, rispettivamente i neurolettici, il propranololo, l'LSD, la metiamide, bloccano l'attivazione dell'adenilciclasi indotta dai neurotrasmettitori con un meccanismo competitivo.

È stato d'altra parte dimostrato che la stimolazione da parte dell'acetilcolina dei recettori muscarinici determina un aumento della concentrazione di cGMP per attivazione della guanilciclasi. Tale enzima è attivato anche dalla stimolazione dei recettori istaminergici H_1, degli α-recettori e dei recettori glutammatergici. Gli antagonisti funzionali di questi recettori bloccano anche l'attivazione della guanilciclasi con un meccanismo competitivo.

Un semplice preparato anatomico col quale si è determinato il ruolo dei n. ciclici nel mediare l'azione postsinaptica dei neurotrasmettitori è il ganglio cervicale superiore dei vertebrati. Questa struttura nervosa riceve esclusivamente fibre pregangliari colinergiche, che terminano su due tipi di cellule: principali, che danno origine alle fibre efferenti, e piccoli interneuroni, contenenti dopamina. L'acetilcolina liberata dalle fibre pregangliari si lega a due tipi di recettori dei neuroni postgangliari: nicotinici e muscarinici, generando rispettivamente un *fast* (' rapido ') e *slow* (' lento ') EPSP (*Excitatory Post-Synaptic Potential*; potenziale postsinaptico eccitatorio). Determina anche un'eccitazione dei piccoli interneuroni mediante recettori muscarinici. Questi interneuroni liberano dopamina a livello di recettori dopaminergici dei neuroni postgangliari, generando uno *slow* IPSP (*Inhibitory Post-Synaptic Potential*; potenziale postsinaptico inibitorio).

Dopo un minuto di stimolazione delle fibre pregangliari è stato dimostrato un aumento di 4-5 volte della concentrazione di cAMP nel ganglio cervicale superiore, bloccato dalla somministrazione di atropina, ma non di esametonio. La somministrazione di dopamina determina un analogo aumento di cAMP, bloccato dai farmaci neurolettici. Questi dati indicano che il cAMP si forma in risposta alla stimolazione dopaminergica dei neuroni postgangliari. Studi citochimici hanno successivamente localizzato un'adenilciclasi nella membrana dei neuroni gangliari postsinaptici.

È stato quindi ipotizzato che vi sia un rapporto causale fra l'aumento di cAMP indotto da dopamina e l'iperpolarizzazione che questa produce nei neuroni gangliari postsinaptici. È verosimile che il cAMP sia il mediatore di questa iperpolarizzazione.

In maniera analoga l'acetilcolina determina un aumento di cGMP stimolando una guanilciclasi legata ai recettori muscarinici, e la lenta depolarizzazione postsinaptica appare quindi verosimilmente mediata dal cGMP.

Restano da chiarire due punti: come il legame del mediatore al recettore determini un'attivazione dell'adenilciclasi o della guanilciclasi, vale a dire il meccanismo *coupler*, e come i n. ciclici influiscano sulle variazioni di potenziale di membrana o su tutte le altre risposte intracellulari.

Per quanto riguarda il meccanismo del *coupler* è stato osservato che il legame dell'ormone o del neurotrasmettitore al recettore determina l'attivazione di una proteina che lega il GTP, liberando il GDP che tale proteina aveva legato allo stato basale.

Questa *guanine nucleotide regulatory protein*, o proteina N, una volta legato il GTP, attiverebbe, da un lato l'adenilciclasi, con formazione di n. ciclici, dall'altro diminuirebbe l'affinità del recettore, rendendo stabile il legame con la sostanza già legata. Questo meccanismo è importante perché può spiegare l'azione di antagonisti recettoriali, che si legano al recettore senza attivare questa proteina N.

È interessante, inoltre, rilevare che, a livello del *coupler*, si può spiegare l'interazione di più trasmettitori, liberati, come ha dimostrato recentemente Costa, dallo stesso neurone. Un *co-transmitter* (' cotrasmettitore ') si può legare a un *recognition site* diverso da quello del trasmettitore e modificare l'azione di questo agendo sullo stesso meccanismo *coupler*. Con molta probabilità alcune sostanze polipeptidiche, quali le enkefaline (v. MORFINOMIMETICI PEPTIDI) possono agire da cotrasmettitori modulando l'azione del trasmettitore principale. Una volta formatisi per stimolazione delle rispettive ciclasi, i n. ciclici agiscono quali *amplifiers*: amplificano e modulano la risposta recettoriale come dei nuovi messaggi intracellulari. Si è visto che ciò avviene mediante la stimolazione di proteinchinasi, enzimi fosforilativi diffusi in tutti i tipi di cellule degli organismi superiori e inferiori.

Ca. quindici anni or sono, Krebs scoprì che il cAMP regola la glicogenolisi (v. GLICIDI) attivando delle specifiche proteinchinasi. Questi enzimi, in tale reazione, legano un radicale fosforico fornito dall'ATP a dei residui di serina e treonina di un substrato proteico. Nel caso della glicogenolisi il substrato proteico è una fosforilasichinasi che, a sua volta, fosforila la glicogenofosforilasi, determinandone un passaggio dalla configurazione allosterica *b*, inattiva, alla forma *a*, attiva, capace di scindere i legami α-1,4-glicosidici. Contemporaneamente all'attivazione della glicogenofosforilasi, il cAMP, sempre mediante una proteinchinasi, determina un'inibizione della glicogenosintetasi. Questa viene trasformata dalla forma I, attiva indipendentemente dalla presenza di glicoso-6-P, alla forma D, che necessita di tale sostanza quale cofattore.

Si è visto in seguito che la stessa proteinchinasi attiva la glicogenofosforilasi e inibisce la glicogenosintetasi. La specificità di risposta cellulare al cAMP dipende dunque dai substrati proteici disponibili per le proteinachinasi, che sono diffuse ubiquitariamente in tutti i tessuti e in tutte le specie, e presentano simili caratteristiche di attivazione da parte del cAMP. Le proteinachinasi hanno una struttura tetramerica, con due subunità regolatrici (o inibitorie; fig. 8; *r*) e due subunità catalitiche (fig. 8; c). In assenza di cAMP le subunità regolatrici sono in combinazione con quelle catalitiche e le mantengono in uno stato inattivo. In tale stato inattivo le subunità catalitiche danno origine alla cosiddetta « autofosforilazione »: catalizzano, cioè, la fosforilazione delle subunità regolatrici con una reazione intramolecolare. Quando, in risposta a uno stimolo ormonale o neurotrasmettitoriale, si innalzano i livelli di cAMP, questo si lega alle subunità regolatrici e ne causa il distacco dalle subunità catalitiche, che possono esplicare la loro azione enzimatica.

Recentemente si è visto che anche il cGMP determina, con analogo meccanismo, l'attivazione di proteinachinasi. Sono però meno noti i substrati sui quali queste agiscono. Sono stati comunque separati da omogenati di vari tessuti due tipi di proteinschinasi, uno cAMP stimolabile, e uno

Digitized by Google

cGMP stimolabile. Oltre ad attivare enzimi in risposta a stimoli ormonali, le proteinachinasi n. ciclici-dipendenti mediano l'azione di molti neurotrasmettitori, sia a livello presinaptico che a livello postsinaptico. A livello presinaptico si è visto che il cAMP aumenta l'attività della tirosinidrossilasi, con aumento della sintesi di catecolamine, tramite un'attivazione della proteinachinasi, in presenza di ATP e ioni magnesio. A livello postsinaptico, la fosforilazione indotta dalle proteinachinasi influenza il trasporto microtubulare, la sintesi di neurotrasmettitore, la permeabilità di membrana e gli enzimi della pompa elettrogenetica. Queste azioni si traducono in effetti immediati, quali la generazione di potenziali postsinaptici, e in effetti tardivi o perenni, quali le modificazioni di sintesi e di trasporto di neurotrasmettitore, e la memorizzazione di nuove informazioni, sotto forma di mRNA.

A questo punto, restano da chiarire due aspetti della funzione dei n. ciclici.

Il primo è il sistema che pone termine alla risposta indotta dallo stimolo ormonale o neurotrasmettitoriale. Tale autolimitazione avviene a vari livelli:

a) a livello del sistema di riconoscimento, dove il recettore legato all'ormone o al neurotrasmettitore non è disponibile per un nuovo stimolo;

b) a livello del meccanismo *coupler*, ove il GTP è un fattore limitante la stimolazione dell'adenilciclasi;

c) a livello dei n. ciclici, che sono prontamente degradati dal sistema delle fosfodiesterasi; questi enzimi sono stati estesamente studiati, e ne sono state separate cromatograficamente 3 frazioni, a diverso p. m. e a diversa distribuzione subcellulare, che catalizzano l'idrolisi del legame 3'-O-fosfato, trasformando il cAMP e il cGMP in 5'-AMP e 5'-GMP, rispettivamente; le fosfodiesterasi vengono attivate da un aumento delle concentrazioni dei n. ciclici e da farmaci o da sostanze endogene che antagonizzano i corrispettivi ormoni o neurotrasmettitori; al contrario, sostanze che inibiscono le fosfodiesterasi, come le xantine, inducono un aumento dei livelli di cAMP e di cGMP, come per stimolazione delle ciclasi;

d) un ulteriore livello di regolazione e autolimitazione è la scissione dei radicali fosforici legati dalle proteinachinasi, a opera di specifiche fosfoproteine-fosfatasi.

Un ultimo punto da chiarire, che emerge da questa esposizione del ruolo dei n. ciclici, è la possibilità di multiple regolazioni e interazioni di vari sistemi. L'adenilciclasi può essere stimolata, oltre che dalla proteina regolatoria associata al recettore, dalla liberazione di ioni calcio da parte di un'altra proteina, la calmodulina, e dalla presenza di ioni magnesio. Infine, gli effetti che le proteinachinasi producono mediante la fosforilazione possono essere dovuti anche alle azioni di altri enzimi non fosforilanti, o a modificazioni di permeabilità di membrana per la liberazione degli ioni calcio.

Emerge quindi chiaramente come le conoscenze attuali sul ruolo dei n. ciclici siano solo un piccolo spiraglio che può far luce sul meccanismo della comunicazione fra le varie cellule. Capire questo meccanismo vorrà dire conoscere il funzionamento della cellula, con infinite implicazioni teoriche e terapeutiche, queste ultime, per il momento, ancora da verificare.

Bibliografia

Baxter J. D., Funder J. W., *N. Engl. J. Med.*, 1979, **301**, 1149.
Greengard P., Robison G. A. eds., *Advances in Cyclic Nucleotide Research*, voll. 9, 1981; 10, 1981; 11, 1979, Raven, New York.
Posternak T., *Annu. Rev. Pharmacol.*, 1974, **14**, 23.

CARLO FERRARESE E MARCO TRABUCCHI

NUTRIZIONE

F. *nutrition.* - I. *nutrition.* - T. *Ernährung.* - S. *nutrición.*

SOMMARIO

Cenni di fisiologia generale e definizione

La *nutrizione* è uno dei processi fondamentali ed esclusivi degli organismi viventi, che si svolge con modalità e meccanismi diversi negli *autotrofi* (tutte le piante superiori, le alghe verdi, vari batteri fotosintetici e chemiosintetici) e negli *eterotrofi* (animali, funghi, batteri, etc.). I primi dipendono assai meno dall'ambiente rispetto ai secondi, in quanto possono, mediante la *fotosintesi clorofilliana* (v.) o mediante processi chemiosintetici, utilizzare energia, composti inorganici ed elementi per sintetizzare quei composti più o meno complessi del carbonio e dell'azoto nei quali è accumulata l'energia chimica indispensabile allo svolgimento del processo nutritivo degli stessi organismi che li producono e di quelli degli eterotrofi che di essi si alimentano (V.: ALIMENTAZIONE; BIOENERGETICA; DIETETICA; METABOLISMO; OSSIDAZIONI BIOLOGICHE).

Lo studio del processo nutritivo può essere schematicamente ripartito in 4 fasi interdipendenti e integrate:

a) l'*alimentazione*, cioè lo studio della produzione, della distribuzione e conservazione, dell'assunzione e del valore nutritivo degli alimenti;

b) la *digestione*, comprendente l'insieme dei fenomeni meccanici e chimici — essenzialmente enzimatici — che provocano la scissione degli alimenti nei loro costituenti e separano la parte utilizzabile dalle scorie;

c) l'*assorbimento*, cioè il passaggio dei costituenti stessi, resi idonei ad attraversare la membrana cellulare e, nella maggior parte degli animali, la parete del canale digerente, e ad entrare, per via sanguigna e linfatica, nell'ambiente interno dell'organismo;

d) il *metabolismo*, per il quale le sostanze assunte a livello cellulare sono oggetto di attività sintetiche e sono assimilate, quali costituenti strutturali, di regolazione e di riserva, nel protoplasma, o intervengono direttamente nel ricambio materiale ed energetico, oppure subiscono processi di demolizione che ne degradano il livello energetico e la complessità molecolare, fornendo alla cellula l'energia necessaria allo svolgimento delle altre funzioni della vita.

Le fasi surriferite sono comuni a tutti i viventi, dall'unicellulare all'uomo, anche se alcune appaiono più manifestamente riconoscibili in quelli dotati di organi e apparati specializzati per l'attuazione della digestione e dell'assorbimento (v. DIGERENTE APPARATO; v. anche: INTESTINO TENUE E CRASSO). Il metabolismo, pur fondandosi sempre sul meccanismo-chiave dell'assimilazione e disassimilazione e sul principio generale dell'ottimizzazione, si differenzia, nella scala biologica, per la natura dei substrati, degli enzimi e delle tappe intermedie, per la necessità o meno dell'O_2 molecolare, per il tipo di energia legata o liberata, per la possibilità di imponenti variazioni quantitative e qualitative in rapporto a fenomeni ciclici della specie e dell'ambiente, per l'adattabilità ai fenomeni evolutivi e involutivi dell'individuo e della specie.

A questi concetti si ispira, in buona parte, anche la definizione di n. proposta dall'OMS: «processo (fisiologico) per il quale gli organismi viventi assumono e trasformano le sostanze estranee, solide e liquide, necessarie al man-

Digitized by Google

tenimento della vita, all'accrescimento, al normale funzionamento degli organi e alla produzione di energia».

Così intesa, la n. appare il fondamento dell'omeostasi termica, chimica, e strutturale dei viventi. Essa ha aspetti che toccano, si può dire, tutte le scienze della natura e dell'uomo e può determinare imponenti conseguenze biologiche, che vanno dall'estinzione di alcune specie all'affermarsi ed estendersi di altre, dai fenomeni di insediamento a quelli migratori, dall'autodistruzione periodica di popolazioni animali agli aspetti più complessi dell'organizzazione sociale.

Nella trattazione seguente sarà considerata essenzialmente la n. dell'uomo, a livello individuale e di popolazione.

RED.

Nutrizione dell'uomo

Lo studio della n. umana tratta «dei bisogni nutritivi, dei consumi alimentari, del valore nutritivo di singoli alimenti o di interi regimi alimentari, delle relazioni fra dieta, salute e malattie, e anche della ricerca in questi specifici settori» (McLaren, 1972).

Al proposito occorre precisare che, in Italia, il termine *n. umana* è spesso considerato sinonimo di «scienza dell'alimentazione». È infatti con quest'ultima denominazione, invero quanto mai generica e imprecisa, che la n. umana compare fra gli insegnamenti (complementari) a statuto in diverse facoltà universitarie (di Medicina, Farmacia, Scienze), a volte seguita dalla pleonastica specificazione «e della dietetica», quasi che la dietetica non costituisse anch'essa un aspetto della n. umana e quindi della Scienza dell'alimentazione.

La n. umana, tuttavia, non può esser ristretta, come alcuni vorrebbero, nei pur ampi limiti di una disciplina esclusivamente biologica. In essa, infatti, accanto ad aspetti genericamente biomedici, ne coesistono di tecnologici, di geopolitici, di statistico-economici e così via, correlati con la produzione, la trasformazione, la conservazione, la distribuzione e l'amministrazione delle risorse alimentari. A fini pratici, comunque, nello studio della n. umana si usa riconoscere due distinti indirizzi di prevalente pertinenza medica rispettivamente denominati *n. di popolazione* e *dietologia*.

La *n. di popolazione* si propone lo studio — a livello esclusivo di popolazione — delle relazioni fra alimentazione e soddisfazione dei bisogni nutritivi, fra alimentazione e ambiente, fra alimentazione e spesa economica. Il che equivale anche a dire che obbiettivi primari del *nutrizionista* sono l'identificazione dei «bisogni» alimentari delle popolazioni e lo studio dei mezzi atti a soddisfarli. Il raggiungimento di questi obbiettivi è subordinato all'esatta conoscenza dello «stato di n.» e dei «consumi alimentari effettivi» in relazione allo «stato della popolazione» (ripartizione per sesso, età, stato civile, luogo di residenza, grado di istruzione, attività economica, tipo di famiglie).

Dal punto di vista metodologico, l'azione del nutrizionista deve perciò svilupparsi secondo la logica di una procedura a più stadi.

a) Uno stadio «descrittivo»: di accertamento dello stato di n. della popolazione; di identificazione quali-, quantitativa dei rischi nutrizionali potenziali e dei gruppi a rischio; di rilevamento dei consumi alimentari effettivi; di individuazione dei livelli di assunzione, con gli alimenti, di additivi, di contaminanti e di sostanze tossiche naturalmente presenti negli alimenti stessi.

b) Uno stadio «analitico»: di verifica, per modelli statistici di regressione, della relazione di dipendenza funzionale delle variabili «stato di n.» e «consumi alimentari» dal gruppo di caratteristiche indipendenti (biologiche, demografiche, sociali, antropologico-culturali, ambientali, tecnologiche, economiche), in grado, al variare delle loro modalità, di modificare significativamente le condizioni cliniconutrizionali e il comportamento alimentare della popolazione.

c) Uno stadio «valutativo»: rispettivamente, dello stato di n., dell'adeguatezza fisiologica dei consumi alimentari e della salubrità della dieta abituale della popolazione.

d) Uno stadio «previsionale»: di elaborazione delle proiezioni, a breve e medio termine, della domanda interna di consumo e dei rischi nutrizionali potenziali della popolazione.

e) Uno stadio «operativo»: di disegno e attuazione degli opportuni piani di intervento correttivo.

Ne deriva che l'attività del nutrizionista può esplicarsi, oltre che nella ricerca nutrizionale di base, nei settori:

a) della *medicina preventiva*, con azioni atte a proteggere la popolazione dai rischi di un'alimentazione quantitativamente inadeguata e qualitativamente squilibrata;

b) della *tutela del consumatore*, attraverso il controllo della salubrità e dell'igienicità degli alimenti naturali, trasformati e conservati;

c) dell'*informazione* e dell'*educazione sanitaria*, con la partecipazione attiva a programmi di educazione alimentare;

d) della *protezione civile*, nella progettazione e nella realizzazione di programmi di aiuto alimentare in occasione di calamità;

e) della *programmazione dell'assetto del territorio*, con interventi atti a migliorare la qualità della vita e dell'ambiente di vita;

f) della *politica* e della *programmazione alimentare*, fornendo gli elementi cognitivi e previsionali sulle condizioni nutrizionali e sul comportamento alimentare della popolazione.

La *dietologia* affronta, descrittivamente, analiticamente e operativamente — a livello soprattutto individuale — le relazioni fra alimentazione e salute, fra alimentazione e malattie della n., primarie da carenze o da eccesso, secondarie dismetaboliche e degenerative, da intossicazione acuta o cronica:

a) «descrittivamente», attraverso lo studio epidemiologico «di prevalenza» delle condizioni dell'individuo e dell'ambiente che sono all'origine delle malattie primarie e secondarie dell'alimentazione (ad es., prevalenza della malnutrizione in alcune classi sociali);

b) «analiticamente», attraverso la formulazione di ipotesi etiopatogenetiche e loro successiva verifica per epidemiologia «di incidenza» in situazioni rappresentative (ad es., incidenza della malnutrizione in rapporto all'evoluzione delle abitudini alimentari);

c) «operativamente», attraverso interventi tendenti al mantenimento dello stato di salute o alla riparazione dei danni prodotti dagli squilibri alimentari.

Alla base della dietologia è, pertanto, la concezione epidemiologica delle relazioni fra alimentazione e salute, fra alimentazione e malattie della n. In altri termini, secondo questa concezione, l'azione del *dietologo* non si arresta alla sola clinica delle malattie della n., ma si estende all'analisi di tutti i possibili fattori di rischio, siano essi igienici, socioculturali o ambientali.

Stato di nutrizione

Lo *stato di n.* può considerarsi come la risultante della relazione di dipendenza funzionale tra soddisfacimento

Digitized by Google

dei bisogni nutritivi e biodisponibilità di *principi nutritivi* o *nutrienti*. Difatti, qualsiasi condizione, intrinseca o estrinseca all'organismo, faccia variare l'apporto alimentare e/o l'utilizzazione (digestiva e/o metabolica) di nutrienti, induce una corrispondente variazione del livello di soddisfazione dei bisogni nutritivi e quindi dello stato di n., che di tale livello è l'espressione.

Per lo più, quando si parla dello stato di n., delle sue deviazioni dalla «norma» e delle relative metodologie d'apprezzamento, ci si riferisce inconsciamente alla «sottonutrizione», che è certamente la condizione più frequente nella gran parte dei paesi emergenti. Peraltro, la definizione di *stato di n.* qui proposta ha carattere più generale e comprende anche gli squilibri e le deviazioni per eccesso che rappresentano la forma di malnutrizione più diffusa nei paesi ricchi.

In relazione all'elevata variabilità interindividuale e alle grandi capacità d'adattamento dell'organismo alle più diverse situazioni ambientali, stabilire con certezza cosa si intenda per *stato di n. ottimale* (o *eunutrizione*) non è facile, e, soprattutto, assai arduo risulta definire i limiti fiduciali entro i quali questa «ottimalità» deve esser racchiusa. Le deviazioni dalla norma sfumano l'una nell'altra in uno spettro così ampio che una linea che separi «normalità» e «anormalità», può esser tracciata solo in termini di probabilità statistica. Infatti, per individuare i casi ai limiti della norma, o effettivamente anormali, sarebbe necessario poter disporre, per gruppi omogenei di popolazione, di informazioni precise sui limiti di variabilità dei parametri somatometrici, clinici e biochimici abitualmente assunti come indicatori dello stato di n. All'atto pratico, invece, ci si trova generalmente di fronte a distribuzioni dei valori molto ampie o addirittura multimodali, che non consentono, o solo con molta difficoltà, l'elaborazione di standard di riferimento. Un'ulteriore complicazione è rappresentata dall'età d'osservazione. Sotto questo aspetto, infatti, un conto è eseguire l'accertamento su individui in età adulta, un conto su soggetti in età evolutiva o involutiva. Nei ragazzi — al contrario degli adulti, che si trovano in una «fase di stabilità biologica in cui la tempo-dipendenza non ha valore determinante» (Cioffi, 1981) — la valutazione dello stato di n. non è per nulla agevole, quando si considerino l'entità, la natura e l'amplissimo margine di variabilità delle modificazioni cui va incontro l'organismo durante l'accrescimento. Tra i fenomeni d'ordine fisico, che maggiormente contribuiscono a complicare l'accertamento dello stato di n. nell'età evolutiva, sono quelli legati all'adolescenza.

Dal punto di vista dello sviluppo somatico questi fenomeni culminano nel cosiddetto *adolescent growth spurt* (Tanner, 1962; 1981), che, come è noto, consiste in un'accelerazione della velocità dell'accrescimento pondostaturale (con uno sfasamento di ca. 6 mesi fra *spurt staturale* e *spurt ponderale*), dell'accrescimento dei muscoli e di alcuni organi. Il maggior contributo all'aumento staturale dell'adolescente è dato dal tronco, il cui accrescimento — relativamente a quello degli arti inferiori — è, in questa fase, più accelerato. Di conseguenza, quest'accelerazione distrettuale dell'accrescimento e le relative modificazioni della muscolarità e dell'adiposità, modulate dagli ormoni sessuali, così come gli altri fenomeni legati alla maturazione delle gonadi, comporteranno altrettanto sostanziali modificazioni dei bisogni quali-, quantitativi di nutrienti, che, a loro volta, non potranno non incidere sullo stato di n. Inoltre, durante la pubertà, parallelamente all'accentuarsi del dimorfismo sessuale, vanno facendosi progressivamente più marcate le differenze nella composizione corporea legate al sesso. Ad es., in questa fase, la massa corporea lipidica aumenta più consistentemente nella femmina che nel maschio; in quest'ultimo, per contro, aumentano maggiormente la massa magra e lo scheletro minerale con un corrispondente incremento dei bisogni di proteine, ferro, calcio, zinco. Come elemento di ulteriore complessità, va ancora ricordato che sullo sviluppo somatico influiscono molteplici fattori individuali, razziali ed ambientali, con conseguenze permanenti, delle quali occorre pertanto tener conto per i riflessi che potranno avere in età adulta.

A tutto ciò si aggiunga che le conoscenze in merito ai bisogni nutritivi dell'adolescente sono assai limitate. Si hanno infatti informazioni, frammentarie, solo sui bisogni di glicidi, fibra, proteine, calcio, magnesio, ferro, zinco, fluoro, iodio, calciferolo, tiamina, riboflavina e Vit. C (Iacono, 1978). Per il resto si dispone solo di stime, frutto di estrapolazioni dei risultati di osservazioni biochimico-cliniche sull'adulto e sul bambino o di ricerche sperimentali negli animali.

Problemi analoghi, e probabilmente di ancor più difficile soluzione, si incontrano nell'età involutiva, sulla cui fisiologia le conoscenze sono ancora più scarse.

Per quanto attiene all'età adulta, invece, l'accertamento dello stato di n. si presenta meno arduo. In questo caso, infatti, è sufficiente tener conto delle caratteristiche antropologiche, dell'attività fisica, degli stati di stress fisiologico (specialmente della gravidanza e dell'allattamento) e delle condizioni ambientali, e, prescindendo da valutazioni longitudinali, ci si può limitare a comparazioni con standard di riferimento, ottenuti da indagini trasversali su campioni rappresentativi di popolazione.

L'accertamento dello stato di nutrizione

La qualità e il numero di informazioni indispensabili per accertare lo stato di n. divergono abbastanza profondamente a seconda che oggetto dell'osservazione sia l'individuo o la popolazione.

Nel primo caso sarà sufficiente procedere con la stessa metodologia che per qualsiasi altro caso clinico. Pertanto, dopo un'attenta anamnesi (nel corso della quale sarà data speciale importanza a quella alimentare), si continuerà con il consueto esame obiettivo, con la sola avvertenza che — a parte le malattie classiche della malnutrizione, nelle quali il quadro clinico è così caratteristico da averne consentito la diagnosi e l'identificazione dei rapporti con l'alimentazione di gran lunga prima del riconoscimento dell'esatta etiologia — i sintomi effettivamente patognomonici di specifiche forme di malnutrizione sono pochi. I più sono di per sé aspecifici, potendosene riconoscere l'origine sia in squilibri nutrizionali che in condizioni senza alcuna relazione con la n. È il caso della glossite, che può esser conseguenza tanto dell'ariboflavinosi, della pellagra, delle carenze di folati e di cobalamine, quanto di traumatismi locali (monconi dentari, sostanze irritanti, etc.). È il caso della stomatite angolare, che può indicare uno stato di ariboflavinosi conclamato, ma dipendere anche dall'azione macerante del freddo, del vento, della secchezza dell'aria, della polvere, di sostanze irritanti. Altri segni sono di interpretazione ancora più dubbia, potendosi manifestare sia nel decorso della malattia che in fase di guarigione e avere, quindi, significato ambiguo. Ad es., tumefazioni parotidee, epatomegalia e ginecomastia possono esser osservate occasionalmente sia nella malnutrizione calorico-proteica che in corso di trattamento (Oomen, 1957). Anzi, per quel che riguarda le parotidi, il loro volume può addirittura andare ancor più aumentando nei primi giorni di rialimentazione equilibrata (Ferro-Luzzi). La scarsa specificità dei segni clinici e, talora, l'assenza di adeguati standard antropometrici di riferimento (tanto che non di rado la diagnosi trova conferma solo a posteriori, dopo trattamento e a remissione avvenuta) costringono a ricorrere con frequenza a sofisticati controlli funzionali e di laboratorio.

Digitized by Google

Tutt'altra complessità rivestono le indagini che mirano ad accertare lo stato di n. delle collettività, in dipendenza anche dei diversi obiettivi che si intende raggiungere.

Nel caso dell'individuo, con l'accertamento dello stato di n. ci si propone di cogliere le eventuali deviazioni dalla «normalità», nell'intento di arrivare a correggere gli squilibri alimentari, o di altra natura, che ne sono alla base.

Nel caso, invece, delle inchieste sullo stato di n. delle popolazioni, l'obiettivo principale è di più vasta portata e consiste essenzialmente nel «disegnare la mappa della distribuzione geografica della malnutrizione, nel valutarne l'intensità, nello scoprire e nell'analizzare i fattori ambientali direttamente o indirettamente responsabili e, dove è possibile, nel suggerire gli opportuni rimedi correttivi, suscettibili di essere applicati con la partecipazione permanente della popolazione interessata» (Jelliffe, 1966).

Per essere funzionale ai suoi obiettivi, un'indagine sullo stato di n. di popolazione deve procedere e articolarsi in più stadi, come indicato sopra (col. 1311). In particolare, nel primo stadio, da noi chiamato «descrittivo», verranno raccolte le informazioni riportate in tab. I, che saranno poi vagliate negli stadi «analitico» e «valutativo». Va tuttavia precisato che il significato nutrizionale di queste informazioni si colloca a due ben distinti livelli di probabilità. Difatti, le notizie di cui ai punti da 1 a 6 della tab. I, consentono solo di formulare una valutazione «indiretta» dello stato di n. *potenziale* della popolazione, mentre una diagnosi sullo stato di n. *effettivo* può farsi solo con i metodi «diretti» indicati ai punti da 7 a 9: che, poi, altro non sono che l'estrapolazione ad aggregato (sia pure con qualche variante) dell'accertamento dello stato di n. individuale.

Attraverso le informazioni dei punti 1 e 2, per quanto non direttamente attinenti con la medicina, è possibile abbozzare un quadro sufficientemente delineato delle disponibilità di alimenti all'interno della popolazione in ordine alle molteplici variabili influenti: produzione, autoconsumo, commercio interno ed estero, sistemi di stoccaggio e distribuzione, andamento dei prezzi alla produzione e al dettaglio, ripartizione del reddito nazionale, reddito da lavoro e patrimoniale delle famiglie, struttura demografica e così via. A un ulteriore affinamento del quadro d'insieme può contribuire lo studio del comportamento alimentare e degli elementi di tipo ambientale e culturale che lo determinano. La ricerca delle informazioni agricole, economiche e antropologico-culturali — almeno là dove è possibile — non andrebbe mai tralasciata come di scarso interesse biologico. Difatti, a prescindere dal loro valore di ricaduta al momento finale della programmazione degli interventi correttivi, queste notizie consentono, in fase progettuale, di procedere a una ricerca « mirata » degli indicatori nutrizionali realmente necessari alla diagnosi dello stato di n. *effettivo* di una determinata popolazione, evitando inutili quanto costose indagini «a pioggia».

In molti paesi, e specialmente in quelli emergenti, le informazioni sulla situazione alimentare e nutrizionale sono generalmente incomplete, obsolete e, comunque, di incerto significato. Ne deriva la pratica impossibilità di valutare con esattezza la reale ampiezza dei problemi nutrizionali e, successivamente, di verificare l'efficacia dei relativi programmi d'intervento. Per ovviare a queste lacune, debbono esser poste in atto indagini conoscitive a carattere multisettoriale. Esse, peraltro, non dovrebbero limitarsi alla semplice descrizione quali-, quantitativa della prevalenza della malnutrizione all'interno della popolazione, ma essere anche in grado di fornire gli elementi di previsione dei rischi nutrizionali ai quali la popolazione stessa è potenzialmente esposta.

In breve, da quanto sin qui esposto si deduce che nelle indagini sullo stato di n. di una popolazione si deve prevedere la raccolta di 4 ordini di *indicatori*.

a) *Indicatori socioeconomici* (tab. I, punti 1 e 2): a livello sia generale che familiare (sul loro significato nutrizionale si rimanda a col. 1315).

b) *Indicatori alimentari* (tab. I, punti 3-5): esprimono i consumi effettivi di alimenti e di nutrienti, nonché le caratteristiche e il grado di salubrità del regime alimentare abituale. Normalmente, in inchieste sullo stato di n. di piccole comunità omogenee (asili, ospizi, caserme, carceri) l'unità d'osservazione è l'individuo; in inchieste sullo stato di n. della popolazione generale, l'unità d'osservazione è, invece, la famiglia; il rilevamento dei consumi viene effettuato su campioni rappresentativi di famiglie, distribuite in classi omogenee per numerosità di componenti, classe sociale, luogo e tipo di residenza, etc.

c) *Indicatori biologici* (tab. I, punti 7-9): a loro volta differenziabili in *antropometrici*, *clinici* e *bioumorali*; l'unità d'osservazione è l'individuo e il rilevamento viene eseguito su campioni significativi di popolazione stratificata per età, sesso e attività lavorativa. Il campione dovrà naturalmente comprendere anche un congruo numero di gestanti e di nutrici.

d) *Indicatori statisticosanitari e demografici* (tab. I, punti 6 e 10): spesso non comparabili, a causa dell'eterogeneità delle classificazioni delle cause di malattia e di morte, assai più spesso di non facile reperibilità in assenza di adeguati sistemi di archiviazione. Oltre a indicazioni sulle condizioni sanitarie generali, sulle relazioni fra prevalenza di alcune malattie e stato di n., sulla morfologia e la dinamica della popolazione, questi indicatori, là dove disponibili, consentono una prima valutazione dei gruppi a rischio e dell'entità dei rischi nutrizionali.

Rimandando per i dettagli tecnici alle pubblicazioni specializzate (Ferro-Luzzi *et al.*, 1961; ICNND, 1963; WHO, 1963; 1976; Jelliffe, 1966; Dupin, 1969; Leith e Aitken, 1949-50; Young e Trulson, 1960; Becker *et al.*, 1960; Reh, 1962; FAO, 1964; Pekkarinen, 1970; Marr, 1971), qui di seguito verranno illustrati alcuni aspetti delle indagini sullo stato di n. di popolazione, relativi alle inchieste alimentari, all'antropometria e alla clinica nutrizionale, ai possibili impieghi del laboratorio biochimico-clinico, alla corretta interpretazione dei dati demografici e statisticosanitari.

1. *Rilevamento dei consumi alimentari: le inchieste alimentari.* – Obiettivi immediati delle inchieste alimentari sono la conoscenza delle disponibilità di consumo di alimenti, delle abitudini alimentari e dei consumi alimentari effettivi. Queste notizie possono avere valore intrinseco ed essere utilizzate indipendentemente per molteplici scopi. Ad es., a livello di macroaggregato (regionale, nazionale, sovranazionale), nella definizione dei rapporti tra offerta e domanda di beni alimentari, nella pianificazione delle politiche agroalimentari, nell'impostazione dei programmi di informazione ed educazione alimentare. Possono, tuttavia, costituire anche la base per un approccio integrato allo studio dello stato di n. di popolazione. Attraverso l'esame preventivo delle abitudini alimentari e dei consumi effettivi, è infatti possibile cogliere e anticipare gli squilibri e gli scompensi del regime abituale, i cui effetti sulla popolazione potranno poi essere indagati con i metodi « diretti » di accertamento dello stato di n. Ed è appunto in questa prospettiva che qui si accennerà alle principali tecniche di rilevamento delle abitudini e dei consumi alimentari e cioè: *a*) i *bilanci alimentari* (*food balance sheets*); *b*) le *inchieste alimentari* (*food consumption surveys*).

a) I *bilanci alimentari* esprimono le disponibilità di consumo di alimenti per una data popolazione. Esse vengono calcolate, per

TAB. I. INFORMAZIONI UTILI PER L'ACCERTAMENTO DELLO STATO DI NUTRIZIONE
(da WHO, 1963, modificata da Jelliffe, 1966)

Fonte dell'informazione	Natura dell'informazione	Significato nutrizionale
1. Dati sull'agricoltura. Bilanci alimentari.	Stima lorda della produzione agricola. Tecniche agronomiche. Fertilità del suolo. Importanza delle colture commerciali. Sovrapproduzione di alimenti di base. Importazioni ed esportazioni di alimenti.	Stima delle disponibilità di consumo di alimenti per la popolazione.
2. Dati socioeconomici. Informazioni sul mercato, la distribuzione e la conservazione delle derrate alimentari.	Potere d'acquisto. Distribuzione e conservazione delle derrate alimentari.	Diseguaglianze nella distribuzione degli alimenti tra gruppi socioeconomici e all'interno delle famiglie.
3. Abitudini alimentari. Dati antropologico-culturali.	Ignoranza, convinzioni erronee, pregiudizi, indifferenza.	
4. Inchieste alimentari.	Consumi alimentari. Distribuzione dei consumi all'interno della famiglia.	Apporto di nutrienti del regime: carente, eccedente, sbilanciato.
5. Studi speciali sugli alimenti.	Valore nutritivo del regime alimentare. Presenza di fattori interferenti (ad es. sostanze gozzigene). Effetti dei trattamenti tecnologici, di trasformazione, conservazione e preparazione degli alimenti.	Problemi speciali correlati con l'utilizzazione dei nutrienti.
6. Statistiche demografiche e sanitarie.	Dati sulla morbosità e sulla mortalità.	Entità del rischio per la popolazione. Identificazione dei gruppi ad alto rischio.
7. Indagini antropometriche.	Sviluppo somatico.	Effetti della nutrizione sullo sviluppo somatico.
8. Indagini cliniconutrizionali.	Segni clinici.	Modificazioni dello stato di salute riferibili alla malnutrizione.
9. Indagini biochimiche.	Livelli di nutrienti, metaboliti e altri costituenti nei tessuti e nei liquidi organici.	Apporto di nutrienti all'organismo. Alterazioni di funzioni metaboliche.
10. Informazioni mediche complementari.	Quadri morbosi predominanti, infezioni e infestazioni incluse.	Relazioni fra stato di nutrizione e malattie.

TAB. II. PRINCIPALI TIPI DI INCHIESTE ALIMENTARI
(da Lechtig *et al.*, 1976, modificata)

Inchieste per:	ricordo	registrazione
1. Momento della rilevazione rispetto alla effettuazione dei consumi	passato (recente o remoto)	contemporanea
2. Metodologia di valutazione dei consumi di alimenti	stima del peso: mediante unità domestiche; frequenze di consumo	pesata diretta; stima del peso: mediante unità domestiche; frequenze di consumo
3. Metodologia di valutazione dell'apporto di nutrienti	tabelle di composizione degli alimenti	analisi diretta: chimica; calorimetrica; tabelle di composizione degli alimenti
4. Arco di tempo cui si riferiscono i consumi	un pasto; da 1 a 3 giorni; da 1 a 2 settimane; mesi; anni; intera vita (storia dietetica)	un pasto; da 1 a 3 giorni; da 1 a 2 settimane

Digitized by Google

ciascun alimento, sulla base dei valori di produzione e di importazione, corretti in rapporto alla consistenza delle giacenze all'inizio e alla fine del periodo d'inchiesta. Sottraendo da questo valore le quantità destinate all'esportazione, alle semine, agli usi industriali, all'alimentazione animale e agli altri usi, ivi compresi cali e perdite, si ricavano le disponibilità per alimentazione umana nel periodo considerato e, dividendo tali valori per il numero di abitanti e di giorni, le disponibilità *pro die/pro capite*. A questo punto, le disponibilità di «alimenti» possono esser tradotte, mediante l'uso di apposite *tabelle di composizione*, in disponibilità di «energia» e di «nutrienti» ed il relativo livello di adeguatezza calcolato in rapporto ai *livelli di assunzione raccomandati di nutrienti* (LARN), altrimenti noti come *razioni alimentari raccomandate* o RDA (*Recommended Dietary Allowances*).

I bilanci alimentari, pur fornendo utili indicazioni sull'andamento generale dei consumi e sulla loro evoluzione nel tempo, non consentono, per loro natura, di conoscere l'effettiva consistenza e distribuzione dei consumi all'interno della popolazione. A questa esigenza sopperiscono invece:

b) le *inchieste alimentari*, le quali, a seconda dell'unità d'osservazione considerata (individuo, famiglia, comunità), vengono distinte in: *individuali, familiari, miste familiari e individuali, sulle comunità.*

Dal punto di vista metodologico, si usa distinguere le inchieste alimentari (tab. II) in:

inchieste *per ricordo* (*recall surveys*): fondate sulla rilevazione per ricordo e registrazione su appositi questionari dei consumi effettuati in un'occasione o in più occasioni precedenti la rilevazione;

inchieste *per registrazione contemporanea* (*record surveys*): basate sulla registrazione dei consumi all'atto stesso dell'effettuazione.

In relazione alla complessità della materia, in questa sede verrà data solo una succinta descrizione delle principali tecniche di rilevazione dei consumi alimentari. Come più volte ribadito, il valore delle inchieste alimentari nell'accertamento dello stato di n. di popolazione è inestimabile. Le uniche limitazioni derivano da esigenze di effettiva rappresentatività del campione e di scelta delle metodologie di volta in volta più appropriate.

Dal punto di vista temporale, nelle inchieste *per ricordo* la valutazione può, a seconda degli scopi prefissati, o limitarsi alla descrizione dei consumi del giorno precedente, o risalire addietro nel tempo, sino a ricoprire un arco molto vasto (tab. II, punto 4). La rilevazione, inoltre, può essere effettuata, o in termini meramente «qualitativi» — come nel caso delle inchieste sulle *frequenze di consumo* — o anche «quantitativi». In questo secondo caso, ovviamente, l'indagine si presenta assai più complessa, poiché non è affatto agevole ricostruire quantitativamente il menù di un individuo o di una famiglia per periodi superiori a 1 settimana, dovendo, fra l'altro, confidare, oltre che sulla memoria degli intervistati, su valutazioni quantitative formulate in base a unità domestiche di misura (bicchiere, tazza, piatto, cucchiaio, cucchiaino). È per questo che le inchieste per ricordo di tipo quantitativo raramente oltrepassano la settimana, limitandosi assai spesso a periodi più brevi, da 1 a 3 giorni (*1- e 3-day recall surveys*), mentre per tempi maggiori, come nel caso della cosiddetta *storia dietetica*, è giocoforza doversi accontentare di una valutazione qualitativa.

Tra le molte metodiche di rilevamento *per registrazione contemporanea* (tab. II), la più precisa è quella *per pesata*, che consiste, come dice lo stesso nome, nel pesare e registrare su libretto tutti i consumi alimentari. Allo scopo, per l'intero periodo d'inchiesta (normalmente 1 settimana) e per ciascun pasto, vengono pesati, al netto degli scarti di cucina, « tutti » gli alimenti — quelli da consumare cotti, sia al crudo che dopo cottura — nonché gli scarti di piatto e quant'altro non interamente utilizzato: per differenza si ricavano così le quantità effettivamente consumate. Nella registrazione sono naturalmente compresi anche gli *snacks* consumati al di fuori dei pasti e i pasti consumati al di fuori dell'ambito domestico. Nelle inchieste «familiari», opportune scale di riduzione a *unità-uomo* o ad *unità di consumo* consentono di calcolare anche i consumi *individuali* (Galeotti, 1968; Cresta *et al.*, 1969).

Le inchieste *per ricordo*, richiedendo un numero relativamente minore di misure, sono di più facile esecuzione rispetto a quelle *per pesata*. Queste ultime, al vantaggio della maggior precisione e della minore soggettività, uniscono i gravi svantaggi dell'indaginosità e del costo, che ne limitano drasticamente l'impiego a campioni ridotti, con il rischio di un'insufficiente significatività. D'altra parte, la presenza del rilevatore, all'atto del consumo e per periodi discretamente lunghi, può modificare l'abito alimentare abituale e rappresentare, a sua volta, un'ulteriore causa d'errore.

In pratica, se il proposito è accertare i consumi alimentari di una popolazione a un dato « istante », le inchieste più semplici e rapide e, nel contempo, sufficientemente adeguate agli scopi, sono quelle *individuali per ricordo per 1 giorno*, nelle quali le quantità di consumo di alimenti vengono «stimate» sulla base di unità domestiche di capacità e l'apporto in principi nutritivi viene «calcolato» per traduzione dalle *tabelle di composizione degli alimenti*. È infatti ampiamente dimostrato che, nelle inchieste alimentari di popolazione, sull'affidabilità dei risultati gioca assai più la numerosità del campione che non la durata del rilevamento. In altre parole, le inchieste *per ricordo per 1 giorno*, applicate a un elevato numero di individui, danno risultati più attendibili di quelli che si possono avere con lo stesso tipo di indagine, prolungata per 1 settimana, ma su di un campione 7 volte più piccolo, e, per il resto, del tutto sovrapponibili a quelli che si ottengono con le inchieste *per registrazione contemporanea per 7 giorni* (cfr. Lechtig *et al.*, 1976).

2. *Rilevamento delle dimensioni somatiche: l'antropometria nutrizionale.* – Scopo dell'antropometria nutrizionale è la misura delle variazioni di alcune dimensioni corporee in relazione all'età e allo stato di n. Lo sviluppo somatico, infatti, è influenzato da molteplici variabili, biologiche e ambientali. Tra queste ultime, un ruolo preponderante lo svolge la n. Ne deriva che lo studio dimensionale del soma può rappresentare un efficace mezzo di valutazione dello stato di n., attuale e pregresso. In particolare, le misure antropometriche, se adeguatamente selezionate, consentono di esprimere un giudizio in merito: *a*) allo sviluppo staturale; *b*) alla massa corporea; *c*) alla composizione dell'organismo (specialmente, grasso sottocutaneo e massa muscolare).

Per stabilire quali e quante dimensioni rilevare nelle inchieste sullo stato di n. è dunque necessario saper operare una cernita accurata tra le dimensioni che più risentono dei fattori genetici e quelle maggiormente influenzate dall'ambiente. Nella scelta delle misure, pertanto, oltre che da criteri di affidabilità, di semplicità, di rapidità, di economicità d'esecuzione (peraltro comuni agli altri rilevamenti), si dovrà esser guidati da considerazioni peculiari, che riguardano, da un lato, l'effettiva dipendenza di queste misure dalla n. e, dall'altro, l'esigenza di doverle correlare, in fase di interpretazione, con l'età cronologica. Dato, quest'ultimo, ancor oggi assai difficile da conoscere con esattezza nella gran parte dei paesi in via di sviluppo.

Le dimensioni somatiche che sembrano rispondere meglio ai suddetti requisiti (cfr. Jelliffe, 1966) sono: *a*) il *peso*; *b*) la *statura*; *c*) le *pliche cutanee tricipitale* e *sottoscapolare*; *d*) la *circonferenza braccio*. Nei bambini molto piccoli, Jelliffe suggerisce di rilevare anche la *circonferenza del cranio* e il *perimetro toracico* (sull'argomento cfr. pure Committee on Nutritional Anthropometry, 1956; Buzina, 1974).

3. *Rilevamento dei segni clinici di malnutrizione: la clinica nutrizionale.* – Nonostante gli straordinari progressi della biochimica clinica, a parere di molti un esame clinico accurato resta tuttora la pietra angolare su cui fondare le inchieste sullo stato di n. di popolazione. Quello della clinica nutrizionale, peraltro, è anche il settore dove più difficile è la normalizzazione delle osservazioni, nella gran parte dei casi interamente legate alla soggettività del rilevatore. È per questo che l'ICNND (1963) racco-

manda che ogni indagine sullo stato di n. sia preceduta da un congruo periodo d'addestramento del personale addetto al rilevamento dei segni clinici, e, soprattutto, di valutazione dell'omogeneità delle risposte. D'altra parte, assai spesso manca qualsiasi relazione funzionale tra segno clinico e stato di n., il che può portare facilmente a grossolani errori di sovrastima; possibilità, questa, tutt'altro che rara nei paesi industrializzati, dove prevalgono le forme lievi di malnutrizione (Isaksson, 1974). Salvo situazioni particolari e drammatiche, la massima parte della sintomatologia, che si osserva nel corso delle indagini cliniche, è del tutto banale (McLaren, 1972). Sulla validità dei segni clinici nelle indagini di popolazione — nelle quali l'osservazione clinica, estesa a campioni molto vasti, deve forzosamente limitarsi ad aree ristrette e in gran parte scoperte dell'organismo, sulle quali agiscono anche fattori non nutrizionali, come le condizioni ambientali, le infezioni, le infestazioni, i traumi e così via — valgono le medesime considerazioni fatte a proposito dell'accertamento dello stato di n. individuale (col. 1314). Con una differenza in più, dipendente proprio dal fatto di operare su popolazioni. Inconsciamente, l'osservatore che lavora su grandi aggregati è incline a individuare i segni clinici e a interpretarne il senso in funzione del gruppo in esame. Ad es., come poneva in risalto il Sinclair sin dal 1948, se, in una popolazione, la frequenza di un determinato segno è alta rispetto alla frequenza dello stesso segno in un'altra popolazione studiata immediatamente prima, il rilevatore tende a modificare i suoi criteri diagnostici, limitandosi a registrare di quel segno solo le intensità maggiori, trascurando tutte le altre. Sotto questo aspetto, si consideri solamente quanto diversi siano, nell'accezione comune, i limiti di «normalità» per una popolazione magra e per una di peso eccedente (ICNND, 1963).

A tutto ciò deve ancora aggiungersi che il segno clinico è l'espressione o di un danno *funzionale* o di un danno *anatomico* (v. sotto, col. 1330), vale a dire di uno stadio piuttosto avanzato di malnutrizione. Molto spesso è addirittura la manifestazione di una lesione irreversibile.

Queste considerazioni non vogliono disconoscere l'importanza della clinica nutrizionale nell'accertamento dello stato di n. di popolazione. Vogliono piuttosto, nel confermarne l'attualità e la validità, porne in risalto i limiti naturali, che riconoscono la loro origine, da un lato, nella scarsa oggettività e nella poca specificità di molti sintomi e dall'altro, nella tardività di risposta in rapporto all'epoca di effettiva insorgenza della sindrome malnutritiva.

Nella tab. III viene riportata la classificazione dei segni clinici di malnutrizione, proposta dal Comitato OMS di Esperti sull'Accertamento medico dello stato di n. (WHO, 1963), che distingue fra: 1) segni clinici ritenuti importanti nella valutazione dello stato di n.; 2) segni clinici dubbi, da studiare più a fondo; 3) segni clinici senza alcuna relazione con lo stato di n.

4. *Rilevamento dei segni bioumorali di malnutrizione: la biochimica clinica della nutrizione.* – Nelle indagini sullo stato di n. di popolazione, il fatto di operare sul terreno e su campioni molto vasti rappresenta il principale fattore limitante l'uso del laboratorio biochimico-clinico. Operare sul terreno significa spesso trovarsi in località remote, prive d'energia elettrica e di locali idonei all'installazione di un laboratorio, in condizioni ambientali avverse, nocive al buon funzionamento della strumentazione o di ostacolo alla conservabilità ed alla trasportabilità dei substrati analitici. Operare su campioni molto numerosi significa, invece, dover affrontare costi, per unità d'osservazione, proibitivi sia in termini di denaro che di tempo. A ciò si aggiunga che le indagini sullo stato di n. vengono normalmente condotte su «volontari», vale a dire su soggetti che, dal punto di vista etico, non possono e non debbono essere sottoposti a test potenzialmente rischiosi, così come invece si è autorizzati a fare, e solo con il suo consenso, su di un malato singolo per esigenze diagnostiche o terapeutiche immediate. Tutti questi elementi concorrono a restringere il campo d'azione della biochimica clinica a pochi esami, escludendo, oltre alla maggior parte delle più aggiornate e sofisticate tecniche analitiche, alcuni interessanti organi e tessuti (cute, muscolo, osso, fegato, etc.). Restano, in pratica, solo il sangue e le urine, ai quali si possono eventualmente aggiungere le unghie e i capelli (facilmente ottenibili ed ancor più facilmente conservabili e trasportabili), nonché le feci, a proposito delle quali va fatta rilevare la sempre attuale validità, in questo tipo di indagini, degli esami coproparassitologici.

Nel 1963, sulla falsariga di proposte similari dell'ICNND (1963), l'OMS ha pubblicato un elenco di test biochimici applicabili, in tutto o in parte, alle indagini nutrizionali, distinti in due categorie (tab. IV). La prima categoria comprende prove di interesse diretto nella valutazione dello stato di n.; la seconda, determinazioni destinate in prevalenza a fini di approfondimento e di ricerca.

Nel frattempo, però, di numerosi altri test sono state messe a punto le metodiche analitiche e sperimentata la validità diagnostica. Molto promettenti appaiono, nella ricerca delle forme subcliniche di carenze vitaminiche, le prove enzimatiche funzionali, basate sulla determinazione dell'attività di coenzimi specifici vitaminodipendenti. Tra questi metodi si possono menzionare i dosaggi nelle emazie dell'attività: *a*) della transchetolasi (TKA), nel caso della tiamina (Vit. B_1); *b*) della glutation-riduttasi (GR), nel caso della riboflavina (Vit. B_2); *c*) delle transaminasi glutammico-ossalacetica (GOT) e glutammico-piruvica (GPT), nel caso della piridossina (Vit. B_6). L'attività enzimatica può esser valutata in due modi: o direttamente, essendo l'attività del coenzima funzione della sua concentrazione ematica; o indirettamente, misurando *in vitro* l'incremento dell'attività per aggiunta di una quantità nota di coenzima. Nel primo caso, la procedura va accuratamente standardizzata, dovendo l'attività enzimatica esser necessariamente riferita a un parametro ematologico (volemia, ematocrito, emoglobina o altro). Nel secondo caso, invece, si ottiene un valore indipendente da qualsiasi altro riferimento, in quanto l'attività enzimatica viene espressa sotto forma di rapporto:

$$\alpha = \frac{A_{(+\ \text{coenzima})}}{A_o}$$

dove: $A_{(+\ \text{coenzima})}$ = attività dopo aggiunta *in vitro* del coenzima; A_o = attività enzimatica basale.

Questi metodi enzimatici si dimostrano assai utili nelle inchieste sullo stato di n. di gruppi di popolazione eterogenei, con abitudini alimentari molto diversificate e, soprattutto, con larga prevalenza di forme subcliniche di malnutrizione vitaminica (come è il caso dei paesi industrializzati). Nelle popolazioni caratterizzate da regimi alimentari relativamente omogenei, possono, invece, esser tranquillamente applicate le metodiche tradizionali, che prevedono il dosaggio delle vitamine o di loro metaboliti direttamente nel sangue o nelle urine.

(Per una descrizione dettagliata delle tecniche analitiche applicabili nelle indagini sullo stato di n., cfr. Sauberlich *et al.*, 1974).

Digitized by Google

TAB. III. CLASSIFICAZIONE DEI SEGNI CLINICI IN RELAZIONE ALLA LORO EFFETTIVA DIPENDENZA DALLO STATO DI NUTRIZIONE

(da WHO, 1963, modificata da Jelliffe, 1966)

	Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3
Capelli	Mancanza di lucentezza Sottigliezza e rarefazione Capelli tesi Discromotrichia prossimale Segno della bandiera ([1]) Diminuita resistenza allo strappamento		Alopecia Decolorazione artificiale
Viso	Depigmentazione diffusa Dermatite seborroica nasolabiale *Facies* lunare	Pigmentazione malare e sopraorbitaria	Acne volgare Acne rosacea Cloasma
Occhi	Pallore congiuntivale Xerosi congiuntivale Xerosi corneale Cheratomalacia Macchie di Bitot Blefarite angolare	Iniezione congiuntivale Pigmentazione congiuntivale e sclerale Vascolarizzazione corneale Iniezione circumcorneale Opacità e cicatrici corneali	Congiuntivite follicolare Blefarite *Pinguecula* *Pterygium* Panno
Labbra	Stomatite angolare Cicatrici angolari Cheilite	Depigmentazione cronica del labbro inferiore	Screpolature per esposizione alle intemperie
Lingua	Edema Lingua scarlatta e a nudo Lingua magenta Atrofia papillare	Iperemia ed ipertrofia papillare Lingua geografica Lingua pigmentata Lingua scrotale	Ulcera aftosa Leucoplasia
Denti	Smalto marmorizzato	Carie Attrizione Ipoplasia dello smalto Erosione dello smalto	Malocclusione
Gengive	Gengive spugnose ed emorragiche	Retrazione gengivale	Piorrea
Ghiandole	Ipertrofia tiroidea Ipertrofia parotidea	Ginecomastia	Edema allergico o infiammatorio tiroideo o parotideo
Cute	Xerosi Ipercheratosi follicolare, tipo 1 e 2 Petecchie Dermatosi pellagrosa Dermatosi a grosse scaglie Dermatosi scrotale e vulvare	Dermatosi a mosaico Ispessimento e pigmentazione dei punti d'appoggio Intertrigine	Ittiosi Eruzioni acneiformi Miliare Epidermofizie Eritemi solari Dermatosi da oncocercosi
Unghie	Coilonichia	Unghie fragili e rigate	
Tessuto sottocutaneo	Edema Entità del pannicolo adiposo		
Apparato muscoloscheletrico	Atonia muscolare Ematomi intramuscolari o sottoperiostei Craniotabe Bozze frontali e parietali Persistenza della fontanella anteriore Ingrossamento delle epifisi (dolenti o meno) Rosario condrocostale Ginocchio varo o valgo Deformazioni ossee (diffuse o localizzate) Deformazioni toraciche particolari	Scapole alate	Torace a imbuto

([1]) Alternanza in senso longitudinale, di zone depigmentate e di zone normalmente pigmentate.

Digitized by Google

Segue: **TAB. III.**

	Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3
Apparato gastroenterico	Epatomegalia		Splenomegalia
Sistema nervoso	Turbe psicomotorie Confusione mentale Turbe del sensorio Deficit motori Perdita della sensibilità posturale Perdita della sensibilità vibratoria Areflessia rotulea o achillea Dolori alla pressione dei muscoli surali	Stato del fondo dell'occhio	
Apparato cardiovascolare	Ipertrofia cardiaca Tachicardia	Pressione arteriosa	

Gruppo 1: segni riconosciuti importanti per la valutazione dello stato di nutrizione;
Gruppo 2: segni che andrebbero studiati più a fondo;
Gruppo 3: segni senza alcuna relazione con lo stato di nutrizione.

TAB. IV. TEST BIOCHIMICI UTILI NELL'ACCERTAMENTO DELLO STATO DI NUTRIZIONE
(da WHO, 1963, modificata)

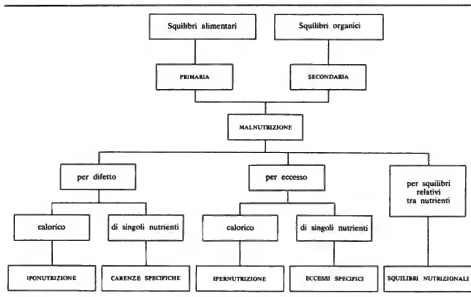
Nutrienti	Prima categoria	Seconda categoria
1. Proteine	Test di sbilancio degli aminoacidi Escrezione urinaria di idrossiprolina [1] [2] Sieroalbumina Urea urinaria [1] [2] Creatinina urinaria per unità di tempo [1] [3]	Elettroforesi delle proteine plasmatiche
2. Vit. A	Retinolo plasmatico Carotene plasmatico	
3. Vit. D	Fosfatasi alcalina del siero (nei bambini più piccoli)	Fosforo inorganico del siero
4. Vit. C	Ascorbinemia	Ac. ascorbico leucocitario Ac. ascorbico urinario Prova da carico
5. Tiamina	Tiamina urinaria [1]	Prova da carico Piruvato nel sangue Lattato nel sangue TKA (transchetolasi) eritrocitaria
6. Riboflavina	Riboflavina urinaria [1] [2]	Riboflavina eritrocitaria Prova da carico
7. Niacina	N-metilnicotinamide urinaria [1] [2]	Prova da carico N-metil-2-piridone-5-carboamide urinaria
8. Ferro	Emoglobina Ematocrito Striscio di sangue	Sideremia Tasso di saturazione della transferrina
9. Ac. folico e Vit. B_{12}	Emoglobina Striscio di sangue	Folato sierico (*Lactobacillus casei*) Vit. B_{12} sierica (*Euglena gracilis*)
10. Iodio		Iodio urinario [2] Prove di funzionalità tiroidea

[1] per grammo di creatinina;
[2] in un campione singolo di urine, preferibilmente a digiuno;
[3] su campioni di urine, raccolti per tempi prefissati.

Digitized by Google

TAB. V. CLASSIFICAZIONE DELLE MALATTIE DELLA NUTRIZIONE

Squilibri alimentari → PRIMARIA
Squilibri organici → SECONDARIA
PRIMARIA, SECONDARIA → MALNUTRIZIONE

MALNUTRIZIONE:
- per difetto
  - calorico → IPONUTRIZIONE
  - di singoli nutrienti → CARENZE SPECIFICHE
- per eccesso
  - calorico → IPERNUTRIZIONE
  - di singoli nutrienti → ECCESSI SPECIFICI
- per squilibri relativi tra nutrienti → SQUILIBRI NUTRIZIONALI

5. *Rilevamento degli indicatori statisticosanitari.* – La malnutrizione influisce fortemente sul tasso di morbosità e di mortalità della popolazione, alterandone lo stato di salute e di n. e riducendone le speranze di vita. Le statistiche sanitarie possono dunque rappresentare un prezioso aiuto nella definizione e nella valutazione dei rischi nutrizionali di popolazione. I dati statisticosanitari più convenienti per essere assunti come indicatori dello stato di n., sono gli indici di morbosità e mortalità generale, di natimortalità, di mortalità perinatale e infantile, di mortalità fra 1 e 4 anni d'età, di mortalità materna, di morbosità e di mortalità per cause varie (soprattutto malattie della n., dismetaboliche, infettive, parassitarie, genetiche di rilevante impatto sul piano populazionistico). Altri indicatori si ritiene possano essere utili nelle indagini sullo stato di n. di popolazione: tra questi, il peso alla nascita, la frequenza di gravide e di nutrici, di gravidanze a termine, di aborti, di prematuranze, di dismenorree.

Purtroppo, malgrado il loro intrinseco valore, l'impiego di questi indicatori trova un limite critico (specie nei paesi in via di sviluppo) nell'assenza o nella scarsa affidabilità delle statistiche sanitarie.

La malnutrizione

Può esser definita come uno stato patologico da carenza o da eccesso, assoluti o relativi, di uno o più nutrienti, del quale, accanto a forme clinicamente evidenti (per le quali la diagnosi è sufficientemente agevole) coesistono forme subcliniche, identificabili solo attraverso l'ausilio di prove funzionali e di laboratorio e/o dell'antropometria nutrizionale.

Abitualmente si usa riconoscere 5 tipi fondamentali di malnutrizione (tab. V).

1) L'*iponutrizione*, da insufficiente assunzione di alimenti per periodi prolungati.

2) L'*ipernutrizione*, da eccesso alimentare abituale.

3) Le *carenze specifiche*, da deficiente apporto, assoluto o relativo, di singoli nutrienti.

4) Gli *eccessi specifici*, da esagerato apporto, assoluto o relativo, di singoli nutrienti.

5) Gli *squilibri nutrizionali*, derivanti da scompensi relativi fra due o più nutrienti all'interno del regime alimentare.

Dal punto di vista etiologico, le malattie della n. possono invece distinguersi in:

a) *primarie*, che riconoscono la loro origine in squilibri alimentari per difetto o per eccesso; si tratta, cioè, di malattie — come la malnutrizione calorico-proteica, il kwashiorkor, le ipo- e le avitaminosi, le ipervitaminosi, le carenze o gli eccessi minerali, etc. — per le quali esiste un nesso di causalità oggettiva diretto e univoco fra squilibrio alimentare ed insorgenza dello stato morboso;

b) *secondarie*, che riconoscono la loro causa in disturbi morfofunzionali o in disordini metabolici individuali; queste turbe organiche possono, di volta in volta:

alterare la *digeribilità degli alimenti* (insufficienze digestive e altre malattie dell'apparato gastroenterico, interventi chirurgici);

interferire con l'*assorbimento intestinale di nutrienti* (malattie epatobiliari, sindromi da malassorbimento — come sprue e morbo celiaco — intolleranze al lattoso, parassitosi intestinali, neoplasie);

modificarne il *trasporto ematico* (a-β-lipoproteinemia, iperlipoproteinemie), il *deposito* (cirrosi epatica, emocromatosi), il *metabolismo* (epatopatie infettive, degenerative o neoplastiche, enzimopatie — come galattosemia, fruttosuria, alcaptonuria, fenilchetonuria, ipertri-

Digitized by Google

gliceridemia ereditaria, porfirie, ipofosfatemia familiare, etc. — malattie dismetaboliche e disendocrine), l'*escrezione* (glomerulonefriti acute e croniche, nefrosi), o aumentarne le *perdite* (iperidrosi, poliuria, vomito, diarrea, ascite, neoplasie, drenaggi intestinali);

indurre *aumento dei bisogni* di alcuni nutrienti (stati febbrili, traumatismi, alcolismo, tireotossicosi, etc.);

alterare la *funzionalità dei sistemi diencefalo-ipofisari* di controllo dell'assunzione del cibo.

Tuttavia, causa indiretta dell'insorgenza di malnutrizione secondaria non sono necessariamente solo gli stati morbosi. Infatti, fra le situazioni che possono indurre, rispettivamente, aumento dei bisogni nutritivi e della perdita o della distruzione di nutrienti, sono gli stati di sovraccarico fisiologico (accrescimento, gravidanza, allattamento, convalescenze, attività fisica intensa) e le condizioni ambientali severe (ecosistemi aridi, foreste fluviali equatoriali o subequatoriali, zone glaciali, altitudini elevate). Né, in questo senso, va trascurata l'azione di alcuni elementi o composti chimici, naturalmente presenti negli alimenti (antivitamine, fitati, chelanti, fibra alimentare, alcune sostanze gozzigene), o ad essi estranei e immessivi volontariamente (additivi) o penetrativi accidentalmente (contaminanti).

La malnutrizione primaria colpisce, generalmente, intere popolazioni o comunità omogenee più che individui singoli, ed è endemica in condizioni di disagio alimentare cronico. Il suo manifestarsi può essere acuto, con andamento epidemico, in conseguenza di eventi bellici, calamità naturali, improvvisi mutamenti dell'assetto socioeconomico, oppure lento e di lungo periodo, in rapporto a modificazioni graduali del tessuto produttivo e delle disponibilità di consumo e di spesa.

La prevenzione della malnutrizione primaria nelle popolazioni, come, d'altra parte, l'attuazione dei relativi interventi correttivi, sono di rilevante complessità, specie negli aspetti operativi, e sovente travalicano le possibilità d'azione del nutrizionista per coinvolgere responsabilità decisionali più alte. Il nutrizionista, infatti, pur disponendo delle conoscenze tecniche atte a disegnare idonei sistemi di sorveglianza e prevenzione dei rischi nutrizionali e a trovare adeguate soluzioni a gran parte dei problemi della malnutrizione primaria, è, rispetto a questi ultimi, del tutto inerme in assenza di una ferma volontà politica, che intervenga con tempestività con tutte le risorse umane e materiali indispensabili a far fronte alle esigenze nutritive della popolazione, a correggerne abitudini alimentari erronee, a orientarne la spesa verso consumi di maggior pregio ed economicità, a evitare per gli alimenti di base eccessive dipendenze verso l'estero.

La malnutrizione secondaria, invece, colpisce, generalmente, individui singoli e va a complicare la malattia scatenante, aggravandone il decorso. La remissione della sindrome malnutritiva è subordinata alla rimozione del quadro morboso di base e il suo trattamento è di spettanza dell'internista, o di altro specialista, e del dietologo, per le parti di rispettiva competenza.

A fianco delle malattie della malnutrizione, esistono, infine, innumerevoli stati morbosi che non hanno alcuna relazione di causalità con gli squilibri nutrizionali per eccesso o per difetto, che non modificano essenzialmente lo stato di n. e che, tuttavia, traggono sostanziale vantaggio da un corretto trattamento dietoterapico (v. DIETOTERAPIA).

Dal punto di vista patogenetico, la malnutrizione dipende da alterazioni metaboliche che si instaurano a livello cellulare a seguito di variazioni o squilibri, assoluti o relativi, per eccesso o per difetto, della biodisponibilità di nutrienti.

Sull'evoluzione e la gravità della malnutrizione e, in particolare, sulla reversibilità o meno del danno, influiscono diversi fattori, fra i quali, preminenti, il tipo, l'intensità e la durata dello sbilancio, lo stato di nutrizione attuale e pregresso, lo stato di sviluppo del tessuto interessato.

Le diverse forme di malnutrizione evolvono in più fasi, che, assai schematicamente, possono ridursi alle 4 seguenti.

Prima fase: di *esaurimento delle riserve di nutrienti* (reversibile) o di *alterazione dei meccanismi di controllo omeostatico dell'assunzione di nutrienti*: questa alterazione può essere transitoria e dipendere da esaurimento di detti meccanismi o da superamento delle loro capacità, oppure permanente, da difetti congeniti.

Seconda fase: di *danno biochimico*, con alterazione di sistemi enzimatici (reversibile, salvo che nei casi nei quali la malnutrizione dipenda proprio da un'enzimopatia). La lesione enzimatica provoca accumulo di metaboliti, normali o anomali. Questi composti, se facilmente eliminabili, vengono escreti per gli emuntori una volta superata la soglia ematica. Altrimenti si depositano nelle cellule (nervose, reticoloendoteliali) e possono essere causa di danno funzionale o anatomico.

Terza fase: di *danno funzionale* (spesso rapidamente e completamente reversibile alla correzione dello squilibrio alimentare; altre volte, tanto grave da condurre irreparabilmente alla morte). Il danno funzionale non si accompagna necessariamente ad alterazioni cellulari o a manifestazioni cliniche evidenti (come, ad es., l'emeralopia), e sovente può esser rivelato solo dai test biochimici e funzionali.

Quarta fase: di *danno anatomico*, con lesioni cellulari a carattere degenerativo, regressivo o produttivo, spesso irreversibili. A questo stadio la malnutrizione è caratterizzata da una sintomatologia obiettiva palese, dominata frequentemente da lesioni permanenti (deformazioni scheletriche, ritardi di crescita, cheratomalacia, iperplasia del tessuto adiposo).

V. anche MALNUTRIZIONI (IX, 214).

Bibliografia

Becker B. G., Indik B. P., Beeuwkes A. M., *Dietary Intake Methodologies. A Review*, 1960, Univ. Michigan, Seattle.
Buzina R., *Nutr. Diet.*, 1974, **20**, 24, *bibl.*
Cioffi L. A., *Stato di nutrizione: regolazione, alterazioni*, in Fidanza F., Liguori G., *Nutrizione umana*, 1981, Idelson, Napoli, cap. 10.
Committee on Nutritional Anthropometry, Food and Nutrition Board, National Research Council, *Hum. Biol.*, 1956, **28**, 111.
Cresta M., Ledermann S. *et al.*, *Etude des consommations alimentaires des populations de onze Régions de la Communauté européenne en vue de la détermination radioactive*, 1969, Assoc. EURATOM-CEA n. 003-61-10 PSAF, Bruxelles.
Dupin H., *Les enquêtes nutritionelles*, 1969, CNRS, Paris.
FAO, *Program of Food Consumption Surveys*, 1964, Roma.
Ferro-Luzzi G., in Ferro-Luzzi G., Lanzola E., Proja M., *Manuale per l'accertamento dello stato di nutrizione*, 1961, Tip. Regionale, Roma, p. 90.
Galeotti G., *Problemi metodologici sulla riduzione dei consumi alimentari ad unità comparabili*, 1968, Ist. Naz. Nutrizione, Roma.
Iacono J., *Knowledge of Nutrient Requirements as of 1976*, in Kretchmer N., Robertson W. V., *Human Nutrition*, 1978, Freeman, S. Francisco, p. 263.
Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense (ICNND), *Manual for Nutrition Surveys*, 1963, 2 ed., National Institutes of Health, Bethesda.
Isaksson B., *Nutr. Diet.*, 1974, **20**, 52, *bibl.*
Jelliffe D. B., *The Assessment of the Nutritional Status of the Community*, 1966, WHO Monogr. Ser. n. 53, Genève.
Lechtig A., Yarbrough C. *et al.*, *Arch. Latinoam. Nutr.*, 1976, **26**, 243.
Leith I., Aitken T. C., *Nutr. Abstr. Rev.*, 1949-50, **19**, 507.
Marr J. W., *World Rev. Nutr. Diet.*, 1971, **13**, 105.

McLaren D. S., *Nutrition and Its Disorders*, 1972, Churchill-Livingstone, Edinburgh.
Oomen H. A. P. C., *Doc. Med. Geogr. Trop. (Amst.)*, 1957, **9**, 84.
Pekkarinen M., *World Rev. Nutr. Diet.*, 1970, **12**, 145.
Reh M., *Manual on Household Food Consumption Surveys*, 1962, FAO Nutr. Stud. n. 18, Roma.
Sauberlich H. E., Skala J. H., Dowdy R. P., *Laboratory Tests for the Assessment of Nutritional Status*, 1974, CRC Press, Cleveland.
Sinclair H. M., *Vitam. Horm.*, 1948, **6**, 110.
Tanner J. W. M., *Growth at Adolescence*, 1962, 2 ed., Blackwell, Oxford.
Tanner J. W. M., *Nutr. Rev.*, 1981, **39**, 43.
WHO Expert Committe on Medical Assessment of Nutritional Status, *Report*, 1963, WHO Techn. Rep. Ser. n. 258, Genève.
WHO, *Methodology of Nutritional Surveillance*, 1976, WHO Techn. Rep. Ser n 593, Genève.
Young C. M., Trulson M. F., *Am. J. Public Health*, 1960, **50**, 803.

GIOVANNI BATTISTA PANATTA

NUTRIZIONE PARENTERALE

F. *nutrition parentérale*. - I. *parenteral nutrition*. - T. *parenterale Ernährung*. - S. *nutrición parenteral*.

SOMMARIO

DEFINIZIONE

La *nutrizione parenterale totale* è una tecnica terapeutica che ha lo scopo di fornire un apporto nutritivo completo a quei pazienti in cui è insufficiente o controindicata l'alimentazione per via orale o enterica. La necessità di veicolare tutti i componenti nutritivi essenziali entro un volume limitato di liquidi, pari al comune apporto giornaliero, richiede l'impiego di soluzioni ipertoniche di glicoso come fonte calorica principale. Queste debbono essere somministrate attraverso un catetere a permanenza localizzato in una vena centrale a flusso ematico rapido: comunemente la vena cava superiore. Questa tecnica viene chiamata *n. p. totale centrale*.

In via alternativa si può impiegare come fonte calorica principale un'emulsione lipidica isotonica con l'aggiunta di glicoso al 5 o 10% e di aminoacidi, somministrabile per infusione attraverso una vena periferica: *n. p. totale periferica*.

La *n. p. parziale*, o integrativa, viene impiegata, invece, nei casi in cui l'apporto alimentare per via enterica non è sufficiente, oppure per sopperire completamente alle necessità nutritive per brevi periodi di tempo. Essa consiste nella somministrazione di soluzioni di aminoacidi e, come supporto calorico parziale, di glicoso al 5 o al 10% e di emulsioni lipidiche.

NUTRIZIONE PARENTERALE TOTALE

Indicazioni alla nutrizione parenterale totale

1) Calo ponderale significativo in ogni paziente non in grado di recuperare il proprio normale stato di nutrizione con l'alimentazione per via enterica (*per os* o mediante sonda): ad es., malassorbimento grave, sindrome dell'intestino corto, diarrea grave, lesioni ostruttive del tratto gastrointestinale (specialmente come misura preparatoria all'intervento chirurgico), anomalie congenite del neonato.

2) Come terapia di supporto in fase postoperatoria, quando non è possibile ripristinare l'alimentazione per via enterica in un arco di tempo ragionevole per l'insorgere di complicazioni: ad es., ileo, peritonite, cattivo funzionamento di un'anastomosi (gastro- o enteroenteriea).

3) Come misura terapeutica principale onde assicurare una nutrizione adeguata mentre il tratto gastrointestinale viene tenuto «a riposo»: ad es., fistole enterocutanee, «malattia infiammatoria dell'intestino», pancreatite acuta, per ridurre la formazione di versamenti chilosi.

4) Quando esistono controindicazioni all'introduzione diretta di alimenti nel canale gastrointestinale: ad es., vomito protratto, diarrea grave, pazienti comatosi e con rischio di complicanze *ab ingestis*, pazienti sottoposti a chemio- o radioterapia intensiva che presentano vomito, mucosite o diarrea.

5) In stati di ipermetabolismo, ogni qualvolta l'introduzione di alimenti per via orale è controindicata o insufficiente a sopperire a richieste caloriche e proteiche marcatamente aumentate.

6) Varie: insufficienza renale acuta, insufficienza epatica.

Fattori indispensabili per la nutrizione parenterale totale

Azoto proteico e calorie

La quantità di azoto proteico consigliata al giorno, espressa in grammi di proteine o aminoacidi per chilo di peso corporeo (per trasformare le proteine o gli aminoacidi, in grammi, in azoto proteico basta dividerli per 6,25), oscilla attorno a 2,5-4 g per i lattanti, 1,2-1,5 g per i bambini, 0,8-1,0 g per gli adolescenti più grandi e gli adulti. Queste cifre vanno opportunamente integrate in presenza di perdite proteiche, ad es. per malassorbimento o drenaggio di liquidi corporei all'esterno (secrezioni intestinali, versamenti). L'introduzione di 25-30 kcal/kg di peso corporeo al dì è in grado di ricoprire il fabbisogno energetico di un soggetto adulto normale a riposo, e consente di mantenere il bilancio azotato in equilibrio in condizioni basali, se contemporaneamente si somministra una quantità adeguata di proteine. Nei lattanti sono necessarie 100-150 kcal/kg/*die* e nei bambini 50-100 kcal/kg/*die*. In caso di preesistente denutrizione è necessaria l'aggiunta di quantità extra di proteine e calorie per consentire il recupero ponderale: fino a 50-80 kcal e 1,2-1,5 g di proteine per chilo al giorno.

Nell'individuo a digiuno e a riposo una quota dell'energia consumata proviene dalle proteine corporee: ciò comporta una negativizzazione dell'equilibrio azotato. Se si introducono calorie esogene senza azoto, si realizza un certo risparmio proteico. Tuttavia, raggiunto un certo limite, nemmeno l'introduzione di 700 kcal in assenza di proteine consente di risparmiare ulteriormente azoto (secondo Moore, in corso di digiuno, di breve o di lunga durata, l'introduzione di carboidrati fino a 750 g/*die* è in grado di ridurre l'escrezione azotata al minimo). Quando, invece, si somministrano assieme calorie e proteine, queste interagiscono tra loro, normalizzando l'equilibrio azotato. Un rapporto calorie/azoto proteico pari a 200-300 kcal/grammo di azoto, quale si riscontra nelle diete comuni, è in grado di sopperire alle necessità caloriche

Digitized by Google

dell'attività fisica. Nell'individuo normale a riposo l'apporto calorico totale ottimale per preservare il patrimonio proteico dell'organismo oscilla attorno a 150-250 kcal/grammo di azoto proteico.

Nei pazienti sotto stress, si ha un aumento della spesa metabolica a riposo e di conseguenza anche delle richieste caloriche (Kinney). L'attività metabolica basale aumenta del 12% per ogni grado centigrado di incremento della temperatura corporea. Ad es., un soggetto con febbre attorno a 39,4 °C necessita di 30-35 kcal/kg/*die*. In pazienti che hanno subito traumi importanti, la spesa metabolica a riposo può aumentare del 10-25% per un periodo di 2-3 settimane. In corso di sepsi le necessità caloriche possono salire del 10-50%, e raggiungere perfino il 50-125% rispetto a quelle di base in caso di ustioni termiche estese. In queste condizioni può esser necessario fornire fino a 50-100 kcal/kg/*die*, a seconda dell'entità del calo ponderale e dello stato metabolico. Queste situazioni di ipermetabolismo (infezioni, traumi, ustioni), sono anche caratterizzate da un accelerato catabolismo proteico con un incremento delle perdite azotate maggiore di quello della spesa calorica. In questi casi l'apporto proteico dovrebbe esser aumentato a 1,5-2,0 g/kg/*die* ed il rapporto calorie/azoto ridotto a 120-180 kcal per grammo di azoto proteico.

L'azoto proteico può esser somministrato sotto forma di idrolisati di caseina o fibrina, o come miscele di L-aminoacidi essenziali e non essenziali cristallini (ad es. Freamine®): attualmente gli idrolisati non vengono più impiegati (Greene, Holliday e Munro). Gli aminoacidi sono disponibili in soluzioni a differente concentrazione, da 3 a 10 g per 100 ml con l'aggiunta o meno di elettroliti e di elementi minerali, in cui gli aminoacidi essenziali costituiscono ca. il 30-50% del totale. Soluzioni contenenti solo aminoacidi essenziali (5 g/100 ml), con un basso contenuto di sodio e con l'aggiunta di istidina, vengono impiegate nei pazienti con insufficienza renale.

Substrati energetici

Come substrati energetici, nella n. p. totale si possono impiegare carboidrati, vari tipi di alcol, ed emulsioni lipidiche. Negli U.S.A. si ricorre principalmente a soluzioni ipertoniche di glicoso per uso parenterale (D-glicoso-monoidrato) in grado di fornire 3,4 kcal/g. Queste soluzioni, contenenti il 50-70% di glicoso in acqua, vengono miscelate con aminoacidi in proporzioni variabili fino a raggiungere una concentrazione finale di glicoso tra il 20 e il 40%; il glicoso è ottimamente utilizzato come substrato energetico e comunemente ben tollerato in quantità elevate.

Situazioni di stress (sepsi, interventi chirurgici, ustioni, pancreatite), come pure la somministrazione di corticosteroidi, possono provocare intolleranza al glicoso anche nel paziente non diabetico. In tal caso si osserva: iperglicemia, glicosuria e disidratazione ipertonica secondaria alla prolungata diuresi osmotica. La tolleranza al glicoso va valutata aumentandone la quantità da somministrare progressivamente nell'arco di pochi giorni e ricorrendo, se necessario, a insulina cristallina pronta per controllare l'iperglicemia, alla dose da 1,5 a 3 unità per ogni 100 cal (sotto forma di glicoso), da aggiungere direttamente all'infusione. Se le soluzioni ipertoniche vengono interrotte bruscamente può verificarsi un'ipoglicemia reattiva. Oltre al glicoso si sono impiegati come substrato energetico anche fruttoso, sorbitolo, etanolo e xilitolo; ognuna di queste sostanze ha alcune controindicazioni per cui non vengono più comunemente usate.

Lipidi

I lipidi vengono impiegati nella n. p. totale sia come substrato energetico che per fornire acidi grassi essenziali. La soluzione di più comune impiego è l'Intralipid®, costituita da un'emulsione di olio di semi di soia addizionata a fosfatidi di rosso d'uovo come emulsificanti stabilizzatori, e di glicerolo per rendere l'emulsione isotonica. L'Intralipid® è disponibile a concentrazioni del 10 o del 20%, con un contenuto calorico, rispettivamente, di 1,1 e 2,0 kcal/ml. In Europa sono anche disponibili emulsioni lipidiche addizionate ad aminoacidi e sorbitolo o xilitolo.

L'ac. linoleico, linolenico ed arachidonico sono acidi grassi essenziali, indispensabili, cioè, a una crescita normale e al mantenimento dello stato di salute. Una sindrome da carenza di acidi grassi essenziali caratterizzata da desquamazione cutanea, rallentata cicatrizzazione delle ferite, danno epatico, trombocitopenia e ritardo staturale è stata osservata in corso di diete carenti in grassi, in particolare in neonati e in bambini in fase di rapida crescita. Il fabbisogno di acidi grassi essenziali può esser soddisfatto somministrando l'1-6% delle calorie come emulsione lipidica (500-1500 ml di Intralipid® al 10% per settimana). Acidi grassi essenziali possono esser poi introdotti frizionando per via percutanea 15-30 ml di olio di cartamina ogni giorno.

Il fabbisogno in grassi per un soggetto adulto può arrivare a ca. 2 g/kg/*die* (1 g di lipidi fornisce 9 kcal). In situazioni di elevate richieste caloriche, la dose può essere aumentata fino a 3 g dopo un periodo di adattamento. Nei neonati e nei bambini piccoli si può arrivare gradualmente fino a valori di 4 g/kg/*die*.

In generale, quando si impiegano i grassi come principale substrato energetico, è consigliabile somministrare almeno il 20% delle calorie sotto forma di carboidrati.

Nei bambini e nei soggetti non in stato di stress, le emulsioni lipidiche costituiscono una valida fonte calorica, consentendo aumento di peso e positivizzazione del bilancio azotato, quando si aggiungano aminoacidi. È invece discutibile l'attività azotorisparmiante dei grassi in pazienti in stato di stress e in condizioni di ipermetabolismo. In queste situazioni di prevalente attività catabolica è probabile che il glicoso sia più efficace dei lipidi.

Impiegando l'emulsione lipidica al posto della soluzione ipertonica di glicoso come principale fonte calorica, si evita la necessità di inserire un catetere venoso centrale. Infatti, per la sua bassa osmolalità, l'emulsione può esser somministrata attraverso una vena periferica, soddisfacendo egualmente, con l'aggiunta di glicoso al 10% e di aminoacidi, a tutte le necessità nutritive e caloriche giornaliere.

L'infusione a lunga scadenza di 50 g di lipidi al giorno sembra esser scevra di pericoli; quantità maggiori possono invece provocare ipercolesterolemia. Va ricordato che gli acidi grassi si legano all'albumina, aumentando di conseguenza la quantità di bilirubina libera circolante: ciò può creare problemi in neonati itterici. Come complicanze occasionali sono state segnalate reazioni febbrili, brividi, sensazione di calore, vomito e dolori toracici e lombari.

Una sindrome da sovraccarico lipidico, caratterizzata da emorragie gastrointestinali e anomalie ematologiche è stata segnalata in passato a seguito dell'impiego di emulsioni di olio di semi di cotone, attualmente non più usate. Ogni preesistente condizione di alterato equilibrio dei grassi (iperlipidemia) costituisce una controindicazione all'impiego di emulsioni lipidiche. Pazienti affetti da epatopatie gravi, malattie polmonari, disturbi della coa-

Digitized by Google

gulazione e trombocitopenia vanno seguiti attentamente. Alcuni AA. considerano queste condizioni morbose una controindicazione all'impiego di quantità considerevoli di lipidi per via venosa (Meng).

Liquidi

La somministrazione giornaliera di liquidi dovrebbe comprendere 800 ml di acqua per compensare la *perspiratio insensibilis*, più 1200-1500 ml necessari a mantenere un volume urinario adeguato; 30-35 ml di acqua per kg di peso corporeo al giorno sono in genere sufficienti a ovviare a queste necessità nell'adolescenza più avanzata e nell'età adulta. Per il fabbisogno nei pazienti pediatrici v. sotto tab. III.

In caso di edema, insufficienza renale oligurica o scompenso cardiaco congestizio, queste quantità di liquidi vanno ridotte. In tal caso si possono impiegare soluzioni di glicoso al 70% onde fornire le calorie necessarie nel minor volume possibile di liquidi. L'ossidazione di carboidrati, proteine e grassi dà origine, rispettivamente, a 0,55, 0,41 e 1,07 ml di acqua per grammo di sostanza ossidata: di ciò va tenuto conto nel calcolare il fabbisogno idrico.

Perdite extra di liquidi possono esser compensate con soluzioni per n. p. totale addizionate ad elettroliti e sostanze minerali a seconda delle necessità.

Elettroliti, sostanze minerali ed elementi traccia

Il fabbisogno di questi elementi è variabile e dipende dalle condizioni degli apparati cardiovascolare e renale e dallo stato metabolico generale del paziente. Le usuali perdite renali o intestinali vanno ricostituite in conseguenza. I valori elencati nella tab. I sono approssimativi. Nei soggetti in fase di rapida crescita è consigliabile impiegare le dosi più elevate.

Il *sodio* e il *potassio* vanno somministrati sotto forma di cloruro e/o fosfato. In caso di acidosi metabolica parte del sodio può esser introdotto come acetato, senza ricorrere direttamente al bicarbonato perché esso fa precipitare il calcio presente nelle soluzioni.

Anche il potassio è disponibile come acetato.

Per quanto riguarda il bilancio elettrolitico e minerale, è necessario tener conto anche di eventuali altri farmaci che vengano contemporaneamente somministrati ai pazienti in trattamento con n. p. totale. Ad es., l'anfotericina incrementa l'escrezione renale del magnesio e del potassio; la carbenicillina disodica induce potassiuria e costituisce, già di per sé, un'importante fonte di sodio (5 mEq/g). Il *calcio* può esser somministrato come gluconato o sotto forma di altri sali ammenoché non coesista ipercalcemia. Il calcio è presente in quantità adeguata negli idrolisati di caseina.

Le elevate concentrazioni di glicoso impiegate e l'azione anabolizzante della n. p. totale favoriscono l'entrata del *fosforo* nelle cellule. Per questo motivo, all'inizio del trattamento può verificarsi ipofosforemia, specialmente nei pazienti denutriti, in quelli trattati con elevate quantità di antiacidi, oppure quando si aumenta il dosaggio del glicoso. Un accurato controllo nel tempo della fosforemia è quindi necessario in tutte queste situazioni, variando di conseguenza la quantità di fosfati da somministrare.

In genere non si aggiunge *ferro* alle soluzioni per n. p. totale; la somministrazione parenterale del metallo è però necessaria in quantità variabile a seconda delle necessità del paziente.

L'aggiunta di elementi traccia alle soluzioni va fatta 1 o 2 volte per settimana. Alcuni di questi elementi sono già presenti come contaminanti nelle soluzioni per uso parenterale. Diversi tipi di deficit di elementi traccia sono stati rilevati in corso di n. p. totale. Elevate perdite di *zinco* si possono verificare attraverso il tratto gastrointestinale in caso di diarrea, o di fuoruscita di liquidi intestinali drenati all'esterno mediante aspirazione o fistole: sono necessari 12-17 mg di zinco per ogni litro di liquido intestinale perduto.

Il *rame* e il *manganese*, essendo escreti principalmente attraverso la bile, vanno somministrati con cautela o addirittura omessi in caso di ostruzione delle vie biliari.

TAB. I. FABBISOGNO GIORNALIERO CONSIGLIATO DI ELETTROLITI, SOSTANZE MINERALI * ED ELEMENTI TRACCIA (PER VIA ENDOVENOSA)
(da Shils)

Sostanze (unità)	Lattanti e bambini piccoli (per kg di peso corporeo/die)	Adulti (al giorno)
Sodio (mEq)	3-5	>60
Cloro (mEq)	3-5	>60
Potassio (mEq)	3-5	>60
Magnesio (mEq)	0,3-0,5	10-20
Calcio (mg)	20-40	200-400
Fosforo (mg)	20-40	300-400
Iodio (μg)	3-5	1-2/kg
Zinco ** (mg)	0,3 (p) 0,1 (t)	2,5-4,0
Rame ** (mg)	0,02	0,5-1,5
Cromo ** (μg)	0,14-0,20	10-15
Manganese ** (mg)	0,002-0,01	0,15-0,8

* Valori in parte modificati.
** I criteri generali per i preparati ad uso parenterale degli elementi traccia sono quelli dell'A.M.A. Department of Foods and Nutrition.
(p) Per neonati prematuri fino a 3 kg di peso.
(t) Per neonati «a termine» e bambini fino a 5 anni di età.

Vitamine

In generale, nessun preparato vitaminico per via parenterale è completo. Per poter fornire a ogni paziente tutte

TAB. II. DOSE GIORNALIERA MEDIA DELLE DIVERSE VITAMINE (PER VIA ENDOVENOSA) *

Vitamina	Bambini (sotto gli 11 anni)	Adulti
A (retinolo) (U.I.)	2300	3300
D (U.I.)	400	200
E (α-tocoferolo) (U.I.)	7,0	10,0
Vit. K_1 (mg)	0.2	—
Tiamina (mg)	1,2	3,0
Riboflavina (mg)	1,4	3,6
Niacina (mg)	17,0	40,0
Piridossina (mg)	1,0	4,0
Ac. pantotenico (mg)	5,0	15,0
Ac. folico (μg)	140	400
Vit. B_{12} (μg)	1,0	5,0
Biotina (μg)	20,0	60,0
Ac. ascorbico (mg)	80,0	100

* Criteri generali formulati dal Nutrition Advisory Group of the A.M.A. (Shils).

Digitized by Google

le vitamine è necessario ricorrere settimanalmente a preparati a differente composizione. Di recente è comparso in commercio negli U.S.A. un nuovo preparato, somministrabile una volta al dì, che soddisfa il fabbisogno giornaliero di tutte e dodici le vitamine (con l'eccezione della Vit. K) secondo le raccomandazioni dell'American Medical Association Nutrition Advisory Group (Shils).

È preferibile aggiungere le vitamine direttamente alla soluzione da n. p. totale, e infondere poi lentamente per evitare che le vitamine stesse vadano perse con le urine. Nella tab. II abbiamo elencate le dosi consigliate nei bambini di peso attorno ai 10 kg o più e negli adulti. Nei lattanti, queste dosi (per kg di peso al dì) vanno ridotte a un decimo. Il dosaggio della Vit. K negli adulti è di 5 mg, 1 volta per settimana.

Nutrizione parenterale totale nell'insufficienza renale

In questi pazienti è necessario ridurre la quantità di liquidi, sodio, potassio, magnesio e fosforo, regolandola sulla base della diaresi giornaliera, delle perdite extrarenali, della frequenza delle sedute di dialisi e del grado di anabolismo. Per correggere l'acidosi si può poi aggiungere acetato di sodio (30-60 mEq/*die*) come fonte di bicarbonato. La concentrazione del potassio, fosforo e magnesio può andare incontro a una caduta nel corso della n. p. totale, malgrado l'insufficienza renale, a seguito della penetrazione di questi elettroliti all'interno delle cellule in conseguenza dello stato di anabolismo indotto dalla n. p. totale stessa. A causa dell'intolleranza alle proteine, il carico azotato da somministrare a questi pazienti va ridotto, limitandosi ai soli aminoacidi essenziali alla dose di 15-30 g/*die* con 500-800 kcal per ogni grammo di azoto proteico. Se il paziente viene dializzato spesso, se ne può allora aumentare la quantità ricorrendo a miscele di aminoacidi essenziali e non essenziali (in quantità equivalente a 40-80 g di proteine al giorno). In caso di insufficienza renale, l'istidina viene considerata un aminoacido essenziale (Abel *et al.*; Harvey *et al.*).

Nutrizione parenterale nell'insufficienza epatica

In pazienti con epatopatia cronica in fase di scompenso acuto è stata impiegata da Fischer una nuova miscela sperimentale contenente glicoso ipertonico, ricca di aminoacidi a catena ramificata e carente di aminoacidi neutri. Apparentemente, con questa soluzione si è ottenuta una migliorata tolleranza proteica con un concomitante miglioramento dello stato mentale.

Nutrizione parenterale totale in pediatria

La n. p. totale è indicata in pediatria in corso di anomalie gravi del tratto gastrointestinale, di diarrea cronica incontrollabile e in neonati con peso molto basso alla nascita. In letteratura, da più parti viene consigliato, anche nei lattanti e nei bambini, l'impiego delle emulsioni lipidiche come sabstrato energetico principale (Grotte *et al.*), in quanto somministrabili attraverso una vena periferica, per lo più del cuoio capelluto. Altri AA. (Heird *et al.*), invece, preferiscono le soluzioni ipertoniche di glicoso, nel qual caso si deve ricorrere a un catetere venoso centrale. Per quanto riguarda i criteri generali per la n. p. nei bambini v. tab. III.

Tra le complicanze peculiari della popolazione pediatrica va ricordata l'acidosi metabolica ipercloremica secondaria alle valenze acide potenziali presenti nelle miscele di aminoacidi (questo problema è stato risolto nei preparati più recenti del commercio impiegando sali dell'ac. acetico anziché di quello cloridrico), deficit di acidi grassi essenziali e iperammoniemia secondaria ai radicali ammonici presenti negli idrolisati proteici, oppure alla carenza di arginina di alcune soluzioni di aminoacidi.

TAB. III. CRITERI GENERALI PER LA NUTRIZIONE PARENTERALE NEI BAMBINI

	Neonati e lattanti	Bambini
Azoto proteico	2,5 g/kg/*die*	Tra 2,0-1,0* g/kg/*die*
Calorie	110 kcal/kg/*die*	Per i primi 10 kg: 100 kcal/kg/*die* per i successivi 10 kg: aggiungere 50 kcal/kg/*die* per ogni ulteriore kg: aggiungere 20 kcal/kg/*die*
Liquidi totali	100-150 ml/kg/*die*	Seguendo lo schema precedente fornire 100 ml per ogni 100 kcal somministrate
Grassi	Come frazione del substrato calorico totale fino a 4 g/kg/*die* Come fonte di acidi grassi essenziali: 4% di tutte le calorie somministrate	

* Da ridurre gradualmente con l'età, fino a 12 anni.

Formulazione delle soluzioni, preparati e tecniche di somministrazione

Le diverse soluzioni possono esser allestite in due modi: il primo consiste nel preparare direttamente ogni giorno le soluzioni per ogni singolo paziente sulla base delle sue peculiari necessità; l'altro consiste nell'associare adeguatamente i preparati standard del commercio. Le soluzioni vengono preparate in farmacia attraverso una cappa a flusso laminare, iniettando gli additivi attraverso un filtro. Quando le soluzioni ipertoniche di glicoso e di aminoacidi rimangono in contatto tra loro per lunghi periodi, si possono formare glicosamine e verificarsi ossidazione degli aminoacidi. Per tale motivo, qaeste soluzioni andrebbero infuse entro 24-48 h dall'allestimento e preparate *ex novo* volta per volta. Le soluzioni vanno preparate in flaconi di vetro o recipienti di plastica e iniettate mediante gocciolamento per gravità oppure con pompe motrici. Queste ultime sono preferibili in caso di n. p. totale centrale perché consentono di infondere le soluzioni a flusso costante e controllabile. Nel tubo deflussore, talvolta, si inseriscono filtri a membrana per impedire l'introduzione di materiale particolato e prevenire eventuali infezioni microbiche. Le emulsioni lipidiche vanno somministrate simultaneamente alle soluzioni di aminoacidi e glicoso, mescolandole immediatamente prima che qaeste entrino in vena, per mezzo di un tubo di infusione a Y a valle del filtro (se questo viene impiegato). Nella tab. IV sono illustrati tre schemi di n. p. totale a differente composizione per quanto riguarda i substrati.

Vie di somministrazione

Un catetere venoso centrale a permanenza è indispensabile quando si impiegano soluzioni ipertoniche. All'uopo si ricorre alla cateterizzazione della vena cava superiore mediante puntura percutanea della vena succlavia o giugulare esterna (figg. 1 e 2) (Linos *et al.*). È indispensabile verificare radiologicamente che il catetere sia in posizione corretta prima di iniziare la n. p. totale. Operando in

Digitized by Google

TAB. IV. PROTOCOLLI TIPO PER LA NUTRIZIONE PARENTERALE TOTALE
(da Jeejeebhoy, in *Harrison's Principles in Internal Medicine*)

Protocollo 1 - Substrato energetico 100% glicoso	
Dalle 8 a.m. alle 8 p.m.	
Soluzione di aminoacidi al 2% con glicoso al 25%	1500 ml
Elettroliti, secondo necessità [1]	30 ml ca.
Preparati multivitaminici [2]	da 5 a 10 ml
Dalle 8 p.m. alle 8 a.m.	
Soluzione di aminoacidi al 2% con glicoso al 25%	1500 ml
Elettroliti secondo necessità [1]	30 ml ca.
Miscela di elementi traccia 1-4 [3]	1 ml (ciascuno)
Composizione	
Aminoacidi (60 g)	240 kcal
Glicoso monoidrato (750 g)	2550 kcal
Lipidi	—
Calorie totali non proteiche	2550 kcal
Volume totale	3000 ml (ca.)
Elettroliti [1]:	
Na	130 mEq
K	80 mEq
Ca	10 mEq
Mg	11 mEq
P	14 mEq

Protocollo 2 - Substrato energetico 50% glicoso e 50% lipidi	
Dalle 8 a.m. alle 8 p.m.	
Soluzione di aminoacidi al 4% con glicoso al 25% [4]	750 ml
Elettroliti secondo necessità [1]	30 ml (ca.)
Preparati multivitaminici [2]	5-10 ml
Intralipid® 10% [4]	500 ml
Dalle 8 p.m. alle 8 a.m.	
Soluzione di aminoacidi 4% con glicoso al 25% [4]	750 ml
Elettroliti secondo necessità [1]	30 ml (ca.)
Miscela di elementi traccia 1-4 [3]	1 ml (ciascuno)
Intralipid® 10% [4] [5]	500 ml
Composizione	
Aminoacidi (60 g)	240 kcal
Glicoso monoidrato (375 g)	1275 kcal
Lipidi (100 g)	1100 kcal
Calorie totali non proteiche	2375 kcal
Volume totale	2600 ml ca.
Elettroliti come per il protocollo 1	

Protocollo 3 - Substrato energetico 85% lipidi e 15% glicoso	
Dalle 8 a.m. alle 8 p.m.	
Soluzione di aminoacidi al 6% con glicoso al 12% [5]	500 ml
Elettroliti secondo necessità [1]	30 ml (ca.)
Preparati multivitaminici [2]	5-10 ml
Intralipid® 10% [5]	1000 ml
Dalle 8 p.m. alle 8 a.m.	
Soluzione di aminoacidi al 6% con glicoso al 12% [5]	500 ml
Elettroliti secondo necessità [1]	30 ml (ca.)
Miscela di elementi traccia 1-4 [3]	1 ml (ciascuno)
Intralipid® 10% [5]	1000 ml
Composizione	
Aminoacidi (60 g)	240 kcal
Glicoso monoidrato (120 g)	408 kcal
Lipidi (200 g)	2200 kcal
Calorie totali non proteiche	2608 kcal
Volume totale	3100 ml ca.
Elettroliti come per il protocollo 1	

(1) Le concentrazioni elettrolitiche sono state calcolate nell'assunto che le soluzioni di aminoacidi ne siano prive; in caso contrario i valori saranno differenti. I valori forniti nella tabella sono capaci di preservare l'equilibrio elettrolitico in assenza di perdite abnormi attraverso l'apparato gastrointestinale, nel qual caso, è necessario apportare le opportune integrazioni.

(2) Negli U.S.A. si impiega, ad es., il preparato polivitaminico MVI® (USV Pharmaceutical Corp.), preparato che non è in commercio in Italia, dove sono presenti altre associazioni vitaminiche per uso intravenoso meno complete.

(3) Miscela di elementi traccia: 1 ml di ognuna delle seguenti soluzioni: soluzione 1: 1,6 mg/ml di Cu elementare sotto forma di cloruro di rame ($CuCl_2 \cdot 2H_2O$); 20 μg/ml di Cr elementare sotto forma di nitrato di cromo ($CrNO_3$); 120 μg/ml di Se elementare come ac. selenioso (H_2SeO_3); soluzione 2: 120 μg/ml di I elementare sotto forma di ioduro di potassio; soluzione 3: 3 mg/ml di Zn elementare sotto forma di solfato di zinco ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$); soluzione 4: 0,7 mg/ml di Mn elementare sotto forma di cloruro di manganese ($MnCl_2 \cdot 4H_2O$).

(4) L'emulsione di trigliceridi e la soluzione glicoso-aminoacidi vengono connesse alla sonda venosa centrale attraverso un tubo a Y e infuse simultaneamente.

(5) È molto importante che la soluzione glicoso-aminoacidi e l'Intralipid® siano infusi contemporaneamente attraverso un tubo di connessione a Y, perché in questo modo il glicoso si diluisce continuamente miscelandosi con l'Intralipid® e non arreca danno alla parete venosa. È consigliabile impiegare una pompa da infusione.

asepsi rigorosa e con tecnica scrupolosa si riesce, in genere, a ottenere che il catetere rimanga in sede a lungo senza complicanze infettive. In caso di n. p. totale prolungata o domiciliare, alcuni AA. (cfr. Raaf) ricorrono all'artifizio di proteggere l'imbocco del catetere sottopelle in un tunnel sottocutaneo. In caso di n. p. totale prolungata si sono impiegati anche *shunts* arterovenosi interni o esterni. Nei pazienti uremici è però frequente la trombosi e l'ostruzione di tale via d'accesso.

Nei lattanti o nei bambini le infusioni vengono somministrate attraverso vene del cuoio capelluto o del dorso della mano (Grotte *et al.*), oppure attraverso un catetere venoso centrale inserito attraverso la vena giugulare, interna o esterna, preparata chirurgicamente (Heird *et al.*). La scelta della via, ovviamente, dipende dalla tonicità della soluzione da infondere.

Controllo del paziente e complicanze

Giornalmente vanno controllati: peso corporeo, azotemia, glicemia, elettroliti, fosforemia e magnesiemia, finché non si sia stabilizzata la velocità di infusione; dopodiché questi parametri vanno controllati routinariamente 2 volte per settimana. Ogni 6 h si ricerca poi il glicoso e l'acetone nelle urine; ogni settimana si controllano la calcemia e tutti gli indici di funzione epatica, si esegue l'esame emocromocitometrico completo e si accertano altri parametri, sulla base della particolare situazione clinica in atto.

Complicanze tecniche (tab. V) possono verificarsi durante l'introduzione del catetere venoso centrale: pneumotorace, emotorace, embolia gassosa, infusione di liquidi in cavità pleurica, traumatismo dell'arteria o vena

Digitized by Google

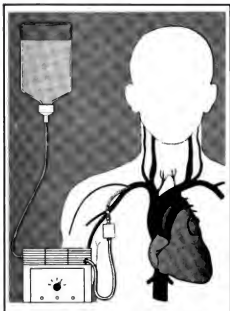



Fig. 1. Le soluzioni iperconcentrate vengono infuse direttamente attraverso un catetere introdotto nella vena cava superiore. La elevata portata ematica in questo vaso di grosse dimensioni consente una rapida diluizione delle soluzioni iperconcentrate fino a livelli di sicurezza. Il catetere può essere portato in sede attraverso la vena succlavia destra oppure anche attraverso la succlavia sinistra o una delle due giugulari.

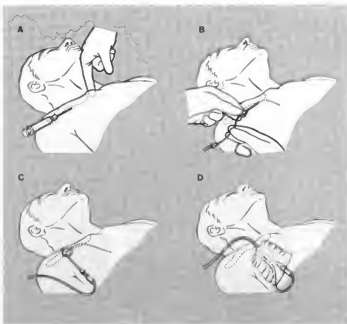
succlavia, lesione del plesso brachiale o del dotto toracico. Raramente, dopo n. p. totale prolungata può verificarsi trombosi della vena succlavia.

Le *complicanze infettive* sono meglio prevenibili introducendo il catetere con tecnica rigorosamente asettica e proteggendo accuratamente la sede di inserzione del medesimo. Durante la n. p. totale c'è però rischio costante di sepsi batterica o micotica da contaminazione del catetere centrale (tab. V). In tal caso è possibile dominare l'infezione solo rimuovendo il catetere stesso e somministrando antibiotici. In via alternativa, Shils consiglia di sostituire il catetere sulla guida di una sonda flessibile di metallo con una tecnica alla Seldinger modificata, evitando in tal modo di ripetere la puntura venosa per l'inserzione di un nuovo catetere.

Le *complicanze metaboliche* più comuni sono quelle legate all'alterata tolleranza al glicoso e alla caduta della fosforemia, potassiemia e magnesiemia per il rapido spostarsi all'interno delle cellule di questi elettroliti.

Iperglicemia può osservarsi in diabetici privi di adeguata copertura insulinica, nel neonato e nell'anziano e in pazienti sotto stress, specie se le soluzioni sono infuse rapidamente e la dose di glicoso aumentata in breve tempo.

Fig. 2. Tecnica per la cateterizzazione della cava superiore. *A*) Un ago numero 14 viene inserito in corrispondenza del punto medio della clavicola, lungo il bordo inferiore, e diretto verso la punta di un dito inserito con decisione nell'incisura soprasternale. Non appena si penetra nella succlavia si osserva la comparsa di un evidente getto di sangue nella siringa. *B*) Mantenendo il cono dell'ago caudalmente in direzione del flusso venoso, si sospinge un catetere numero 16 fino ad arrivare nella vena cava superiore. *C*) Il catetere viene suturato alla cute lateralmente al punto in cui si è praticata la puntura per impedirne i movimenti. A scopo antisettico si applica localmente una pomata disinfettante. *D*) La zona cateterizzata viene accuratamente ricoperta con un bendaggio sterile. Ciò consente anche di assicurare il catetere senza interferire con i movimenti del collo e della spalla. (*Da Dudrick e Duke, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

TAB. V. COMPLICAZIONI LEGATE ALLA INTRODUZIONE ED ALLA PERMANENZA IN VENA DEL CATETERE (da Sirovich)

Non settiche	*tecniche*	Puntura arteriosa	piccola emorragia - fistola arterovenosa
			stenosi arteria succlavia da ematoma periarterioso calcificato
			lacerazione arteriosa
		Malposizione del catetere con stravaso dei liquidi da infusione	idrotorace
			idromediastino
		Pneumotorace - Enfisema sottocutaneo	
		Ematoma sottocutaneo - Emotorace - Emomediastino	
		Embolia	gassosa
			solida, ad opera di frammenti di catetere
		Lesione del plesso brachiale - Puntura di vasi linfatici	
	spontanee	Trombosi della vena succlavia e dei suoi rami	
		Ostruzione del catetere per coagulazione del sangue nel suo lume	
Settiche (sepsi da cannula)	*locali*	Tromboflebite	
	generali	Embolizzazioni micotiche (tromboflebiti embolizzanti)	
		Batteriemie - Setticemie - Setticopiemie	
		Endocarditi - Ascessi a distanza	

Un incremento graduale della velocità di infusione delle soluzioni glicosate consente, inoltre, di riconoscere tempestivamente stati diabetici in precedenza insospettati, come pure altre condizioni morbose che predispongono all'intolleranza ai carboidrati. Per questi motivi è consigliabile iniziare con non più di 1200 cal sotto forma di glicoso. La comparsa di un'iperglicemia improvvisa in un paziente in precedenza in equilibrio può costituire, inoltre, il primo segno di una sepsi. Un'iperglicemia prolungata nel tempo e non controllata, con poliuria e disidratazione, può rendersi responsabile di un coma iperosmolare, non chetotico.

Per evitare la comparsa di *ipoglicemia* reattiva, è necessario che le soluzioni ipertoniche di glicoso siano interrotte gradualmente. Nel caso queste debbano esser sospese improvvisamente, è consigliabile proseguire con del glicoso al 10%. Ovviamente è possibile che taluni episodi ipoglicemici siano secondari a iperdosaggio di insulina.

Nei pazienti con edema può osservarsi *iponatremia* da diluizione. In tal caso è necessario ridurre il carico idrico concentrando l'apporto calorico in glicosate al 70%. L'iponatremia può esser anche secondaria a una inadeguata ricostituzione del patrimonio idrico in presenza di perdite attraverso drenaggi gastrointestinali.

In caso di apporto di liquidi inadeguato rispetto al sodio, specie in presenza di elevate perdite idriche (diarrea, glicosuria persistente), può verificarsi *ipernatremia*. Malgrado l'aggiunta di potassio alle dosi consigliate (60-100 mEq/*die*), può osservarsi ugualmente *ipopotassiemia* se nel calcolo della quantità da infondere non si tiene conto anche della quota che penetra all'interno delle cellule per l'aumentato stato anabolico del paziente, come pure delle perdite conseguenti a diarrea o a farmaci.

Un'alcalosi metabolica può esser causa, come pure conseguenza, di deplezione potassica.

Iperpotassiemia può comparire in presenza di insufficienza renale (specialmente se acuta e in fase oligurica) e di acidosi. *Ipofosforemia* può manifestarsi a seguito di apporto inadeguato di fosfati, specie nei primi giorni della n. p. totale e in soggetti denutriti, trattati *ex abrupto* con quantità elevate in glicoso. Nell'insufficienza renale si può osservare *iperfosforemia*.

Ipomagnesiemia può verificarsi in seguito ad aumentata escrezione di magnesio attraverso l'apparato gastrointestinale o per cause farmacologiche. In corso di insufficienza renale può osservarsi invece *ipermagnesiemia*.

Iperammoniemia è stata segnalata in soggetti con insufficienza epatica e in pazienti pediatrici.

Ipercalcemia può osservarsi occasionalmente in pazienti con iperparatiroidismo secondario o sottoposti a immobilizzazione prolungata.

Nella tab. VI sono elencate le principali complicanze metaboliche della n. p. totale e la loro più probabile etiologia.

Una *steatosi epatica* è un'evenienza piuttosto frequente quando si impiega glicoso come solo substrato calorico non proteico. All'inizio della n. p. totale può osservarsi un innalzamento moderato degli enzimi di origine epatica in circolo. Si tratta, però, di alterazioni comunemente transitorie e solo raramente associate a iperbilirubinemia ed epatomegalia. Ittero da n. p. totale può osservarsi nei prematuri e nei neonati. Non ci sono prove che la n. p. totale possa provocare danno epatico cronico.

In passato è stata segnalata la comparsa di *acidosi ipercloremica* secondaria al carico di valenze acide legate ai sali di aminoacidi cationici con cloro. Questo problema è stato ora risolto con nuovi preparati contenenti acetato.

NUTRIZIONE PARENTERALE PARZIALE

Come già detto in precedenza, la somministrazione endovenosa di glicoso è in grado di ridurre il catabolismo proteico in un soggetto a digiuno, ma non di positivizzare il bilancio azotato. L'infusione di soluzioni isotoniche di aminoacidi alla concentrazione di 1-2 g per chilo di peso corporeo al giorno si è invece dimostrata capace di migliorare in modo più evidente l'equilibrio azotato (Hoover *et al.*, 1975; Greenberg *et al.*, 1976; Blackburn *et al.*, 1976), di favorire la sintesi albuminica (Skillman *et al.*, 1976), e quindi di preservare il patrimonio cellulare dell'organismo (Shizgal *et al.*, 1979). A parità di contenuto calorico, le soluzioni di aminoacidi si sono dimostrate più efficaci delle soluzioni glicosate al 5% nel ridurre i deficit proteici.

Le principali fonti d'energia, nell'uomo, sono glicoso e acidi grassi liberi; tuttavia, in circostanze particolari, l'organismo è in grado di utilizzare, a scopi energetici, anche corpi chetonici. La somministrazione di glicoso stimola la secrezione endogena di insulina, che, a sua volta, riduce la lipolisi e quindi la liberazione di acidi grassi liberi e corpi chetonici.

L'azione azotorisparmiante degli aminoacidi è attribuita all'ottenimento di livelli glicemici e insulinici più bassi rispetto alla semplice soluzione glicosata al 5% (Blackburn). La presenza di chetonuria nelle urine in tali circostanze riflette la lipolisi endogena e il metabolismo di substrati energetici non proteici (Blackburn).

La soluzione aminoacidica tipo contiene 35-50 g di aminoacidi con l'aggiunta di elettroliti, sostanze minerali e vitamine in quantità simili a quelle raccomandate nella n. p. totale (v. sopra). Poiché, però, tali soluzioni hanno un contenuto calorico inadeguato, il loro impiego mal si

Digitized by Google

TAB. VI. COMPLICANZE METABOLICHE DELLA NUTRIZIONE PARENTERALE TOTALE
(da Dudrick e Duke, modificata)

Problema metabolico	Possibile etiologia
1. *Metabolismo glicidico*	
a) iperglicemia, glicosuria, diuresi osmotica, disidratazione e coma iperosmolare non chetotico	dosaggio eccessivo o infusione troppo rapida di glicoso; deficit di secrezione endogena di insulina; glicocorticoidi; sepsi
b) chetoacidosi nei diabetici	inadeguata risposta insulinica endogena; inadeguato dosaggio di insulina esogena
c) ipoglicemia postinfusione (da rimbalzo)	secrezione insulinica endogena persistente per prolungata stimolazione insulare da parte della soluzione iperconcentrata di glicoso
2. *Metabolismo degli aminoacidi*	
a) acidosi metabolica ipercloremica	cloruro presente in eccesso nelle soluzioni cristalline di aminoacidi
b) squilibrio del profilo aminoacidico del siero	composizione non fisiologica delle soluzioni impiegate
c) iperammoniemia	eccesso di valenze ammoniche negli idrolisati proteici; carenza di arginina, ornitina, ac. aspartico e/o ac. glutammico nelle soluzioni di aminoacidi; disordini epatici primitivi
d) iperazotemia prerenale	infusione eccessiva di lisati proteici o aminoacidi
3. *Metabolismo calcio-fosforo*	
a) ipofosfatemia 1) riduzione del 2,3-difosfoglicerato intraeritrocitario 2) aumentata affinità dell'emoglobina per l'O_2 3) aberrazioni del metabolismo intermedio eritrocitario	inadeguata somministrazione di fosforo; ridistribuzione del fosforo circolante nelle cellule e/o nello scheletro
b) ipocalcemia	inadeguata somministrazione di calcio; in risposta al ripristino della fosforemia senza infusione simultanea di calcio
c) ipercalcemia	eccessiva somministrazione di calcio; eccessiva somministrazione di Vit. D
d) deficit di Vit. D; ipervitaminosi D	somministrazione inadeguata o eccessiva di Vit. D
4. *Metabolismo degli acidi grassi essenziali*	
a) livelli sierici inadeguati di fosfolipidi contenenti ac. linoleico e/o arachidonico	inadeguata somministrazione di acidi grassi; inadeguata somministrazione di Vit. E
5. *Varie*	
a) ipopotassiemia	apporto inadeguato di potassio rispetto alla sintesi proteica
b) iperpotassiemia	eccessiva somministrazione di potassio, specialmente in caso di acidosi metabolica
c) ipomagnesiemia	somministrazione di magnesio inadeguata rispetto alle necessità per il metabolismo proteico e glicidico
d) anemia	deficienza di ferro; deficienza di ac. folico; deficienza di Vit. B_{12}; deficienza di rame; altre
e) fenomeni emorragici	deficienza di Vit. K
f) ipervitaminosi A	eccessiva somministrazione di Vit. A
g) aumento delle SGOT, SGPT e della fosfatasi alcalina nel siero	induzione enzimatica secondaria a squilibrio aminoacidico; accumulo in eccesso di glicogeno e/o grassi nel fegato

addice ai soggetti gravemente denutriti o in condizioni di marcato ipermetabolismo. Queste soluzioni possono poi non essere tollerate dai pazienti con impegno epatico o renale.

Dal punto di vista pratico, non si ricorre mai di routine ai soli aminoacidi come unico mezzo di supporto nutritivo. La loro somministrazione in associazione al glicoso in quantità tale da soddisfare le richieste caloriche, ne consente, invece, un'utilizzazione più efficiente di quando sono somministrati da soli. L'osmolalità del glicoso concentrato è però il fattore che limita l'apporto calorico endovenoso, poiché soluzioni iperosmolari possono provocare trombosi venosa (l'osmolalità delle soluzioni di glicoso al 10, 20 e 30% è, rispettivamente, di 523, 1250 e 2100 mOsm/kg di H_2O). Se invece, alle soluzioni di aminoacidi al 3-10% e glicoso al 10% si aggiungono emulsioni lipidiche isosmotiche (alcuni usano fruttoso, aminoacidi e lipidi) è possibile somministrare per via parenterale periferica fino al 50-80% del fabbisogno calorico. Tali associazioni comportano solo un rischio modesto di trombosi venosa periferica e consentono di evitare i pericoli di sepsi e altre complicanze legate alla presenza di cateteri venosi centrali. Inoltre: poiché il metabolismo dei lipidi non richiede insulina, è minore il rischio di iperglicemia in caso d'intolleranza al glicoso. Infine: le soluzioni lipidiche possono esser interrotte bruscamente senza pericolo di ipoglicemia reattiva e consentono anche di sopperire alle necessità di acidi grassi essenziali dell'organismo.

Le indicazioni alla n. p. periferica parziale (o di sostegno) sono le seguenti.

1) Integrare un apporto alimentare inadeguato per via enterale.

2) Fornire un sostegno nutritivo per un breve periodo di tempo, inferiore a 2 settimane in pazienti incapaci di alimentarsi. Se la malattia dura più a lungo, se il paziente è ipercatabolico o malnutrito, o se le richieste caloriche sono superiori alle 2000 kcal/*die*, è necessario ricorrere alla n. p. totale.

3) Incrementare significativamente l'apporto calorico e

Digitized by Google

TAB. VII. SOLUZIONI CONSIGLIATE PER LA NUTRIZIONE PARENTERALE PERIFERICA PARZIALE

Aminoacidi (ml)				
7%	1000	1000	1500	—
10%	—	—	—	1000
Glicoso (ml)				
10%	1000	1500	2000	2000
Emulsione lipidica (ml)				
10%	500	—	—	500
20%	—	500	500	500
Volume totale * (ml)	2500	3000	4000	4000
Calorie (kcal)	1170	1790	2100	2630
Aminoacidi (g)	70	70	105	100
Azoto (g)	11	11	16,5	16

* I volumi maggiori vanno impiegati nei pazienti con richieste addizionali di liquidi per perdite extrarenali

azotato in caso di perdite marcate di liquidi (fistole, drenaggio nasogastrico o da uno stoma, diarrea). Quando è possibile un bilancio esatto di tali perdite si può ricorrere a miscele di glicoso al 10%, aminoacidi e lipidi al posto del glicoso al 5% ovviando, in alcuni casi, alla necessità di ricorrere alla n. p. totale.

Nella tab. VII abbiamo elencato diversi tipi di soluzioni contenenti glicoso-aminoacidi-lipidi. Gli elettroliti, le sostanze minerali, gli elementi traccia e le vitamine vanno aggiunti alle dosi raccomandate in precedenza. In caso di perdite abnormi è necessaria un'adeguata correzione.

L'emulsione lipidica viene infusa simultaneamente alle soluzioni di glicoso-aminoacidi, ma separatamente da esse, attraverso un tubo a Y. In tal modo il glicoso e gli aminoacidi si diluiscono costantemente, prima di entrare in vena, nell'emulsione lipidica isotonica.

Bibliografia

TESTI FONDAMENTALI

Dudrick S. J., Duke J. H. jr., *Parenteral Nutrition - Intravenous Hyperalimentation*, in Bockus H. L. ed., *Gastroenterology*, 1976, Saunders, Philadelphia.
Fischer J. E., *Total Parenteral Nutrition*, 1976, Little, Brown, Boston.
Goodhart R. S., Shils M. E. eds., *Modern Nutrition in Health and Disease*, 1980, 6 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Greene H. L., Holliday M. A., Munro H. N. eds., *Clinical Nutrition Update-Amino Acids*, 1977, AMA, Chicago.
Margen S., Caan B. eds., *Applied Nutrition in Clinical Medicine*, in *Med. Clin. North Am.*, Sept. 1979, **63**, 5.
Meng H. C., Wilmore D. W. eds., *Fat Emulsion in Parenteral Nutrition*, 1976, AMA, Chicago.
White P. L., Nagy M. E. eds., *Total Parenteral Nutrition*, 1974, Publ. Science Group, Action, Mass.
Wilmore D. W., *The Metabolic Management of the Critically Ill*, 1977, Plenum, New York.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI SPECIFICI

Abel R. M. *et al.*, *N. Engl J. Med.*, 1973, **288**, 695.
A.M.A., *J.A.M.A.*, 1979, **241**, 2051.
Blackburn G. L. *et al.*, in Fischer J. E., *Total Parenteral Nutrition*, 1976, Little, Brown, Boston, p. 363.
Chipponi J. X. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1981, **95**, 114.
Dudrick S. J., Vars H. M., Rhoads J. E., *Fortschr. Parenteralen Ernährung*, 1967, **2**, 16.
Dudrick S. J., Rhoads J. E., *Sci. Am.*, 1972, **226**, 73.
Dudrick S. J., Duke J. H., in Bockus H. L., *Gastroenterology*, II, 1976, Saunders, Philadelphia, p. 395.
Fischer J. F., *Surgery*, 1976, **80**, 77.
Greenberg G. R. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1976, **294**, 1411.
Grotte G. *et al.*, in Fischer J. E. ed., *Total Parenteral Nutrition*, 1976, Little, Brown, Boston, p. 349.
Harvey K. B. *et al.*, *Am. J. Clin. Nutr.*, 1980, **33**, 1586.
Heird W. C. *et al.*, in Fischer J. E. ed., *Total Parenteral Nutrition*, 1976, Little, Brown, Boston, p. 253.
Hoover H. C. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1975, **293**, 172.
Jeejeebhov K. N. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1976, **57**, 125.
Kinney J. M., in Fischer J. E. ed., *Total Parenteral Nutrition*, 1976, Little, Brown, Boston, p. 135.
Linos S. *et al.*, *Mayo Clin. Proc.*, 1980, **55**, 315.
Meng H. C., in Fischer J. E. ed., *Total Parenteral Nutrition*, 1976, Little, Brown, Boston, p. 325.
Moore F., *J. Enter. Parenter. Nutr.*, 1980, **4**, 247.
Nash M., in Edelman C. L. ed., *Pediatric Kidney Disease*, 1978, Little, Brown, Boston, p. 293.
Raaf J., *Clin. Bull.*, 1980, **10**, 91.
Shils M. E., *Bull. Parenter. Drug Assoc.*, 1976, **30**, 226.
Shils M. E., in Goodhart R. S., Shils M. E. eds., *Modern Nutrition in Health and Disease*, 1980, 6 ed., Lea & Febiger, Philadelphia, p. 1129.
Shizgal H. M. *et al.*, *Surgery*, 1979, **85**, 496.
Skillman J. J. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1976, **295**, 1037.
Sirovich M. G., Rutolo A., Andrich R., Del Vecchio T., *Atti Accad. Lancisiana Roma*, 1977, **21**, 91.

CARLOS FLOMBAUM, PARKER VANAMEE E MARIAN ISAACS

NUZIALITÀ: v. DEMOGRAFIA (IV, 2086).

NYCTOTHERUS GENERE

È un genere di Protozoi (v.), appartenente alla classe dei Ciliati che comprende specie parassite dell'intestino dei pesci, anfibi e insetti; una di queste, *N. faba*, descritta per la prima volta nel 1899 da Schaudinn, può interessare maggiormente il medico in quanto, in rare occasioni, è stata trovata nell'intestino dell'uomo. Questo parassita è considerato apatogeno, ma non si conosce nulla del suo ciclo di vita e della sua patologia potenziale.

N. faba misura 26-28 μm di lunghezza, 16-18 μm di larghezza e 10-12 μm di spessore; ha forma di fava leggermente incurvata, è appiattito dorsoventralmente e presenta, sul lato concavo, un cospicuo peristoma circondato da ciglia, che si estende dalla parte anteriore sino a circa metà del corpo, terminando in un corto «esofago» che si apre nell'endoplasma. L'endoplasma contiene un grosso vacuolo contrattile posteriormente e un macronucleo sferico di 6-7 μm vicino a un micronucleo di 1-2 μm di diametro nella zona centrale.

Bibliografia

Faust E. C., Russell P. F., Jung R. C., *Craig and Faust's Clinical Parasitology*, 1970, 8 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Noble E. R., Noble G. A., *Parasitology. The Biology of Animal Parasites*, 1973, 3 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.

GIANFRANCO BORTOLETTI

Digitized by Google

O

OBESITÀ

F. *obesité*. - I. *obesity*. - T. *Fettleibigkeit*. - S. *obesidad*.

SOMMARIO

OBESITÀ

Definizione e generalità

L'obesità è una forma morbosa largamente diffusa, soprattutto nelle popolazioni a più elevato tenore di vita, caratterizzata sostanzialmente da un esagerato e diffuso accumulo di triacilgliceroli, o trigliceridi, nel tessuto adiposo.

Tale accumulo può iniziare a qualunque età della vita, si sviluppa progressivamente e può portare il peso del paziente a livelli estremamente elevati.

L'o. costituisce una condizione morbosa presente nella storia umana fin dall'antichità, tuttavia soltanto in tempi relativamente recenti essa è stata considerata una vera malattia e solamente in questo secolo è stata studiata con cura e valutata nella sua reale pericolosità (fig. 1).

La diffusione dell'o. è molto variabile nelle varie popolazioni e dipende sia da fattori genetici che da fattori economico-sociali. Gli studi finora condotti sulla sua incidenza nelle varie popolazioni non hanno dato risultati veramente attendibili per le numerose difficoltà metodologiche che si frappongono a una valutazione esatta; limitando l'attenzione alla popolazione adulta degli U.S.A., i dati forniti dalle Compagnie di Assicurazione indicano che il 6% degli uomini e l'11% delle donne fra i 20 e i 69 anni hanno un peso superiore del 20% o più al

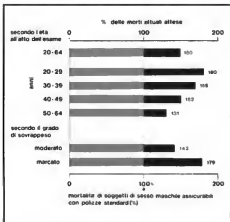



Fig. 1. Effetti dell'o. sull'aspettativa di vita. Gli istogrammi *in nero* rappresentano l'eccesso di mortalità in soggetti in sovrappeso. (*Da J. Tepperman, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

peso medio e rispettivamente del 24% e del 32% al peso «desiderabile».

Inoltre dai dati in questione risulta che la percentuale di soggetti che presenta un peso superiore del 20% rispetto al peso «desiderabile» aumenta con l'aumentare dell'età.

Per quanto queste percentuali non siano estrapolabili senza riserva alle altre popolazioni del mondo occidentale, è certo che l'o. costituisce una situazione morbosa largamente diffusa in tutto il mondo e che, a parità di altri fattori, la sua incidenza nella popolazione va aumentando con il miglioramento del livello economico.

Criteri di valutazione generale

Poiché l'o. consiste in un accumulo eccessivo di trigliceridi che aumenta la massa del tessuto adiposo, appare evidente che il riconoscimento clinico di questa situazione morbosa dovrebbe basarsi sulla misura della quantità di tessuto adiposo presente nell'organismo. Poiché, però, le tecniche per la misura del tessuto adiposo sono complicate e non utilizzabili nella pratica clinica, e poiché l'esagerata deposizione di lipidi nel tessuto adiposo si traduce in un proporzionale aumento del peso corporeo, la definizione e il riconoscimento clinico dell'o. si fondano abitualmente sulla valutazione del peso, rapportato alla statura del soggetto.

Poiché in una popolazione il peso corporeo ha distribuzione unimodale, la definizione di o. deve obbligatoriamente fare riferimento a un limite convenzionale. Quale debba essere questo limite è cosa difficile da stabilire e sulla quale si sono avute numerose discussioni.

Per quanto l'accordo non sia universale, al momento attuale appare ragionevole, in accordo con la maggioranza degli studiosi dell'argomento, considerare «obeso» quel soggetto in cui l'accumulo di trigliceridi sia tale da far superare del 20% il peso «desiderabile».

Il secondo punto fondamentale per la diagnosi di o. riguarda la definizione del peso di riferimento sul quale calcolare la deviazione dei pesi individuali. Numerose ricerche hanno determinato il peso medio di varie popolazioni (v. PESO CORPOREO). Nonostante il loro indubbio interesse antropologico, i dati ottenuti in questi studi non sono utilizzabili per valutare la normalità dello stato di nutrizione di un certo soggetto; infatti il concetto di sovrappeso corporeo non si riferisce all'eccesso ponderale rispetto al peso medio di una popolazione, quanto piuttosto all'eccesso ponderale rispetto a quel peso «ideale» o «desiderabile» che appare legato ad una più bassa incidenza di forme morbose e a una più lunga aspettativa di vita (v. MALATTIA).

A questo proposito, per il calcolo del peso ideale sono state proposte e vengono usate diverse formule (tab. 1); tuttavia la soluzione più pratica consiste verosimilmente nell'uso di apposite tabelle nelle quali per le varie età sono indicati i pesi «desiderabili»; da questo genere di tavole Garrow ha tratto la fig. 2 che mostra, per le varie stature, i pesi ottimali e che può essere utilmente impiegata per valutare lo stato di nutrizione di un soggetto.

Essendo la misurazione del peso corporeo un indice tutt'altro che rigoroso della quantità di tessuto adiposo presente nell'organismo, sono state elaborate diverse tecniche per la determinazione del grasso corporeo totale.

La misura dello spessore delle pliche cutanee costituisce un metodo rapido e semplice per determinare il grasso totale dell'organismo. Questo metodo stima, in realtà, il tessuto adiposo sottocutaneo e si fonda sul presupposto che vi sia una relazione molto stretta fra questo e l'adipe presente nei tessuti profondi.

TAB. 1. FORMULE PROPOSTE PER IL CALCOLO DEL PESO «IDEALE» O «DESIDERABILE»

Formula di Broca

$$\text{Peso} = \text{statura} - 100 \text{ (per l'uomo)}$$
$$\text{Peso} = \text{statura} - 104 \text{ (per la donna)}$$

Formula di Brusch

$$\text{Peso} = \text{statura} - 105 \text{ (per una statura 165)}$$
$$\text{Peso} = \text{statura} - 110 \text{ (per una statura 170)}$$

Formula di Lorentz (modificata da Van der Vaael)

$$\text{Peso} = \text{statura} - 100 - \frac{\text{statura} - 150}{4}$$

Formula di Creff e Herschberg

$$\text{Peso} = \left(\text{statura} - 10 + \frac{\text{età}}{10}\right) 0{,}9$$

Formula elaborata dalla Life Insurance Company

$$\text{Peso} = 50 + 0{,}75\,(\text{statura} - 150)$$

Formula di Bornhardt

$$\text{Peso} = \frac{\text{statura} \times \text{perimetro toracico medio}}{240}$$

Indice della massa corporea (B.M.I.) $= \dfrac{\text{peso}}{\text{altezza}^2}$

La formula elaborata dalla Life Insurance Company indica espressamente il peso che si accompagna alla maggiore speranza di vita. I pesi sono espressi in chilogrammi e la statura in centimetri.

Una valutazione sufficientemente accurata comporta la misura delle pliche cutanee in almeno quattro regioni: la bicipitale, la tricipitale, la sottoscapolare e la soprailiaca; tuttavia da alcuni AA. è stata proposta una analisi molto più estesa che comporta la valutazione di 12 pliche cutanee.

Misure del grasso corporeo totale dirette, ma di difficile realizzazione, sono state ottenute mediante l'impiego di gas molto solubili nei lipidi come il kripton (^{85}Kr) o il ciclopropano radioattivi.

Un altro gruppo di metodiche per la misura della massa adiposa totale è basato sulla determinazione della massa magra e sulla sottrazione di questa dal peso corporeo

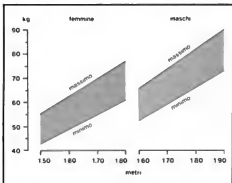



Fig. 2. Intervalli di peso ottimale in rapporto alla statura in uomini e in donne con vestiti leggeri. (*Da J. S. Garrow, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

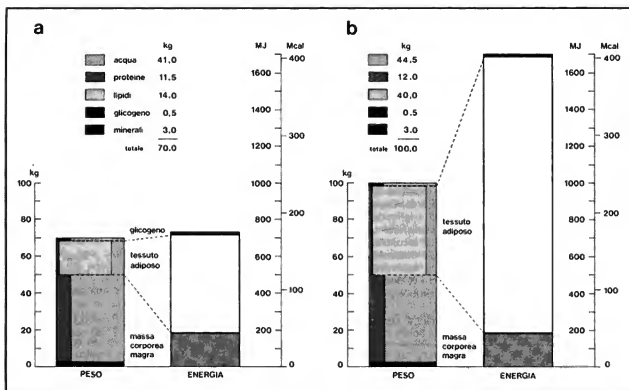



Fig. 3. Composizione corporea di un uomo adulto normale di 70 kg (*a*) e di un obeso adulto di 100 kg (*b*). I diagrammi colorati indicano la composizione approssimativa della massa magra e del tessuto adiposo in termini di peso di acqua, proteine, lipidi e minerali; i diagrammi *in bianco* e *grigio* mostrano il valore energetico equivalente di questi componenti. (*Da J. S. Garrow, modificata e ridisegnata*).

poreo. In genere la massa magra dell'organismo viene valutata attraverso la misura dell'acqua totale corporea e/o del potassio totale corporeo. La prima misura viene effettuata somministrando una dose di acqua marcata con tritio, e valutando poi la diluizione della dose stessa nell'acqua totale dell'organismo; la seconda, invece, si compie determinando, mediante uno spettrometro di massa, le radiazioni dell'isotopo naturale ^{40}K del corpo umano. Nell'un caso e nell'altro, sulla base di certe assunzioni quantitative, è possibile passare dall'acqua corporea totale e dal potassio totale corporeo alla massa magra dell'organismo e infine da questa alla massa adiposa. Più semplicemente, è anche possibile passare dall'acqua totale al grasso corporeo mediante la formula:

$$\text{grasso corporeo} = \text{peso} - \frac{\text{acqua totale}}{0{,}72}$$

Obesità e composizione corporea

Negli studi sulla composizione corporea l'organismo viene tradizionalmente suddiviso in due parti fondamentali e distinte: la «massa corporea magra» (*lean body mass*) e la «massa adiposa» (*body fat*). Mentre quest'ultima è rappresentata esclusivamente dal tessuto adiposo, la prima è costituita da una grande varietà di tessuti distribuiti nei diversi organi; nonostante questa caratteristica la sua composizione appare relativamente costante. In prima approssimazione, in un individuo di 70 kg la «massa corporea magra» è costituita da 36 kg di acqua, 11 kg di proteine, 500-800 g di glicogeno e 3 kg di minerali.

Com'è ovvio, i rapporti quantitativi fra «massa corporea magra» e «massa adiposa» variano grandemente fra soggetti normopesi e soggetti in sovrappeso. Secondo le valutazioni di Kjelberg e Reizenstein, nel soggetto normale la cosiddetta «massa magra» si aggira tra i 41 e i 59 kg, mentre quella adiposa è compresa fra i 16 e i 18 kg; nell'obeso, invece, la «massa magra» oscilla fra i 46 e i 72 kg, mentre la «massa adiposa» può raggiungere i 42-52 kg, rappresentando così fino al 52% del peso corporeo.

Nella fig. 3 è schematizzata la composizione corporea di un soggetto normale di 70 kg e di un obeso di 100 kg; oltre alla composizione chimica sono indicate le calorie immagazzinate nei due tipi di organismo.

La composizione del tessuto adiposo è stata valutata mediante l'analisi del grasso sottocutaneo e, secondo i dati riportati in letteratura, appare costituita nel soggetto di peso normale dal 18% di acqua, dal 78% di grassi e dal 2% di proteine. Nell'obeso la composizione percentuale del tessuto adiposo mostra una riduzione dell'acqua e appare rappresentata dal 13% di acqua, dall'83% di grassi e dal 2% di proteine.

Per quanto poi concerne i compartimenti idrici, in passato ha trovato larga diffusione l'opinione che nel soggetto in sovrappeso i tessuti avessero una particolare tendenza alla ritenzione di quantità abnormi di acqua e di sale (idrofilia tessutale). Al contrario, le determinazioni effettuate più recentemente hanno dimostrato che, nell'obeso, l'acqua è presente in quantità minori rispetto al soggetto di peso normale.

Così, sia l'acqua corporea totale e l'acqua extracellu-

lare, sia la massa plasmatica, pur essendo aumentate in assoluto nell'obeso, quando vengano rapportate al peso corporeo appaiono chiaramente diminuite. La riduzione più importante appare essere probabilmente quella dell'acqua extracellulare, la quale passerebbe dal 21,1% del soggetto normale al 16,8% del paziente in sovrappeso.

Classificazione

Nel tempo l'o. è stata classificata in vari modi, assumendo a fondamento delle distinzioni nosografiche differenti fenomeni. Così si è parlato di o. armonica e disarmonica, di o. ginoide e androide, di o. stenica e flaccida, di o. statica e dinamica. Attualmente gran parte di queste classificazioni ha perduto importanza sul piano fisiopatologico e mantiene soltanto un valore descrittivo.

In realtà la nostra ignoranza su molti dei fenomeni che provocano o favoriscono l'accumulo di trigliceridi nell'organismo rende impossibile una classificazione unitaria e completa delle varie forme di o. che si incontrano in patologia umana. La grande varietà delle situazioni cliniche e delle sindromi nelle quali è presente un eccesso di tessuto adiposo, induce ad affermare che l'o. non costituisce una *malattia singola,* ma rappresenta piuttosto una condizione morbosa alla quale si può giungere attraverso meccanismi diversi.

TAB. II. CLASSIFICAZIONE DELLE OBESITÀ
(da Fogarty, in Bondy e Rosenberg)

I. **Cause etiologiche**
   1. Disfunzione ipotalamica
      a) tumori
      b) infiammazione
      c) trauma accidentale o chirurgico
      d) aumento della pressione endocranica
      e) iperinsulinemia di origine funzionale (?)
   2. Cause endocrine
      a) eccesso di glicocorticoidi: sindrome di Cushing
      b) ipotiroidismo
      c) ipopituitarismo
      d) ipogonadismo primitivo e secondario
      e) iperinsulinismo
   3. Cause genetiche
      a) predisposizione ereditaria all'obesità, sindromi genetiche associate con obesità:
         sindrome di Prader-Willi;
         sindrome di Laurence-Moon-Bardet-Biedl;
         iperostosi frontale interna;
         sindrome di Down (?);
         pseudo- e pseudopseudoipoparatiroidismo (?)
   4. Cause nutrizionali
      a) fattori nutrizionali materni (?)
      b) abitudini alimentari infantili (?)
   5. Farmaci
      a) fenotiazine
      b) insulina
      c) corticosteroidi
      d) ciproeptadina
      e) antidepressivi triciclici

II. **Cause anatomiche**
   1. ipercellulare-ipotrofica
   2. normocellulare-ipertrofica

III. **Fattori accessori**
   1. influenze familiari
   2. inattività fisica
   3. dietetici: modo di mangiare, tipo di dieta
   4. socioeconomici
   5. educazionali
   6. culturali ed etnici
   7. psicologici

A titolo esemplificativo, nella tab. II è riportata la classificazione delle o. proposta, nel 1973, dalla Fogarty International Center Conference on Obesity.

Una classificazione dell'o., semplice, e importante sul piano fisiopatologico, è stata proposta da Mayer. Essa è basata su un criterio patogenetico e raggruppa queste forme morbose in due gruppi: le o. *regolatorie* e quelle *metaboliche.* Le prime sarebbero costituite da quei casi nei quali il sovrappeso si realizza a causa di un'alterazione dell'introito energetico, e quindi per una sregolazione dei meccanismi nervosi che controllano l'introduzione del cibo in rapporto al peso corporeo. Le o. metaboliche sarebbero invece costituite da quei casi in cui, non essendo dimostrabile una chiara alterazione del comportamento alimentare, l'o. deve essere attribuita a un'alterazione metabolica periferica.

Questa classificazione ha incontrato un largo favore ed è risultata applicabile in circostanze così diverse che viene ancora usata sia nella catalogazione dei casi clinici, sia, come ipotesi di lavoro, nella ricerca fisiopatologica.

In tempi recenti è stata proposta una nuova suddivisione dell'o. che, sebbene discussa in questo o quel punto, al momento attuale appare in accordo con numerose osservazioni sperimentali e cliniche.

Questa classificazione è fondata su un criterio istologico e trova origine nel fatto che il tessuto adiposo può aumentare la propria massa soltanto attraverso uno di questi due meccanismi: l'aumento del volume dei singoli adipociti e l'aumento del loro numero. In base a ciò, l'o. è stata divisa in due forme, denominate, rispettivamente, *o. ipertrofica e o. iperplastica.*

Secondo la formulazione teorica iniziale, la forma ipertrofica si costituirebbe esclusivamente per un aumento del volume degli adipociti e sarebbe tipica di quei soggetti nei quali il sovrappeso si stabilisce in età adulta. L'o. iperplastica, invece, sarebbe caratterizzata da un numero esagerato di cellule adipose e sarebbe propria di quei pazienti in cui l'aumento ponderale inizia in età infantile.

Gli studi compiuti negli ultimi anni hanno in parte corretto tale concezione rendendo meno netta la distinzione tra le due forme di o.

Attualmente si ritiene che esistano o. «ipertrofiche» e o. «iperplastico-ipertrofiche» e che, pertanto, solo l'aumento di volume degli adipociti costituisca l'elemento comune a tutte le forme di incremento ponderale. In genere, le o. insorte nell'età adulta e di grado moderato si costituiscono per un aumento delle dimensioni degli adipociti; così, a un aumento del peso corporeo corrisponde, fino a un certo limite, un aumento del volume cellulare. Al di là di questo limite, quando il peso oltrepassa il 170% del valore ideale, gli adipociti non possono più aumentare di volume e ogni ulteriore incremento del peso corporeo è correlato con un aumento del loro numero: in tal modo, quindi, l'o. ipertrofica pura si trasforma nella forma ipertrofico-iperplastica.

Nelle o. che si instaurano in età giovanile la situazione è sostanzialmente diversa. Numerose ricerche hanno infatti mostrato che gli adipociti del tessuto adiposo mantengono fino a ca. il 18° anno di età la propria capacità di moltiplicarsi; inoltre, nell'età giovanile vi sono alcuni periodi critici nei quali l'esposizione dell'organismo a particolari stimoli induce una vivace moltiplicazione delle cellule adipose. Pertanto, in quei pazienti che divengono obesi nell'infanzia o in età puberale, l'aumento del tessuto adiposo avviene sempre per un aumento numerico

Digitized by Google

degli adipociti, al quale può associarsi un aumento volumetrico delle cellule adipose.

Poiché il numero degli adipociti raggiunto in una certa età non può diminuire, le o. iperplastiche saranno particolarmente resistenti ai tentativi terapeutici.

Inoltre, nelle forme con ipercellularità il rischio di recidiva è maggiore rispetto a quanto si osserva nelle forme ipertrofiche.

In conclusione, al momento attuale si può ritenere valido il concetto secondo il quale all'o. si giunge, sia attraverso il solo aumento del volume cellulare, sia attraverso l'aumento contemporaneo del numero e del volume degli adipociti. Questi due meccanismi danno luogo a due diversi tipi di o.: la forma ipertrofica, solitamente meno grave, che insorge nell'età adulta e che risente della terapia, e la forma iperplastica, che spesso inizia nell'età giovanile, ha un decorso più grave e risente molto scarsamente dei vari trattamenti.

Etiopatogenesi e teorie etiopatogenetiche

L'o. costituisce una sindrome complessa, la cui etiopatogenesi riconosce verosimilmente cause e meccanismi diversi.

Il tessuto adiposo appartiene ai tessuti mesenchimali e, nei mammiferi, ha principalmente funzioni coibenti e protettive. Esso è formato da un singolo tipo di cellule — le cellule adipose o adipociti — che hanno forma solitamente rotondeggiante e sono costituite in massima parte da trigliceridi. La cellula adiposa è costituita da un nucleo di dimensioni piuttosto piccole che si trova localizzato all'estrema periferia della cellula; esso è circondato da una piccola quantità di citoplasma nel quale sono contenuti numerosi mitocondri.

La maggior parte della cellula è costituita da un accumulo cospicuo di trigliceridi confluenti in un'unica massa che spinge alla periferia il citoplasma e il nucleo. Tale accumulo di trigliceridi costituisce la caratteristica peculiare dell'adipocita e si viene costituendo a partire dalla XXX settimana di vita intrauterina. Prima di tale momento il tessuto destinato a diventare tessuto adiposo è costituito da cellule di derivazione mesodermica che prendono il nome di *adipoblasti*. Queste cellule vanno incontro a una serie di modificazioni nel corso delle quali si caricano progressivamente di lipidi, assumendo dapprima il nome di *preadipociti*, e quindi quello di *adipociti*.

Parallelamente allo sviluppo volumetrico, durante la vita fetale i preadipociti vanno incontro a un'attiva moltiplicazione. Gli adipociti, quando hanno raggiunto certe dimensioni prefissate, cessano di aumentare di volume; tuttavia la fase di moltiplicazione dei preadipociti e la loro trasformazione in adipociti continuano, cosicché il tessuto adiposo aumenta complessivamente di dimensioni per un incremento del numero delle cellule.

Numerose ricerche hanno cercato di stabilire a quale età della vita si arresti la moltiplicazione delle cellule adipose.

Negli ultimi anni si è ritenuto che i preadipociti si moltiplicassero durante tutto il periodo della vita intrauterina e, dopo questa, fino a ca. il 15°-18° anno; da questo momento il numero degli adipociti sarebbe fissato definitivamente per tutta la vita. Le osservazioni effettuate negli anni più recenti hanno in parte modificato questa opinione e oggi si ritiene che cellule non ancora completamente differenziate persistano nel tessuto adiposo e si possano moltiplicare anche in età adulta.

Nonostante permangano alcune differenze di opinione, le ricerche finora compiute hanno dimostrato che, alla nascita, il numero delle cellule adipose è ca. 1/5 di quello che sarà nella vita adulta; nei primi anni di vita gli adipociti si moltiplicano poco, ma, in seguito, il loro numero aumenta progressivamente per andare poi incontro a un brusco incremento all'inizio della pubertà e per raggiungere, alla fine dell'adolescenza, i valori dell'adulto.

Sul piano funzionale il tessuto adiposo è caratterizzato dalla presenza di una grande quantità di trigliceridi, la quale, a sua volta, dipende dall'intensità di due processi biochimici che si svolgono contemporaneamente: la liposintesi e la lipolisi.

La liposintesi è un processo complesso che si conclude con l'unione di una molecola di α-glicerofosfato, proveniente dalla glicolisi, con tre molecole di acidi grassi. La sintesi di questi ultimi si effettua a partire dal piruvato ed è un processo che viene potentemente stimolato dall'insulina. In tal modo, quindi, il glicoso e l'insulina costituiscono i due fattori principali che promuovono la sintesi lipidica: il primo fornendo l'α-glicerofosfato e il piruvato, rispettivamente indispensabili per la formazione del glicerolo e degli acidi grassi, la seconda stimolando l'ingresso del glicoso nella cellula e la trasformazione del piruvato in acetil-CoA.

La lipolisi, invece, si effettua attraverso una reazione a cascata che porta alla successiva attivazione di una serie di reazioni enzimatiche che si conclude con la scissione dei trigliceridi in glicerolo e acidi grassi. Il glicerolo prodotto da questa reazione viene liberato nell'ambiente extracellulare, mentre gli acidi grassi possono venire riesterificati all'interno della cellula, unendosi all'α-glicerofosfato che proviene dalla glicolisi.

La quantità di trigliceridi presenti all'interno della cellula adiposa dipende, evidentemente, dal rapporto esistente tra liposintesi e lipolisi. Poiché questi due fenomeni sono regolati da numerosi fattori endocrini, le concentrazioni degli ormoni che vengono a contatto con l'adipocita hanno un ruolo fondamentale nel determinare lo *status* metabolico di questa cellula e quindi la massa di trigliceridi concentrati in essa.

Poiché l'o. consiste sostanzialmente nell'accumulo di un'esagerata quantità di energia sotto forma di trigliceridi, la sua patogenesi deve necessariamente essere attribuita a uno squilibrio fra entrata e uscita di energia dall'organismo. Sulle modalità con cui si instaura tale squilibrio sono state proposte numerose teorie: faremo cenno soltanto alle principali fra queste.

Teoria dell'iperalimentazione

Questa ipotesi trova sostegno nel fatto — di comune rilievo clinico — che molti obesi sono iperfagici e introducono quotidianamente un numero di calorie in assoluto nettamente superiore a quello introdotto dai soggetti di peso normale; inoltre essa è sostenuta dall'osservazione che un'iperfagia, indotta nell'animale da esperimento con vari mezzi, porta costantemente a un'adiposità di cospicua entità. Per quanto poggi su un gran numero di conferme, l'ipotesi dell'aumento assoluto dell'introito calorico non può costituire una teoria generale dell'o. poiché è contraddetta dal rilievo, ripetutamente effettuato, che molti obesi *non ingeriscono* una quantità esagerata di alimenti. Tale rilievo ha trovato riscontro negli studi condotti sul consumo calorico quotidiano dei soggetti obesi durante lo svolgimento della loro vita abituale; così, ad es., Creff e Herschberg (1979) hanno osservato che ca. il 50-55% di questi pazienti non introduce generalmente una quantità di calorie maggiore di quella introdotta dai soggetti di peso normale.

Per quanto questi rilievi, e altri sostanzialmente analoghi, riferendosi a pazienti già obesi non possano negare la possibilità che nella fase in cui l'o. si è andata instaurando fosse presente un'iperfagia, certamente mettono in discussione l'idea semplicistica che l'obeso sia obbligatoriamente un soggetto che introduce costantemente un'esagerata quantità di cibo e prospettano che nella patogenesi dell'o. altri fattori abbiano un ruolo rilevante.

Molti studiosi hanno sottolineato l'importanza che nel determinismo dell'o. possono avere le alterazioni qualitative dell'alimentazione. In effetti, è di comune riscontro il fatto che il soggetto obeso, anche se non mangia esageratamente in termini assoluti, si alimenta in modo non equilibrato introducendo una quantità percentualmente esagerata di lipidi e/o di carboidrati.

Digitized by Google

Queste considerazioni hanno fatto emergere gradualmente l'idea secondo la quale l'o., o almeno alcune sue forme, sia dovuta all'eccessivo introito di un singolo componente alimentare nella dieta. Così, mentre alcuni hanno sostenuto che i carboidrati, e in particolar modo gli oligosaccaridi, sono responsabili dell'accumulo di trigliceridi, altri ritengono che i lipidi abbiano, sotto questo aspetto, un'importanza preponderante.

Complessivamente sembra che la dieta ricca di lipidi aumenti il peso corporeo in misura molto maggiore della dieta ricca di carboidrati. Questo effetto della dieta iperlipidica de-iverebbe da due fenomeni diversi: da un lato, infatti, l'offerta di cibi ricchi di lipidi aumenterebbe l'introito calorico totale, dall'altro la dieta iperlipidica — anche a parità di calorie introdotte — favorirebbe l'accumulo di una maggior quantità delle calorie introdotte sotto forma di grassi di deposito. Quest'ultimo fenomeno, che appare di grande importanza fisiologica, è stato attribuito al basso costo energetico della trasformazione dei lipidi alimentari in lipidi di deposito.

Per quanto i risultati ottenuti in laboratorio su animali di varie specie e con abitudini alimentari molto diverse da quelle dell'uomo non siano trasferibili automaticamente alla patologia umana spontanea, l'insieme delle acquisizioni illustrate e di altre simili fornisce un argomento di grande forza per ritenere che allo sviluppo e/o al mantenimento dell'o. dell'uomo contribuiscano quegli squilibri dietetici che sono di comune riscontro in molti obesi.

Il rilievo che nell'o. sia spesso presente un disordine, quantitativo e/o qualitativo, del comportamento alimentare ha spinto alcuni AA. a studiare la situazione psicologica di questi pazienti. Da questi studi sono emerse differenti ipotesi sull'esistenza e sulla natura delle alterazioni psicologiche che nell'obeso sembrano indurre un particolare atteggiamento nei riguardi del cibo. A questo proposito, appare necessario ricordare che il peso corporeo non è determinato solo da fattori biologici, ma che risente in misura cospicua anche di numerosi condizionamenti sociali; così le relazioni interpersonali che si stabiliscono nell'ambiente familiare, in quello scolastico o in quello più ampio della società, possono influenzare notevolmente il comportamento alimentare o quello motorio di un soggetto e quindi il suo stato generale. Per esemplificare, sarà sufficiente pensare all'importanza che l'imitazione del comportamento alimentare dei membri più autorevoli di un gruppo familiare o lo standard di bellezza accettato in un certo gruppo sociale possono avere nel determinare il comportamento, consapevole o inconsapevole, di un individuo.

A proposito dell'atteggiamento dell'obeso nei riguardi del cibo sono stati descritti numerosi comportamenti diversi da quelli del soggetto di peso normale, a volte addirittura anomali e bizzarri. In realtà, una valutazione critica di molte delle ricerche condotte in questo campo mostra come buona parte di esse non sia stata condotta con un rigore sufficiente per permettere generalizzazioni fondate.

Secondo il punto di vista emerso dalle ricerche di Schachter e di Hashim gli obesi sarebbero soggetti relativamente insensibili alle variazioni di quegli stimoli interni che conducono all'introduzione di cibo (contrazioni gastriche, stato di ripienezza delle prime vie digestive, livello del glicoso, paure, etc.); essi, invece, si mostrerebbero particolarmente dipendenti dagli stimoli esterni che riguardano i caratteri esteriori del cibo, la sua gradevolezza e le circostanze nelle quali viene ingerito. Altri AA. (Rodin, 1978) hanno peraltro messo in discussione questa distinzione e ritengono che l'accettabilità del cibo da parte di un soggetto sia più influenzata dalla sua storia personale che dal suo peso.

Poiché nell'o. è frequente il riscontro di modificazioni dell'emotività e del tono dell'umore, essa è stata messa in relazione con una condizione psichica nella quale il cibo costituisce un mezzo per scaricare la tensione e l'ansia represse. Numerosi psichiatri hanno studiato gruppi di soggetti obesi e alcuni di essi hanno sostenuto che nella maggior parte (97%) delle o. «esogene» la causa decisiva è rappresentata da un'iperfagia di origine psicogena.

In realtà, questa e altre simili conclusioni non sono sufficientemente suffragate e sembrano dettate da preconcetti teorici estremamente rigidi piuttosto che da un'osservazione imparziale della casistica clinica. Infatti, nell'o. le alterazioni psichiatriche non sono più frequenti che in una popolazione di peso normale e, secondo l'opinione di studiosi autorevoli, non esiste una personalità caratteristica dell'obeso. Se è certamente vero che alcuni obesi presentano un'emotività abnorme e che altri introducono una quantità esagerata di cibo perché con questo mezzo riescono a diminuire la propria tensione emotiva, è semplicistico risolvere l'intero problema delle o. in quello di un'alterazione caratteriale di tipo nevrotico. Da ultimo, è necessario considerare che se, in qualche caso, i disturbi psicologici rilevabili nell'obeso possono avere un ruolo etiologico, in altri casi possono costituire una conseguenza dell'o. stessa o un effetto dei tentativi di dimagrimento ai quali il paziente è stato sottoposto.

Per quanto attualmente non sia più sostenibile l'idea secondo la quale l'obeso è obbligatoriamente un soggetto polifagico, non vi è dubbio che in questi pazienti l'introduzione calorica sia eccessiva rispetto alle spese energetiche.

Questa considerazione ha fatto emergere progressivamente il concetto di «iperalimentazione relativa» e ha portato a sottolineare il fatto che nell'obeso il senso della fame tende a mantenere il peso corporeo a un livello stabilmente superiore a quello normale.

Negli ultimi anni sono state condotte numerose ricerche sui meccanismi fisiologici che regolano il senso della fame e quello della sazietà; poiché tali studi permettono di avvicinare più razionalmente il problema della patogenesi dell'o., ci soffermeremo ad analizzarne brevemente i risultati principali.

È noto da molti anni che il diencefalo costituisce una sede fondamentale per l'elaborazione e l'integrazione delle sensazioni che controllano l'introduzione degli alimenti. Numerose ricerche sperimentali condotte negli ultimi 40 anni hanno dimostrato che nell'ipotalamo esistono due aree, situate rispettivamente nella regione ventromediale e in quella laterale, che hanno un ruolo molto importante nell'assunzione del cibo.

La stimolazione dell'area ventromediale provoca nell'animale l'immediata sospensione di ogni comportamento atto a procacciarsi o a ingerire il cibo; il centro laterale, invece, induce un'immediata ricerca del cibo. All'opposto, mentre la distruzione del primo di questi due centri causa un comportamento caratterizzato dai segni della fame (ricerca ed esagerata introduzione del cibo), la distruzione del secondo provoca un disinteresse dell'animale verso il cibo. Questi fenomeni hanno portato per molti anni a concepire l'ipotalamo come la sede di integrazione e di controllo del comportamento alimentare e le due aree, ventromediale e laterale, come i «centri», dotati di funzioni opposte, che comandavano gli atteggiamenti tipici rispettivamente della «sazietà» e della «fame».

Negli ultimi anni questa teoria è stata considerevolmente ampliata e modificata; così, attualmente, l'introduzione di cibo appare controllata da un sistema molto complesso che comprende, oltre all'ipotalamo, anche il sistema limbico, l'amigdala, il setto, i nuclei anteriori del talamo e le strutture neocorticali. Visti in questa luce, i due nuclei ipotalamici costituiscono soltanto stazioni di un complicato sistema neurologico di controllo dell'assunzione del cibo e alcuni risultati sperimentali osservati dopo la distruzione dell'ipotalamo sono attribuibili non alla lesione

Digitized by Google

delle cellule proprie dei «centri», ma a quella delle fibre che attraversano l'ipotalamo mettendo in connessione stazioni diverse. Secondo ciò che scrive J. Tepperman «il nucleo ventromediale rappresenta una stazione di integrazione per le informazioni della sazietà. La distruzione di questa regione comporta un'incapacità a ricevere i segnali della sazietà e si risolve in un'iperalimentazione e quindi nell'obesità. L'area ipotalamica laterale contiene un "centro facilitante l'alimentazione" che funziona come un centro integrativo dei riflessi visivi, uditivi, olfattivi, tattili, gustativi ed enterocettivi connessi con il comportamento dell'introduzione alimentare».

Parallelamente a questi studi, altre ricerche hanno messo in luce che il senso della fame e/o l'introduzione di cibo sono controllati anche da sensazioni provenienti dal tubo digerente e da fenomeni di carattere chimico, come la pressione osmotica all'interno del tubo digerente e la concentrazione nel sangue degli aminoacidi, del glicoso e di alcuni ormoni, come la colecistochinina e il glucagone.

Considerata nel suo insieme, l'introduzione calorica appare oggi controllata da due tipi diversi di meccanismi: l'uno «a breve termine» e l'altro «a lungo termine». Il controllo «a breve termine» dipenderebbe soprattutto dalle afferenze che, dopo l'introduzione del cibo, giungono al sistema nervoso dal tubo digerente e dalle variazioni di concentrazione di varie sostanze nel sangue, e permetterebbe di controllare il periodo di tempo che separa un pasto dal successivo e il volume del cibo ingerito. Il controllo «a lungo termine», invece, regolerebbe, in periodi di tempo più lunghi, la quantità di calorie che viene ingerita allo scopo di mantenere costanti i depositi energetici immagazzinati nel tessuto adiposo. In parole diverse, l'organismo sembra possedere un sistema a retroazione programmato per mantenere a un certo livello prefissato la massa del tessuto adiposo. Ovviamente una simile ipotesi presuppone che dalla massa adiposa possano partire segnali capaci di raggiungere e influenzare il S.N.C., determinando differenti comportamenti alimentari in relazione alle variazioni della massa adiposa. Le nostre conoscenze attuali su tale sistema, che è stato denominato «barostato», sono molto incomplete e mentre — come si è visto — conosciamo alcune delle strutture nervose coinvolte nel controllo dell'introduzione alimentare, non sappiamo con precisione quali siano i segnali che informano tali strutture sullo stato del tessuto adiposo. A questo proposito varie ipotesi sono state avanzate e mentre alcuni hanno immaginato che il volume adipocitario costituisca il parametro controllato, altri hanno suggerito invece che la concentrazione degli acidi grassi liberi plasmatici sia il segnale che informa il S.N.C.

La teoria del barostato, sviluppata ampiamente da Hirsch, si trova schematizzata nella fig. 4 ed è stata invocata per spiegare l'o. Secondo questa concezione, il paziente obeso differirebbe da un soggetto non-obeso in quanto il suo sistema barostatico avrebbe fissato il peso corporeo a un livello (*setpoint*) più alto del normale, difendendo, mediante meccanismi diversi (alimentari, motori, termodispersivi, etc.), questo peso da ogni variazione fisiologica che tendesse a ridurlo.

Per quanto non sia possibile, al momento attuale, formulare un giudizio definitivo sulla teoria barostatica, è certo che le acquisizioni fisiologiche sul ruolo dell'ipotalamo rendono molto plausibile l'ipotesi, sostenuta oggi da numerosi AA., che nelle o. associate a un'evidente polifagia siano presenti alterazioni funzionali ipotalamiche. Tale ipotesi è difficile da provare in maniera diretta; essa, tuttavia, trova un sostegno indiretto nelle o. sperimentali indotte mediante lesioni ipotalamiche e in quei casi di o. umana in cui una lesione ipotalamica accertata si accompagna a un'iperfagia irrefrenabile.

barostato (controllo peso)
input sensitivo (gusto, odore, caratteristiche)
appetistato (da pasto a pasto)
comportamento alimentare
attività fisica
segnali di sazietà
metabolismo cibo
riserve adipose

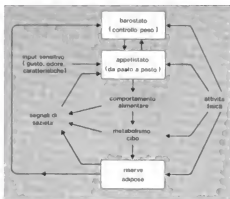



Fig. 4. Modello schematico del sistema «appetistatn-barostato». (*Da J. Tepperman, modificata e ridisegnata*).

Obesità da alterazioni endocrine

In passato ha goduto di largo favore l'idea, piuttosto generica, secondo la quale alla base di molti casi di o. doveva esservi un'alterazione endocrina. Attualmente tale teoria, almeno nella sua forma primitiva, è stata del tutto abbandonata e si è riconosciuto che, nella maggior parte dei casi, l'aumento dei trigliceridi immagazzinati nel tessuto adiposo non dipende dall'alterazione di qualche ghiandola endocrina e/o della sua secrezione.

In realtà, il problema dei rapporti fra eccesso di peso corporeo e ghiandole endocrine si pone oggi in modo diverso e prospetta due differenti tipi di situazioni fisiopatologiche: l'esistenza di endocrinopatie primitive, cui consegue un aumento del peso, e la presenza di alterazioni endocrine nei pazienti con o. semplice.

Da molti anni è stato riconosciuto che esistono alcune sindromi disendocrine primitive nelle quali l'o. si presenta con notevole frequenza e dipende sostanzialmente dall'alterata secrezione dell'ormone che provoca la malattia primitiva. Queste situazioni fisiopatologiche sono rappresentate, sostanzialmente, dall'adenoma pancreatico insulinosecernente, dalla sindrome di Cushing e, in misura meno evidente, dall'insufficienza tiroidea.

In generale, le o. secondarie a un'endocrinopatia sono di grado moderato e soprattutto regrediscono facilmente con la terapia e la guarigione delle forme primitive.

La presenza di alterazioni della funzionalità endocrina nell'o. semplice rappresenta un problema radicalmente diverso da quello considerato fin qui; infatti, in questi casi, le modificazioni nella secrezione e/o negli effetti di qualche ormone appaiono fenomeni secondari all'iperfagia e/o all'o. e non sembrano avere un ruolo fondamentale nell'instaurarsi del sovrappeso corporeo.

Nei soggetti obesi sono state descritte evidenti alterazioni nella secrezione di diversi ormoni; fra questi meritano particolare attenzione: l'insulina, l'ormone della crescita, le gonadotropine, gli ormoni tiroidei e quelli prodotti dalla corteccia surrenale.

Obesità da difetto di spesa energetica periferica

Fin dai primi studi sulla patogenesi dell'o. si è prospettata la possibilità che tale sindrome potesse essere dovuta

Digitized by Google

a una ridotta spesa energetica. In effetti, se si considera che la causa fondamentale del sovrappeso consiste in uno squilibrio tra introito calorico e consumo energetico, appare ragionevole pensare che una riduzione dell'energia utilizzata possa costituire un fenomeno di grande importanza nell'istituirsi e/o nel perpetuarsi di questa condizione.

L'idea che l'o. dipenda da un difetto di consumo energetico ha dato luogo a due teorie diverse. Secondo la prima, il soggetto obeso, per le sue abitudini, condurrebbe una vita particolarmente sedentaria, cosicchè il numero delle calorie consumate per produrre lavoro meccanico sarebbe più basso di quello della maggioranza dei soggetti. Per la sua semplicità e per il fatto che trova sostegno nel comportamento piuttosto torpido di molti obesi, questa ipotesi ha trovato accoglienza favorevole da parte di molti clinici. Essa, tuttavia, soffre di limitazioni analoghe a quelle dell'ipotesi dell'iperalimentazione: poiché, come vi sono obesi che non mangiano esageratamente in assoluto, vi sono obesi che conducono una vita attiva, la teoria ipocinetica dell'o. non costituisce una generalizzazione capace di spiegare l'o. nel suo complesso. In realtà, diversi ricercatori hanno tentato di accertare se il soggetto in sovrappeso si muove meno di un soggetto di peso normale; a questo proposito, nonostante qualche discordanza, la maggior parte degli studi pubblicati documenta che il soggetto obeso è meno attivo del soggetto non-obeso. Ciò sembra particolarmente evidente nei giovani, nei quali è stato osservato, mediante adatti misuratori dell'attività, che i più pesanti, specie le donne, si muovono, anche durante la pratica sportiva, meno dei soggetti magri.

La seconda teoria riguardante il ruolo della spesa energetica nell'instaurarsi o nel perpetuarsi delle o., sostiene che il paziente obeso, per far fronte alle proprie necessità energetiche basali o per effettuare un certo lavoro, consuma una quantità di calorie minore di quella impiegata da un soggetto normale. Per dare un appoggio sperimentale a questa idea sono stati compiuti numerosissimi studi, ma finora non sembra sia stata fornita un'evidenza sufficiente a concludere con sicurezza che nell'obeso gli scambi energetici si svolgono con un rendimento maggiore che nel soggetto normale. In realtà molte ricerche hanno permesso di accertare che il «costo metabolico della vita», ben lungi dall'essere costante, varia ampiamente da un individuo all'altro e, nello stesso individuo, in momenti diversi della vita. Così le esperienze condotte da Apfelbaum hanno dimostrato che iperalimentando il soggetto normale si ha un progressivo aumento del consumo di ossigeno ed è stato anche dimostrato che, riducendo l'introito calorico giornaliero, si ha una diminuzione della spesa energetica. Queste variazioni del consumo calorico si oppongono a variazioni troppo cospicue del peso corporeo e dimostrano chiaramente che il rendimento fisico dell'organismo subisce variazioni notevoli in relazione all'alimentazione e probabilmente anche ad altri fenomeni fisiologici. Un'altra importante serie di esperienze è stata condotta in un carcere del Vermont, dove Sims e coll., iperalimentando soggetti volontari, hanno osservato che il comportamento variava grandemente da un soggetto all'altro e che, mentre ad alcuni era sufficiente un moderato incremento delle calorie introdotte per aumentare del 25% il peso corporeo, altri non erano capaci di raggiungere lo stesso risultato nonostante le calorie introdotte fossero nettamente superiori. Allo stesso modo, in un certo soggetto mentre per mantenere costante il peso abituale è sufficiente una determinata quantità di calorie, per conservare anche un modesto aumento ponderale è necessario che le calorie introdotte aumentino in misura notevole. L'insieme di questi risultati, e di altri analoghi, indica che una parte dell'eccesso calorico introdotto nell'organismo non viene impiegato come lavoro meccanico e non viene depositato come grasso, ma viene dissipato come calore; inoltre mostra come la quota dispersa sotto forma di calore vari da un soggetto all'altro e possa cambiare nello stesso soggetto in funzione dell'alimentazione.

Infine, il riconoscimento che la spesa energetica non è una costante e può cambiare in relazione al cambiare dell'introito alimentare implica necessariamente che l'efficienza dell'organismo può mutare anche in misura cospicua. Questa conclusione appare particolarmente importante per la comprensione fisiopatologica dell'o. perché rende plausibile l'idea che in questa condizione il costo metabolico necessario per vivere e/o per compiere un determinato lavoro sia ridotto e che, quindi, una maggiore percentuale delle calorie introdotte si depositi nel tessuto adiposo.

Negli ultimi anni l'idea che l'o. possa essere dovuta a un maggiore rendimento energetico dell'organismo ha trovato sostegno ed esplicazione nell'idea dei «cicli futili». Con questo termine si indicano quelle trasformazioni biochimiche reversibili in cui la via anabolica e quella catabolica sono controllate da enzimi differenti; si pensi, ad es., alla glicogenosintesi e alla glicogenolisi o alla trasformazione del fruttoso-6-fosfato in fruttoso-1-6-difosfato e a quella del fruttoso-1-6-difosfato in fruttoso-6-fosfato, rispettivamente attivate dalla fosfofruttochinasi e dalla esosodifosfatasi. Tali cicli, che risultano dalla contemporanea attività di enzimi opposti, comportano un impiego di energia che viene dispersa sotto forma di calore. Sulla base di queste conoscenze biochimiche è stato ipotizzato che nell'o. l'efficienza metabolica sia aumentata a causa della diminuita attività di alcuni «cicli futili» (Belfiore, 1980).

Conclusioni

Nonostante l'enorme mole di ricerche condotte sull'o. negli ultimi 50 anni e nonostante il considerevole aumento delle nostre conoscenze in questo settore, si deve riconoscere che fino a oggi non possediamo una soddisfacente teoria generale sull'etiopatogenesi di questa condizione morbosa.

Oltre che alle difficoltà intrinseche all'argomento, questa situazione è probabilmente dovuta al fatto che l'o., più che una malattia nel senso proprio del termine, costituisce una sindrome; pertanto molte delle ricerche effettuate tendono a spiegare in modo unitario la patogenesi della malattia in gruppi di pazienti non omogenei, che giungono all'eccesso del peso corporeo attraverso meccanismi diversi.

Tralasciando quelle forme di o. in cui il meccanismo fisiopatologico appare chiaro (come, ad es., le o. da adenoma pancreatico e quelle da lesione diencefalica) e considerando le forme cosiddette primitive o essenziali (che costituiscono la massima parte delle forme riscontrabili in clinica), ancor oggi non è appurato se l'o. si instauri costantemente ed esclusivamente per un aumentato introito calorico o per una ridotta spesa energetica o per una combinazione di entrambi questi fattori. Come ha riconosciuto J. S. Garrow, «l'obeso diviene tale perchè ha avuto, o un assorbimento energetico troppo alto, o una spesa energetica troppo bassa; tuttavia le tecniche attuali non ci permettono di dire quale dei due fattori o quale combinazione di essi è stata determinante in un dato individuo diventato obeso».

Digitized by Google

Storia naturale dell'obesità

L'o., una volta costituitasi, può evolvere in modo molto diverso da un caso all'altro. Così, mentre alcuni soggetti, dopo un periodo più o meno lungo di accrescimento ponderale, si stabilizzano, altri incrementano progressivamente il proprio peso fino a raggiungere livelli mostruosi, pressoché incompatibili con la vita. Queste modalità di comportamento permettono di distinguere nell'evoluzione dell'o. due momenti differenti, che vanno, rispettivamente, sotto il nome di *fase dinamica* e di *fase statica*.

Nella grande maggioranza dei casi l'o. costituisce una malattia difficilmente reversibile, alla quale si associano altre forme morbose ad essa correlate sul piano patogenetico, come il diabete mellito, l'iperlipemia, l'iperuricemia, l'aterosclerosi (localizzata o diffusa) e l'artrosi. Nell'o. la difficoltà a regredire è tanto maggiore quanto più cospicuo è l'eccesso del peso corporeo; inoltre, poiché spesso le forme più gravi sono quelle iniziate nella prima infanzia e poiché queste più frequentemente sono caratterizzate da un aumento del numero degli adipociti, sembra che le o. destinate a un aggravamento progressivo siano le forme iperplastiche iniziate in età giovanile.

L'accumulo progressivo di trigliceridi nel tessuto adiposo comporta una serie di conseguenze fisiopatologiche che possono alterare profondamente l'equilibrio dell'organismo.

Sul piano clinico è ben noto che l'o. aumenta la frequenza delle cardiopatie ischemiche, delle morti cardiache improvvise, dello scompenso cardiaco destro e sinistro e della trombosi cerebrale.

L'eccesso ponderale produce importanti conseguenze negative sul cuore. Sul piano anatomopatologico, negli obesi è di frequente riscontro un accumulo esagerato di tessuto adiposo nell'epicardio e nell'interstizio della parete miocardica. Tale accumulo, che configura il quadro dell'«infiltrazione grassa del cuore», è particolarmente spiccato a carico del ventricolo e dell'atrio destro e si insinua tra i fasci muscolari dissociandoli e provocandone l'atrofia.

Oltre alle alterazioni strutturali locali, l'o. produce altri effetti negativi sul cuore: aumenta il lavoro cardiaco e provoca un'ipertrofia del miocardio, soprattutto a livello del ventricolo sinistro, dove si riscontra un'elevata pressione telediastolica.

La presenza di un eccesso di tessuto adiposo comporta l'instaurarsi di modificazioni fisiopatologiche a carico del sistema respiratorio e degli scambi gassosi; queste alterazioni, peraltro, non compaiono fino a che il sovrappeso è contenuto in limiti relativamente modesti; diventano invece particolarmente evidenti e gravi nei soggetti con o. di grado molto elevato. In genere, il disturbo primitivo è costituito da un'ipoventilazione alveolare, che, divenendo particolarmente spiccata, produce un netto aumento della tensione di CO_2 nel sangue arterioso e ipossia.

Per quanto concerne la patogenesi dell'ipoventilazione alveolare nel soggetto obeso si è ritenuto che questa potesse dipendere dall'impedimento meccanico che l'adipe accumulato esercita sull'espansione toracica; in realtà tale ipotesi non sembra sufficiente a dare interamente ragione del fenomeno: al momento attuale si ritiene che anche una ridotta sensibilità dei centri nervosi alla CO_2 abbia un ruolo nello sviluppo della sindrome. Con l'aggravarsi dell'ipossia e dell'accumulo di CO_2 nel sangue il soggetto con o. grave diviene cianotico, policitemico e sviluppa una dispnea che è dapprima osservabile solo durante lo sforzo, e che poi si presenta anche a riposo; infine, con il progredire dell'insufficienza respiratoria compaiono disturbi neurologici, caratterizzati soprattutto da una sonnolenza progressiva e da un respiro periodico, che configurano la nota sindrome di Pickwick.

Il perdurare o l'aggravarsi del sovrappeso corporeo provocano o facilitano la comparsa di alterazioni a carico del sistema vascolare, le quali hanno grande importanza nel determinare l'evoluzione della forma morbosa. Nel soggetto obeso la pressione arteriosa, misurata sia con i metodi tradizionali sia direttamente, è spesso superiore al normale e questo fenomeno costituisce uno dei principali fattori di rischio connessi con l'o.

Da ultimo, l'o. si associa con frequenza notevole all'aterosclerosi. Questa associazione costituisce un « fattore di rischio » estremamente importante e, predisponendo alla cardiopatia ischemica e all'ipertensione arteriosa, condiziona drasticamente la «speranza di vita» del paziente obeso. Attualmente non è ancora chiaro se l'o. in sé costituisca un fattore aterogeno, o se l'evoluzione aterogena dipenda da altri fenomeni patologici, come il diabete, l'iperlipidemia e l'ipertensione, che costituiscono cause certe di aterosclerosi e che si presentano con particolare frequenza nel soggetto obeso.

L'insieme delle alterazioni descritte fin qui condiziona in modo determinante lo stato generale e l'evoluzione del soggetto obeso. Infatti, con l'aggravarsi dell'eccesso ponderale sia la situazione respiratoria che quella cardiocircolatoria vengono progressivamente compromesse e il paziente comincia a presentare edemi declivi, dispnea per sforzi sempre minori, cianosi, policitemia e aumento del volume cardiaco. In tal modo viene raggiunta quella particolare condizione nella quale lo scompenso cardiaco e le alterazioni della circolazione periferica dominano il quadro clinico; in questo stadio si assiste spesso a una ritenzione idrosalina e ad una espansione dei liquidi extracellulari che portano alla cosiddetta *fase idrica dell'o.*

Anche al di fuori di questa evoluzione particolarmente grave, l'o. si associa a un'aumentata suscettibilità verso diverse forme morbose; nella fig. 5 sono illustrate le variazioni delle percentuali di morte dovuta alle principali malattie, nei soggetti in sovrappeso.

Biochimica clinica dell'obesità

Nei soggetti con evidente sovrappeso corporeo sono presenti numerose alterazioni biochimiche la cui importanza è stata ripetutamente sottolineata, sia per quanto concerne l'insorgenza e/o il perpetuarsi dell'o., sia per quanto concerne le conseguenze che esse inducono sull'organismo. In realtà, non è ancora chiaro se molte di queste alterazioni siano un effetto del sovrappeso corporeo o rappresentino invece un elemento causale dell'o.

Metabolismo dei carboidrati

Nei soggetti obesi le alterazioni del metabolismo glicidico sono comuni e appaiono tanto più frequenti quanto maggiore è il sovrappeso e quanto più lunga è la sua durata. Esse vanno da una modesta intolleranza al glicoso fino a una sindrome diabetica conclamata. La deviazione fondamentale del metabolismo dei carboidrati nell'o. è costituita da una diminuita captazione e ossidazione del glicoso nei tessuti periferici. Questo fenomeno sembra dovuto a una riduzione dell'efficacia dell'insulina circolante e molto probabilmente è da collegarsi a una riduzione nel numero dei recettori dell'insulina. Per quanto concerne la sede di questo fenomeno, i vari studiosi dell'argomento hanno manifestato opinioni contrastanti: mentre, infatti, secondo alcuni sarebbe soltanto il tessuto muscolare a captare il glicoso in quantità inferiore alla norma, secondo altri anche il tessuto adiposo mostrerebbe una ridotta captazione glicidica.

Digitized by Google

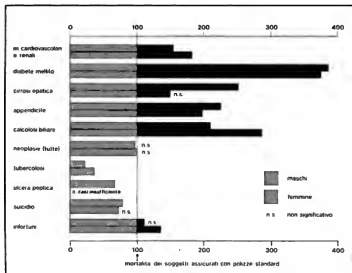



Fig. 5. Effetti dell'o. sulla suscettibilità verso varie malattie. Gli istogrammi *in nero* rappresentano le variazioni delle percentuali di morte nei soggetti in sovrappeso, rispetto alla mortalità di individui non obesi, assicurati con polizze standard. (*Da J. Tepperman, modificata e ridisegnata*).

Le alterazioni descritte modificano in modo caratteristico le varie prove che si effettuano in clinica. Così, la curva glicemica dopo carico orale di glicoso raggiunge in genere nell'obeso livelli più elevati del normale e ritorna alla concentrazione basale con un certo ritardo; l'insulina circolante raggiunge livelli molto più cospicui del normale e rimane elevata più a lungo.

Dopo un carico endovenoso di glicoso, la glicemia tende a ritornare con ritardo alla concentrazione basale, cosicchè il coefficiente di utilizzazione del glicoso appare nettamente ridotto.

Metabolismo dei lipidi

Nell'o. umana si riscontrano diverse modificazioni dei lipidi circolanti, alcune delle quali sembrano avere una grande importanza nella patogenesi delle lesioni aterosclerotiche.

Gli acidi grassi liberi (FFA) plasmatici sono più elevati nell'obeso che nel soggetto normale. Questo fenomeno è responsabile dell'aumentata ossidazione lipidica che si osserva in questi pazienti, e con grande probabilità contribuisce all'instaurarsi della resistenza periferica all'insulina e dell'iperinsulinismo.

L'aumento degli FFA è accompagnato da un aumento del glicerolo plasmatico e questo fenomeno dimostra che nel soggetto in sovrappeso la lipolisi basale è stimolata. Nonostante l'elevata concentrazione degli FFA, quella dei corpi chetonici non differisce dai valori normali; ciò mostra che nell'o. si instaura un certo grado di resistenza alla chetosi.

La lipemia basale è aumentata nei soggetti in sovrappeso. All'opposto, la concentrazione dei trigliceridi non sembra particolarmente elevata; nonostante ciò, pare ormai ben accertato che, per effetto degli elevati livelli di insulina circolante, nell'o. vi sia un'aumentata sintesi epatica dei trigliceridi.

L'attività lipoproteinlipasica, che ha tanta parte nel catabolismo dei trigliceridi plasmatici, è risultata aumentata negli obesi.

Il colesterolo non è particolarmente elevato nel siero del soggetto obeso; tuttavia la sua trasformazione e la sua produzione sono chiaramente aumentate e portano ad un aumento del colesterolo tessutale.

Modificazioni enzimatiche

Lo studio delle attività enzimatiche nell'o. è stato condotto soprattutto negli anni più recenti e ha messo in luce l'esistenza di alterazioni quantitative in numerose tappe del metabolismo intermedio. Tali modificazioni possono evidentemente costituire sia effetti del sovrappeso e/o della sovralimentazione, sia fattori causali nella patogenesi dell'o. stessa; tuttavia su questo punto l'evidenza sperimentale disponibile non è tale da permettere una conclusione univoca.

Nei diversi organi le alterazioni delle varie tappe enzimatiche sono differenti, e in ciascuno di questi assumono un diverso significato.

Nel tessuto adiposo umano la sintesi degli acidi grassi dall'acetato e dal glicoso è aumentata, e questo fenomeno è risultato tanto più evidente quanto più grande è il volume degli adipociti. Lo studio della lipolisi ha mostrato, nonostante alcuni risultati contrastanti, che questo processo è aumentato e che il fenomeno in questione è dovuto a una prevalenza della triacilglicerololipasi attiva su quella inattiva. Inoltre, la lipoproteinlipasi del tessuto adiposo è aumentata in relazione al volume degli adipociti. Per quanto, poi, concerne il metabolismo glicidico, è risultata stimolata l'attività di numerosi enzimi: la glicogenofosforilasi, l'aminotransferasi, l'esochinasi, la fosfofruttochinasi, la glicosofosfatoisomerasi, la lattatodeidrogenasi e l'ATP-citratoliasi (fig. 6).

Nel loro insieme queste modificazioni enzimatiche mostrano una chiara tendenza verso l'aumento sia della lipogenesi che del catabolismo del glicoso. Quest'ultimo fenomeno appare poi anch'esso di grande importanza nel promuovere la sintesi dei trigliceridi poichè mette a disposizione glicerolo-3-fosfato per la riesterificazione intracellulare degli acidi grassi. In base a questi risultati sembra quindi che nel tessuto adiposo dell'o. umana siano aumentate sia la sintesi che la scissione dei trigliceridi.

Le modificazioni biochimiche indotte dall'o. a livello del fegato sono state studiate soprattutto negli animali di laboratorio. Dai risultati ottenuti è emerso che l'o. si accompagna a un aumento dell'attività di diversi gruppi di enzimi. Fra questi i più importanti sono gli enzimi che favoriscono il catabolismo del glicoso (glicochinasi, fosfofruttochinasi e piruvatochinasi), la sintesi degli acidi grassi (ATP-citratoliasi, acetil-CoA-carbossilasi, sintetasi degli acidi grassi, malatodeidrogenasi), e la loro esterificazione (glicerochinasi, glicerolo-3-fosfatodeidrogenasi, glicerolfosfatacetiltransferasi). Inoltre è risultata aumentata anche l'attività di numerosi enzimi che portano alla formazione di glicoso sia attraverso la glicogenolisi che attraverso la neoglicogenesi (fosforilasi, glicoso-6-fosfatasi, esosotrifosfatasi aminotransferasi).

Infine, nel tessuto muscolare dei soggetti obesi è stata dimostrata una ridotta attività di alcuni enzimi interessati al catabo-

Digitized by Google

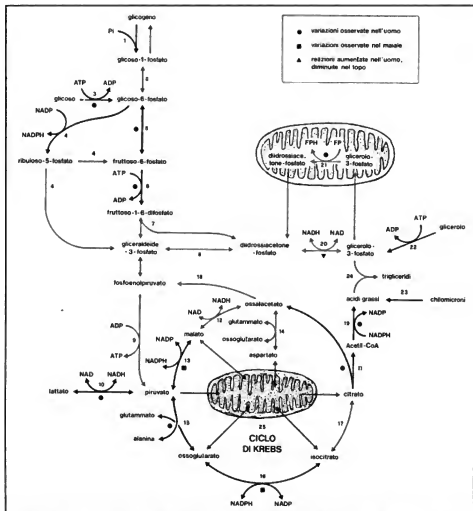



Fig. 6. Cambiamenti enzimatici nel tessuto adiposo in varie forme di o. Le linee *rosse* indicano un'attività aumentata o invariata; le linee *blu* un'attività diminuita; le linee *verdi* indicano reazioni non ancora studiate. (*Da Belfiore, 1980, modificata e ridisegnata*).

lismo del glicoso e degli acidi grassi (esochinasi e 3-idrossiacil-CoA-deidrogenasi) e un aumento dell'attività della lattatodeidrogenasi; ciò ha suggerito che nel muscolo del soggetto obeso vi sia una tendenza verso il metabolismo anaerobico.

Considerate nel loro insieme, le alterazioni enzimatiche presenti nell'o. mostrano l'iperattività di enzimi implicati in processi, come la glicolisi e la lipogenesi, che portano a trasformare il sovrappiù del cibo ingerito in grassi e a depositarlo sotto questa forma nel tessuto adiposo.

Un ultimo fenomeno enzimatico che sembra avere grande importanza nella patogenesi dell'o. è la ridotta attività e l'iporesponsività alla stimolazione tiroidea della (Na+K)—ATPasi osservata nei topi ob/ob. La ridotta attività di questo enzima, che ha un ruolo importante nella termogenesi stimolata dalla tiroide, può alterare l'effetto termogenico e favorire, pertanto, l'instaurarsi di un bilancio calorico positivo.

Modificazioni endocrine

Le alterazioni della secrezione e/o dell'effetto degli ormoni nell'o. sono numerose e appaiono strettamente connesse con le alterazioni metaboliche già descritte.

Digitized by Google

Verosimilmente l'alterazione endocrina più importante dell'o. consiste in un'esagerata secrezione di insulina.

L'ipersecrezione pancreatica provoca un aumento della concentrazione plasmatica di insulina, sia in condizioni di digiuno, sia dopo l'ingestione di cibo, e costituisce un importante fattore che favorisce la sintesi lipidica. A queste vistose variazioni nella funzionalità delle β-cellule pancreatiche dei soggetti obesi sembra si associno cambiamenti più modesti di quella α-cellulare: la secrezione di glucagone è infatti risultata normale o lievemente diminuita.

La produzione di somatotropo è stata ripetutamente studiata ed è sempre apparsa ridotta nell'o. Considerando l'effetto lipomobilizzante di questo ormone, alcuni hanno prospettato un ruolo patogenetico di questo fenomeno; in realtà, poiché la riduzione del peso si accompagna a una normalizzazione nella secrezione di ormone della crescita, è verosimile che la ridotta secrezione osservata sia un fenomeno secondario all'eccesso di peso e/o alla sovralimentazione.

La funzionalità tiroidea è stata estesamente studiata in passato nell'ipotesi che un'insufficienza di questa ghiandola potesse determinare l'eccessivo accumulo lipidico. In realtà, nell'obeso non è mai stata accertata con sicurezza l'esistenza di alterazioni tiroidee; negli ultimi anni alcuni AA. hanno descritto un aumento della concentrazione di triiodotironina, ma altri non hanno confermato tale osservazione. Allo stesso modo, mentre alcuni hanno osservato nell'obeso una ridotta risposta del TSH sierico all'iniezione di TRH, altri, in simili condizioni sperimentali, non hanno riscontrato anomalie di comportamento dell'ormone tirotropo.

Nell'o. la funzionalità surrenalica mostra alcune modificazioni, che tuttavia non sembrano particolarmente rilevanti. Infatti, mentre la concentrazione plasmatica del cortisolo è normale, la secrezione di questo ormone è aumentata; essa però mantiene un normale ritmo circadiano ed è ben sopprimibile con la somministrazione di desametasone. Anche l'eliminazione giornaliera dei 17-idrossicorticoidi è aumentata in termini assoluti; tuttavia, se rapportata al peso corporeo, non si differenzia da quella del soggetto normale. Queste variazioni sembrano secondarie al sovrappeso poiché il dimagrimento riporta sia l'escrezione dei 17-idrossicorticoidi che la secrezione di cortisolo ai valori fisiologici.

La funzionalità ovarica è spesso alterata nei soggetti in sovrappeso; in queste pazienti, infatti, sono frequentemente presenti alterazioni del ciclo mestruale o anche cicli anovulari e amenorrea. La patogenesi di queste manifestazioni cliniche non è attualmente ben chiarita; tuttavia sono stati documentati diversi fenomeni che possono avere un ruolo rilevante. Nell'o. grave la secrezione delle gonadotropine è alterata e si traduce in una diminuzione del picco secretorio dell'FSH e in un blocco di quello dell'LH; inoltre è stato dimostrato che il tessuto adiposo metabolizza gli steroidi e trasforma l'androstenedione in estrone, con un conseguente aumento dei livelli ematici di estrone e di estradiolo. Infine è stata anche rilevata la presenza di elevati livelli di androgeni plasmatici.

Terapia

Principi generali

Poiché l'o. è sempre dovuta a un bilancio energetico positivo, ogni approccio terapeutico deve tendere a rendere negativo tale bilancio, cioè a rendere l'entrata delle calorie nell'organismo inferiore all'uscita.

In tesi generale, questo fine può essere raggiunto, sia riducendo l'introduzione, sia aumentando la perdita calorica, sia, infine, impiegando insieme ambedue questi mezzi; in effetti, le varie terapie finora proposte hanno agito sull'uno o sull'altro fenomeno. Sostanzialmente, gli strumenti terapeutici che possono venire impiegati sono: 1) la dieta ipocalorica; 2) l'aumento della attività fisica; 3) la somministrazione di farmaci anoressanti; 4) la psicoterapia; 5) gli interventi chirurgici. Ovviamente questi mezzi terapeutici non sono equivalenti fra loro e dovranno essere impiegati secondo una certa sequenzialità in relazione alla gravità e al tipo di o. di un certo paziente. Accanto a queste terapie esistono altre modalità di trattamento (somministrazione di ormoni tiroidei, di gonadotropina corionica, di diuretici, saune, etc.), che, proposte in passato, sono oggi sconsigliate da tutti gli studiosi e sopravvivono solo nell'uso isolato di qualche medico.

La più antica e la più usata terapia dell'o. è quella dietetica. Essa — se correttamente applicata — si rivela efficace nella totalità dei pazienti; tuttavia il suo effetto è notevolmente limitato dalla grande difficoltà che molti obesi incontrano nell'attuarla o nel mantenerla per lungo tempo. Questo fenomeno spiega le proposte dei più svariati tipi di dieta che provengono dall'ambiente industriale e gli insuccessi a cui vanno incontro molti pazienti posti a regimi ipocalorici corretti dal punto di vista fisiologico.

L'attività muscolare prolungata costituisce un provvedimento terapeutico meno frequentemente consigliato nell'o.; tuttavia la sua capacità nel favorire la riduzione del peso corporeo è indubbia.

Poiché nell'o. spesso è presente un errato comportamento alimentare, negli ultimi anni sono state introdotte modalità terapeutiche che mirano a modificarlo, attraverso condizionamenti ambientali o per mezzo di una vera e propria psicoterapia.

Infine nelle o. estremamente gravi (> 130 kg) l'ultimo provvedimento terapeutico al quale si può ricorrere consiste nell'intervento chirurgico.

Valutando complessivamente la terapia dell'o. e i risultati che sono stati riportati nelle varie casistiche, è necessario dire che si tratta di un problema clinico difficile e ancora lontano da una soluzione razionale e praticamente soddisfacente.

Poiché i modi di reagire del soggetto obeso di fronte alle varie terapie sono quanto mai vari, l'approccio terapeutico migliore sembra essere costituito da un atteggiamento flessibile, che permetta di cambiare anche ripetutamente la terapia in atto.

Trattamento dietetico

Questa forma di terapia è la più comunemente usata e la più efficace nella cura dell'o. Poiché, infatti, questa condizione si instaura per un introito calorico maggiore del dispendio, è ovvio che la riduzione della quota energetica ingerita quotidianamente al di sotto di quella spesa dovrà portare a una diminuzione della massa adiposa.

In base a tali considerazioni sembrerebbe che la prescrizione di un regime dietetico ipocalorico debba fondarsi in ogni singolo paziente sulla conoscenza esatta del fabbisogno calorico basale e della quantità di calorie necessarie per far fronte alla spesa energetica lavorativa. In realtà, una simile valutazione è estremamente difficile da effettuarsi con precisione nella pratica clinica e non è necessaria per una corretta prescrizione dietetica.

Sapendo, infatti, che nell'adulto normale la spesa energetica basale si aggira fra le 1600 e le 1800 kcal giorna-

Digitized by Google

TAB. III. SPESA ENERGETICA DI UN UOMO MEDIO DI 70 kg DURANTE ATTIVITÀ DIVERSE
(da Guyton)

Attività	kcal/min
Sonno	1
Posizione sdraiata	1,2
Seduto a riposo	1,6
In piedi	1,8
Vestirsi, spogliarsi	1,9
Lavoro di cucito	2,2
Scrittura a macchina	2,3
Attività lieve	2,8
Marcia (4 km/ora)	3,3
Andare in bicicletta	4,8
Lavoro attivo	2,8
Tennis	6,8
Lavoro pesante	7,5
Nuoto	8,3
Corsa (8,5 km/ora)	9,5
Salire le scale	18,3
Lavoro molto pesante	10,0

liere e conoscendo la spesa energetica necessaria per le varie attività lavorative (tab. III) è possibile calcolare, almeno in prima approssimazione, la quota calorica necessaria per mantenere in equilibrio il peso corporeo.

Poiché è difficile poter prevedere accuratamente, nel singolo caso, l'entità della diminuzione del peso con un certo regime calorico, l'atteggiamento terapeutico preferibile sarà quello empirico, che consisterà nel sorvegliare la caduta ponderale evitando variazioni troppo brusche o riducendo progressivamente l'introito alimentare in quei casi in cui la diminuzione del peso si mostri troppo modesta.

Per quanto concerne la velocità della diminuzione ponderale, la maggioranza degli AA. ritiene soddisfacente una riduzione settimanale di 500-1200 g. Questa diminuzione del peso può essere raggiunta con un deficit calorico di 500-1000 kcal/*die*.

Nella pratica, mentre alcuni si attengono a queste regole e, ritenendo potenzialmente dannose diete più fortemente ipocaloriche, consigliano, in genere, l'introduzione di 1200-1800 kcal/*die*, altri sostengono la maggiore efficacia e la sostanziale assenza di rischi di diete con minore contenuto calorico.

Un problema importante, sul quale si è a lungo discusso senza raggiungere un accordo sostanziale, riguarda la composizione qualitativa della dieta da somministrare al soggetto obeso: mentre, infatti, alcuni suggeriscono una drastica riduzione degli idrati di carbonio o un regime ipoglicidico-ipolipidico-iperproteico, altri considerano preferibile una dieta equilibrata nella quale la componente glicidica, costituita da polisaccaridi, non scenda sotto il 50%. In realtà, è verosimile che la maggiore efficacia di un regime dietetico consista soprattutto nel deficit calorico e che la composizione percentuale rivesta un'importanza relativamente minore.

Negli anni sono state proposte numerose varianti al trattamento dietetico ipocalorico tradizionale; accenneremo soltanto ad alcune di queste. Il *digiuno assoluto* è stato proposto e sostenuto per la sua notevole efficacia nel provocare una rapida diminuzione ponderale. Questa modalità terapeutica provoca, tuttavia, una serie di effetti indesiderabili fra i quali sono da segnalare un'evidente perdita della massa magra, la comparsa di chetosi e di acidosi, una negativizzazione del bilancio idrico con ipopotassiemia, un'ipocalciuria, un'iperuricemia, la comparsa di alterazioni miocardiche che possono giungere a gravi alterazioni anatomiche e condurre, in rari casi, alla fibrillazione ventricolare. In base a questi effetti secondari la pratica del digiuno assoluto è oggi proscritta dalla maggior parte degli studiosi e deve essere riservata a quei pochi casi in cui, per particolari motivi, si imponga un rapido dimagramento. Una variante del digiuno totale è stata proposta negli ultimi anni con il nome di *semidigiuno:* questo consiste, sostanzialmente, nel somministrare quotidianamente soltanto una piccola quantità di proteine (55-85 g/*die*) o di proteine e carboidrati (25 g di albume d'uovo e 40 g di carboidrati). Si è osservato infatti che questi accorgimenti dietetici limitano notevolmente le alterazioni metaboliche provocate dal digiuno assoluto e sembrano poter mantenere l'equilibrio azotato dell'organismo.

Il calo ponderale indotto da una dieta ipocalorica o dal digiuno passa attraverso due fasi: la prima, più veloce, è dovuta in buona parte a un'aumentata perdita di liquidi; la seconda, più lenta, appare dovuta soprattutto al catabolismo dei lipidi e quindi alla riduzione della massa adiposa.

Nella pratica clinica è comune il riscontro che una stessa dieta ipocalorica produce effetti molto diversi in differenti soggetti; inoltre, dopo un certo periodo, l'effetto della riduzione calorica sembra esaurirsi e, in alcuni pazienti, si nota una cospicua resistenza a diminuire ulteriormente di peso.

Dalle ricerche condotte negli ultimi anni è emerso che il dimagrimento del soggetto obeso posto a una dieta ipocalorica è tanto maggiore quanto più grande è il peso iniziale e quanto maggiore è il volume degli adipociti; inoltre, considerando il fenomeno a lungo termine, i pazienti con adipociti di grandi dimensioni mostrano di continuare a diminuire di peso, mentre nei soggetti con o. iperplastica il periodo del calo ponderale ha una durata più breve, dopodiché si manifesta una chiara tendenza alla ripresa del peso perduto. L'interpretazione più verosimile di questo diverso comportamento sembra essere la seguente: mentre nei soggetti con o. ipertrofica i grandi adipociti si riducono di volume fino a raggiungere le dimensioni normali, nei soggetti con o. iperplastica il numero degli adipociti è tale che per riportare a valori normali la massa adiposa è necessario ridurre il volume cellulare sotto i livelli normali; poiché, però, gli adipociti tendono a mantenere il loro volume normale, ogni tentativo di ridurre eccessivamente le loro dimensioni incontra una resistenza progressivamente maggiore e va incontro a un insuccesso.

Terapia fisica

Con tale termine si intende solitamente l'impiego di una attività muscolare prolungata e sistematica nella terapia dell'o.

L'esercizio muscolare prolungato aumenta la spesa calorica: pertanto può influire in misura molto cospicua su uno dei due fenomeni che regolano l'equilibrio energetico; oltre a ciò, esso si accompagna a una serie di fenomeni endocrino-metabolici che favoriscono sensibilmente la diminuzione del peso corporeo.

Come molte ricerche hanno dimostrato, l'attività fisica moderata e prolungata stimola la mobilizzazione dei lipidi dal tessuto adiposo, aumentando gli acidi grassi liberi e il glicerolo nel plasma; inoltre essa aumenta la captazione del glicoso da parte del muscolo e pertanto riduce la resistenza all'insulina, che è una delle alterazioni fisio-

patologiche fondamentali dell'o. Sul piano endocrino l'esercizio muscolare diminuisce la concentrazione dell'insulina nel plasma, mentre aumenta quella del glucagone, dell'HGH e delle catecolamine; in tal modo, anche attraverso queste modificazioni esso contribuisce alla mobilizzazione lipidica e, quindi, alla riduzione delle riserve di trigliceridi immagazzinate nel tessuto adiposo.

Fra i vari fenomeni endocrini citati, il più importante appare la diminuzione insulinemica; se si considera che l'insulina è l'ormone che stimola la sintesi dei lipidi ed è costantemente elevata nell'o., si può comprendere l'importanza che può avere la riduzione della sua concentrazione.

È evidente che l'insieme delle modificazioni fisiologiche indotte dall'esercizio muscolare costituisce un motivo razionale sufficiente per giustificare l'uso dell'attività fisica come mezzo terapeutico dell'o.

Le modalità con cui l'obeso deve praticare l'attività fisica non sono state standardizzate. Evidentemente, l'attività fisica potrà essere effettuata solo in quei casi in cui non vi siano alterazioni cardiocircolatorie e/o respiratorie che la controindichino.

Nella tab. III è indicata approssimativamente la spesa energetica che viene richiesta a un soggetto normale per effettuare nna certa attività fisica; nell'o., poiché la massa corporea da spostare è aumentata, molte fra queste attività richiedono una spesa calorica maggiore di quella indicata.

In pratica, nella terapia dell'o. si possono consigliare tipi di attività molto facili da eseguire, come la marcia, il *footing*, il ciclismo, nei quali, solitamente, si ha un consumo aerobico e moderato di energia. Queste attività devono essere effettuate a un'intensità tale da aumentare modestamente la frequenza del polso (fino a 110-120/min) e devono essere praticate quotidianamente o quasi, e continuate per diversi mesi.

Le ricerche effettuate sull'effetto dell'attività muscolare in assenza di restrizioni dietetiche hanno confermato l'efficacia dell'esercizio sul peso corporeo sia nel soggetto normale che nell'obeso.

Rispetto al digiuno assoluto, l'attività fisica dimostra un vantaggio fondamentale di cui è doveroso tenere conto in clinica: mentre il digiuno causa un bilancio azotato negativo, l'attività muscolare impedisce questo fenomeno e tende a ridurre il catabolismo proteico e la perdita di azoto. Per questa ragione durante il digiuno associato all'esercizio si ha una diminuzione della massa magra minore rispetto a quello che si osserva durante il digiuno soltanto.

Questa e altre osservazioni portano a concludere che l'associazione di una dieta ipocalorica con una sistematica attività fisica costituisce l'approccio terapeutico all'o. più efficace e più fisiologico.

Terapia farmacologica

Poiché il solo trattamento dietetico si dimostra spesso insufficiente a ridurre sensibilmente e stabilmente il peso corporeo dell'obeso, numerosi farmaci sono stati proposti e introdotti in terapia (v. ANORESSICI FARMACI).

Nonostante l'indubbia efficacia di molte di queste sostanze, gli effetti collaterali che spesso accompagnano la loro somministrazione sono tali che il problema della terapia farmacologica dell'o. non può essere considerato risolto. La prescrizione farmacologica è tuttavia in grado di coadiuvare efficacemente la terapia dietetica del soggetto obeso, aiutandolo a vincere le iniziali difficoltà o a superare periodi particolarmente critici; essa, peraltro, al momento attuale, va considerata soltanto come una terapia di appoggio rispetto al trattamento dietetico e all'aumento dell'attività fisica.

Da un punto di vista teorico i farmaci capaci di ridurre il peso corporeo possono agire attraverso i seguenti meccanismi: *a*) una riduzione dell'introito calorico; *b*) una riduzione dell'assorbimento degli alimenti dal lume intestinale; *c*) un'inibizione della sintesi lipidica; *d*) una stimolazione della termogenesi.

Nella pratica clinica i farmaci comunemente usati svolgono la loro azione riducendo il senso della fame e quindi la quantità delle calorie introdotte giornalmente.

Il senso della fame è controllato da alcuni neurotrasmettitori cerebrali localizzati nell'ipotalamo, fra i quali i più importanti sono la noradrenalina e la serotonina. In tesi generale, i farmaci anoressanti agiscono come agonisti o come antagonisti di questi neurotrasmettitori cerebrali e modulano così la funzionalità del complesso sistema neuronale deputato a regolare l'introito alimentare.

Tutte queste sostanze riducono la quantità di cibo introdotta quotidianamente, ma il loro uso clinico è reso difficile, e a volte pericoloso, da una serie di effetti collaterali e, per alcune di esse, dalla possibile insorgenza di tolleranza e/o di dipendenza.

L'anfetamina e i suoi derivati, la fenmetrazina, la fendimetrazina e la fentermina, riducono l'appetito comportandosi come agonisti della dopamina e della noradrenalina. A causa di tale meccanismo d'azione, queste sostanze provocano spesso evidenti e sgradevoli effetti collaterali di tipo simpaticomimetico, come: nervosismo, insonnia, secchezza delle fauci, tachicardia, ipertensione, aumento della temperatura e midriasi. L'anfepramone e il mazindolo, un triciclico, hanno un meccanismo d'azione analogo a quello dei derivati dell'anfetamina: mentre il primo provoca cardiopalmo e insonnia, il secondo possiede un evidente effetto psicostimolante.

La fenfluramina, pur derivando dall'anfetamina, ha un meccanismo d'azione diverso da quello delle sostanze finora considerate e provoca i suoi effetti aumentando la trasmissione serotoninergica a livello del S.N.C. Essa riduce l'introito alimentare facilitando l'insorgere del senso di sazietà durante il pasto e non ha effetti stimolanti sul S.N.C. I suoi effetti collaterali sembrano limitati alla possibile insorgenza di diarrea, di sonnolenza e di un certo grado di depressione; quest'ultimo fenomeno compare soprattutto quando il farmaco viene bruscamente sospeso.

L'impiego degli anoressanti nella terapia dell'o. è stato a lungo dibattuto e finora non si è giunti ad alcuna conclusione definitiva, specie per quanto riguarda l'uso prolungato di questi farmaci. Poiché l'efficacia sembra sostanzialmente simile per tutti, la scelta deve essere fatta dando la preferenza a quelli che hanno minori effetti collaterali. Inoltre, la terapia con anoressanti dovrebbe essere effettuata solo per periodi limitati di tempo e in quei soggetti che hanno dimostrato di non riuscire a ridurre il proprio peso con i soli provvedimenti dietetici e fisici. Da ultimo, mentre la terapia con anfetaminici dovrebbe essere condotta in modo discontinuo, a mesi alterni, quella con fenfluramina dovrebbe essere effettuata continuativamente e poi sospesa progressivamente.

Considerata nel complesso, l'azione degli anoressanti sembra utile in periodi di tempo relativamente brevi, ma non è capace di modificare stabilmente il comportamento alimentare del soggetto obeso; inoltre essa è piuttosto variabile da un soggetto all'altro e sembra esaurirsi con il prolungarsi del tempo di somministrazione.

Nel trattamento dell'o. sono stati proposti e impiegati

Digitized by Google

vari altri farmaci, come gli ormoni tiroidei, le biguanidi, i diuretici e la gonadotropina corionica umana. Senza entrare nei dettagli, si può affermare che, alle dosi terapeutiche, nessuna di queste sostanze possiede un effetto anoressante o un effetto dimagrante sicuro; al contrario, quasi tutte producono evidenti effetti collaterali che ne sconsigliano decisamente l'uso.

V. anche: ANORESSICI FARMACI (11, 87).

Terapia chirurgica

Di fronte agli insuccessi della terapia medica e alla grave evoluzione di alcune forme di o., sono stati proposti e applicati vari tipi di terapia chirurgica. Essi si riducono a due approcci fondamentali: nel primo vengono effettuati abboccamenti anastomotici di tratti diversi del tubo digerente allo scopo di ridurre l'assorbimento degli alimenti (*bypass* intestinale), nel secondo viene asportata una parte del tessuto adiposo in eccesso (lipectomia).

Per l'intervento di *bypass* intestinale sono state proposte diverse modalità: l'anastomosi digiunocolica congiunge il terzo prossimale dell'ileo al colon trasverso ed esclude i due terzi distali dell'ileo, il colon ascendente e parte del trasverso; l'anastomosi digiunoileale congiunge il 35° cm del digiuno prossimale con il 10° cm dell'ileo terminale e quindi non esclude il colon; infine, l'anastomosi gastroileale consiste nel dividere lo stomaco in 2 sacche e nell'abboccare la superiore, più piccola, all'ileo.

Questi interventi chirurgicamente semplici provocano un netto calo del peso, calo che, secondo gli studi più recenti, sarebbe dovuto, non solo ad un ridotto assorbimento intestinale, ma anche ad un'evidente riduzione dell'introito alimentare.

Nonostante l'efficacia di questa terapia, i suoi effetti collaterali sono così numerosi, costanti e gravi che hanno indotto la maggior parte dei clinici a non consigliarlo che raramente. In effetti, dopo l'intervento, e con diversa gravità a seconda della tecnica (i disturbi più gravi compaiono dopo l'anastomosi digiunocolica), si osservano diarrea profusa e grave (fino a 15-20 scariche giornaliere), nausea, astenia, sete intensa, ipopotassiemia, ipovitaminosi (B_{12}, D, K), calcolosi renale, ipocalcemia, osteomalacia, colelitiasi, comparsa di ulcera peptica. Inoltre, in numerosi casi, si instaura una steatosi epatica che può evolvere in cirrosi e che, in alcuni casi, ha portato all'*exitus*. Infine, quando gli effetti collaterali divengono particolarmente gravi, essi obbligano a reintervenire per ripristinare la normalità anatomica dell'intestino.

Tenendo conto dell'insieme dei fenomeni indotti dal *bypass* intestinale, questo approccio curativo all'o. deve essere considerato solo come un'ultima risorsa terapeutica, che potrà essere applicata soltanto in pochissimi casi.

La *lipectomia* è un intervento che ha, naturalmente, soltanto carattere sintomatico. Esso viene praticato asportando masse più o meno cospicue di tessuto adiposo in regione addominale, ai glutei, alle braccia: in alcuni casi può essere effettuato in sedute successive. Solitamente la lipectomia viene effettuata dopo un periodo di terapia dietetica e non pone, dal punto di vista chirurgico, problemi particolarmente difficili.

Terapia psicologica e comportamentale

Negli ultimi tempi, l'attenzione di molti terapeuti si è diretta sulle alterazioni psicologiche e comportamentali dell'obeso, allo scopo di modificarne le abitudini alimentari (v. sotto: *aspetti psicologici e psicopatologici dell'obesità*). Ovviamente, date le sue premesse teoriche, tale approccio terapeutico trova la sua indicazione soprattutto nei soggetti iperfagici, mentre otterrà risultati meno evidenti nelle cosiddette o. « metaboliche ».

Negli ultimi anni sono state proposte, e hanno avuto successo, numerose tecniche di condizionamento psicologico, basate sul principio che l'iperalimentazione è un comportamento « appreso » e che quindi può essere « disimparato ».

Queste modalità terapeutiche non tradizionali sono state introdotte troppo di recente perché se ne possa dare un'adeguata valutazione a lungo termine.

Bibliografia

Albeaux-Fernet M., Romani J. D., *L'obesité et ses problèmes*, 1964, Masson, Paris.
Belfiore F., *Enzyme Regulation and Metabolic Diseases*, 1980, Karger, Basel.
Björntorp P., Cairella M., Howard A. eds., *Recent Advances in Obesity Research: III. Proc. 4th Int. Congr. on Obesity*, 1981, Libbey, London.
Bray G. ed., *Recent Advances in Obesity Research: II. Proc. 2nd Int. Congr. on Obesity*, 1978, Newman, London.
Craddock D., *Obesity and Its Management*, 1969, Livingstone, Edinburgh.
Creff A. F., Herschberg A. D., *Obesité*, 1979, Masson, Paris.
Dalla Volta A., *La clinica della obesità*, 1962, Pozzi, Roma.
Federspil G., Zaccaria M. *et al.*, *G. Ital. Chim. Clin.*, 1976, **1**, 323.
Federspil G., Sicolo N., Dalla Pozza F., *Basi Razionali Ter.*, 1981, **11**, 61.
Garrow J. S., *Energy Balance and Obesity in Man*, 1974, 1 ed., North-Holland, Amsterdam.
Garrow J. S., *Energy Balance and Obesity in Man*, 1978, 2 ed., Elsevier North-Holland, Amsterdam.
Guyton A. J., *Trattato di fisiologia medica*, 1977, Piccin, Padova.
Howard A. ed., *Recent Advances in Obesity Research: I. Proc. 1st Int. Congr. on Obesity*, 1975, Newman, London.
Salans L. B., *Obesity and the Adipose Cell*, in Bondy P. K., Rosenberg L. E., *Metabolic Control and Disease*, 1980, 8 ed., Saunders, Philadelphia, p. 495.
Scuro L., Strata A. *et al.*, *L'obesità*, 1977, Pozzi, Roma.
Stunkard A. J. ed., *Obesity*, 1980, Saunders, Philadelphia.
Tepperman J., *Metabolic and Endocrine Physiology*, 1980, 4 ed., Year Book, Chicago.

GIOVANNI FEDERSPIL

OBESITÀ NELL'INFANZIA

Frequenza e valutazione dell'obesità

Anche nell'infanzia l'o., espressione della malnutrizione per eccesso, è divenuta oggi, nei Paesi ad alto livello socioeconomico, assai più frequente che nel passato, sì da costituire grave problema individuale e sociale: l'o. del bambino, infatti, persiste in ca. l'80% dei casi in età adulta in quanto la «cellularità adiposa», il cui periodo critico di sviluppo si estende dalla XXX settimana di gestazione alla fine del 1° anno di vita, condiziona il futuro «organo lipidico». Il numero degli adipociti è di gran lunga più abbondante negli adulti obesi già tali nel 1° anno di vita che in quelli diventati tali successivamente: onde la distinzione, nell'adulto, tra o. iperplasiche (instauratesi nella prima infanzia) e o. ipertrofiche (insorte in età successiva). Altro periodo critico, per la formazione di un numero abbondante di cellule adipose, sarebbe, secondo recenti rapporti, la pubertà. Ne consegue che, per controllare l'insorgenza dell'o. nell'adulto, occorre prevenire un'o. marcata nell'infanzia.

Non vi è accordo sui criteri di elezione per identificare l'o. nei bambini. I metodi aritmetici (Shukla) confermano i parametri convenzionali in uso, che considerano obesi i bambini il cui peso supera del 20% lo standard. Anche nel bambino la quantificazione dell'o. è valutabile con la plicometria cutanea tricipitale e sottoscapolare, rimanendo peraltro sempre valido il criterio clinico obiettivo

Digitized by Google

di diagnosticare l'esistenza e il grado dell'o. calcolando il rapporto tra peso e taglia (non il rapporto tra peso ed età).

Rilevato uno stato di o., l'indagine anamnestica deve essere analitica: occorre indagare sull'effettiva introduzione calorica con gli alimenti (i genitori minimizzano sempre), sul consumo energetico e sui moventi psicogeni dell'iperalimentazione.

Patogenesi

Alle ghiandole endocrine è stato ormai sottratto, in gran parte, il ruolo che in passato era stato loro attribuito nella patogenesi delle o.

Vere o. endocrino-metaboliche sono le sindromi cushinghiane, primitive e iatropatiche, e gli iperinsulinismi iatropatici. Non esiste una patogenesi strettamente ipotiroidea dell'o. Le o. ipogenitali (eunuchismo primario), nell'infanzia, sono frutto di un equivoco, da cancellare su base scientifica.

L'o., in quanto espressione somatica dell'iperalimentazione, è comunque determinata da alterazione, funzionale od organica, del «centro della nutrizione» (nuclei dell'appetito e della sazietà) situato nell'ipotalamo, come dimostrato da tutta una serie di elementi di prova, sperimentali e clinici. Il controllo dell'appetito è neurogeno: disfunzioni primitive e secondarie e lesioni organiche dell'ipotalamo inducono iperfagia o anoressia. È certo che tutte le o. riconoscono, quale movente unico, una razione alimentare che, comunque, supera i fabbisogni organici (iperalimentazione *assoluta* o *relativa* al ridotto dispendio energetico) (v. sopra: *etiopatogenesi e teorie etiopatogenetiche*). La patogenesi ipotalamica permette di classificare le o. del bambino nei due gruppi seguenti (Cheli).

1) *O. ipotalamica funzionale* (semplice, comune), *sine materia* anatomopatologica, detta «essenziale» per l'indipendenza da lesioni ipotalamiche anatomiche o da alterazioni endocrine ben definite.

2) *O. ipotalamiche organiche* (sintomatiche), sostenute da documentate alterazioni anatomopatologiche. Tali forme sono da distinguere in acquisite (sindrome di Fröhlich) e congenite (genetiche), a loro volta suddivisibili in distrofiche (dismorfiche) e tesaurosiche.

Tale separazione tra o. funzionali e o. organiche è giustificata da parecchi elementi differenziali. Nella forma funzionale (o. essenziale) l'adiposità è il sintomo unico o comunque preminente; l'esame clinico e quelli biologici non svelano caratteristiche specifiche; riconosce spesso predisposizione genetica; comporta prognosi benigna e si avvantaggia della terapia medica. Nelle o. organiche, invece, l'adiposità è uno dei tanti sintomi, e spesso neppure quello prevalente, del mosaico clinico; l'esame clinico e quelli biologici svelano caratteristiche specifiche; costituiscono patologia rara; comportano per lo più prognosi riservata, in funzione della terapia attuabile.

Classificazione delle obesità infantili

Obesità essenziale o ipotalamica funzionale

La patonomastica è vastissima: occorre però bandire qualsiasi dizione (distrofia adiposo-genitale, sindrome di Fröhlich benigna) che, richiamando comunque, nel maschio, la piccolezza dei genitali, in realtà solo apparente, possa provocare equivoci, o anche solo accostamenti alla vera malattia di Fröhlich, rarissima.

L'o. essenziale è il tipo più «comune» di o. del bambino: oltre il 90%. La frequenza, in Italia come negli altri Paesi sviluppati, si situa tra il 2,5% ed il 10% della popolazione in età scolare, ed è più alta nelle classi sociali meno abbienti (minore attenzione al controllo alimentare e scarsa attività sportiva). È aumentata negli ultimi anni. Prevale nel sesso femminile.

1. *Quadri clinici*. – Non esiste un caratteristico profilo morfotico della sovrabbondante deposizione adiposa: il bambino affetto, di qualsiasi età, è uniformemente grasso, al viso, al tronco, agli arti, con pseudoginecomastia adiposa: aspetti via via androidi o per lo più ginoidi, comunque irrilevanti ai fini clinicoterapeutici (figg. 7 e 8).

Il peso alla nascita è normale o a livello di macrosomia; l'inizio dell'o. avviene per lo più, e sempre più, nel corso della prima infanzia e, nel 75% dei casi, prima dei 6 anni.

È frequente (oltre il 50%) la iperstaturalità, con scheletro massiccio. Frequente anche il valgismo delle ginocchia e dei piedi e l'appiattimento plantare, indotti dal carico di peso sugli arti inferiori. Le smagliature cutanee sono rare.

Il riferimento a un ipogenitalismo costituisce malinteso frequente, derivato, riguardo ai maschi, dall'apparente piccolezza dei genitali — in realtà di normali proporzioni, ma immersi nel grasso pubico — in rapporto al soma voluminoso. L'inizio della pubertà avviene, nel maschio, per lo più (80%) entro i limiti dell'escursione cronologica medio-normale; nelle femmine è ricordata, non di rado, l'anticipazione puberale. La presunta differenza tra i due sessi, quanto alla cronologia dello scatto puberale, è, in realtà, frutto di un equivoco.

I bambini obesi hanno grande appetito, indiscriminato o preferenzialmente rivolto ai carboidrati: ne conseguono polidipsia e correlata poliuria. Dispnea da sforzo è presente solo nelle o. gravi. L'ECG è normale. È possibile l'aumento della pressione arteriosa massima.

Tra il 20% e il 60% di eccesso ponderale l'o. infantile non presenta altri inconvenienti all'infuori della persistenza in età adulta. Al di sopra del 60%, invece, compaiono i rischi di complicanze (ipertensione arteriosa, sofferenza cardiopolmonare, etc.), indipendentemente dall'età.

L'ipoattività fisica non è costante. L'intelligenza è normale o superiore alla media. La personalità, il carattere e il comportamento dipendono dalla «coscienza corporea» dei singoli individui, variabile nell'arco dell'età evolutiva: il bambino obeso, fino alla pubertà, è indifferente alla propria grassezza o ne è addirittura fiero (prestigio sui coetanei), finché, in adolescenza, i problemi psicologici e di rapporto sociale tendono ad affiorare di fronte all'aspetto inelegante del corpo obeso. Molti soggetti, però, si adattano perfettamente alla situazione di sovrabbondanza adiposa.

Sono stati descritti, come tipi clinici a sé stanti, alcuni aspetti dell'o. essenziale del bambino differenziati in base a ipotesi patogenetiche prive di qualsiasi fondamento biologico: o. da ipertimismo costituzionale e da iperpituitarismo totale (Pende), da ipertimismo, ipopituitarismo e ipotiroidismo (Bufano). Anche le o. con aumento degli androgeni o dei glicocorticoidi, ancor oggi da alcuni AA. (Collipp) ritenute a sé stanti, ricalcano, rispettivamente, le varietà iperstaturale e normostaturale, con ipertensione, dell'o. essenziale, la cui patogenesi (turba ipotalamica funzionale) giustifica, a ben considerare, la possibilità di minimi e variabili squilibri della funzione ipofisaria, intimamente correlata alla disfunzione ipotalamica. L'iper- o ipoincrezione dei vari ormoni ipofisari, sollecitati o inibiti dalla disregolazione ipotalamica, può indurre, infatti, varianti discriniche e cliniche diverse: forme con iperevolutismo staturale, le più frequenti (da

Digitized by Google

Fig. 7. O. essenziale prepuberale in femmina (anni 12). Eccedenza ponderale del 50%. (*Osservazione Cheli*).

Fig. 8. O. essenziale prepuberale in maschio (anni 14). Eccedenza ponderale del 35%. (*Osservazione Cheli*).

eccesso incretorio di GH); forme ipo- o ipergonadiche (da squilibrio gonadostimulinico); forme con ipercorticalismo surrenalico globale o dissociato (conseguenti a iperincrezione di ACTH).

L'o. essenziale del bambino rappresenta, dunque, una entità clinica ben distinta, da disregolazione energetica, pur con possibili, non obbligate, e comunque minime, varianti discriniche, secondarie alla turba ipotalamica disfunzionale (Cheli).

2. *Etiopatogenesi*. – Le cause del bilancio energetico positivo (apporto calorico alimentare comunque eccedente rispetto al consumo) sono varie e variamente interferenti.

La *predisposizione genetica*: è confermata la frequente ereditarietà su base poligenica. L'o. incide nel 10% dei bambini con genitori normali, nel 40% di quelli con un solo genitore obeso, nell'80% di coloro i cui genitori siano ambedue obesi (Mayer).

Il *condizionamento ambientale*: l'ipernutrizione condizionata dalle abitudini (familiari, sociali, culturali) ha origine varia: consuetudine familiare al mangiare abbondante o troppo succulento; ignoranza dei genitori circa il fabbisogno calorico del figlio; credenza ancestrale che il bambino sia in buona salute soltanto se grasso.

L'*inattività fisica*: importante e ben noto fattore di ingrassamento (o. da patologia immobilizzante, da protratta degenza in letto, dei bambini nei mesi invernali). Di recente si tende a dar più valore all'ipoattività motoria congenita che all'iperalimentazione (Mayer): affermazione, questa, contrastante con la quotidiana esperienza dell'iperfagia del bambino obeso.

I *moventi psicogeni* svolgono rilevante ruolo nell'o. del bambino e possono estrinsecarsi in due diversi tipi di voracità, con o. psicosomatica conseguente: *a*) *obesità «reattiva»*: è indotta, come nell'adulto, in bambini con personalità normale, da fattori psicogeni agenti in modo acuto (shock emotivi, frustrazioni); è transitoria e riportabile, nella spiegazione psicoanalitica, al concetto di «regressione»: al rinverdimento, cioè, delle modalità di comportamento fagico delle prime fasi della vita, quando il cibo era — e torna ad essere — sicurezza e protezione; *b*) *obesità «evolutiva» o «di sviluppo»* (Bruch): tipica dell'infanzia, si deve intendere come «turba del vissuto corporeo»; si instaura nel bambino fin dalle prime fasi del suo sviluppo, per un rapporto di relazione immatura della diade madre-figlio. Si tratta di una turba percettivo-cognitiva del comportamento alimentare del lattante, il quale, venendo soddisfatto dalla madre (iperprotettiva, ambivalente, frustrata), in relazione alle più diverse esigenze cenestesiche (freddo, bagnato, sete, etc.), con l'offerta di cibo, troverà in questo, anche in prosieguo, soddisfazione a qualsiasi altra necessità della vita, divenendo iperfagico e obeso.

L'alta incidenza dell'o. « di sviluppo » rilevata negli U.S.A. dalla Bruch — che ne ha individuato analiticamente i meccanismi patogenetici — non si riscontra con altrettanta frequenza in Europa (Cheli).

3. *Moventi etiologici nei diversi periodi dell'età evolutiva*. – L'o. nel 1° anno di vita è più frequente oggi che nel passato, per eccesso di apporto calorico conseguente a: declino dell'allattamento naturale; diete schematiche non individualizzate secondo i fabbisogni; errori in eccesso nella ricostituzione dei latti in polvere; introduzione precoce di alimenti solidi oltre al latte.

Digitized by Google

Fig. 9. O. a impronta fröhlichiana (anni 8) in leucemia mieloide con interessamento diencefalico; leucemidi cutanee. (*Osservazione Cheli*).

L'o. prepuberale e puberale rappresenta l'accentuazione del frequente ingrassamento indotto dall'iperoressia fisiologica, ai fini del rapido incremento somatico, in periodo di pubertà. Si tratta, per lo più, di fenomeno transitorio.

Fig. 10. Sindrome di Laurence-Moon-Bardet-Biedl. O. grave generalizzata (eccedenza ponderale del 90%); strabismo, distrofie ossee dei piedi. (*Osservazione Cheli*).

4. *Prognosi.* – L'o. del lattante persiste, per lo più, nella seconda infanzia e recede in età scolare, per ricomparire generalmente in pubertà o in adolescenza, perdurando o aggravandosi in età adulta (60% dei casi e oltre; Cheli): ciò avviene soprattutto nei maschi, meno vincolati delle femmine a schemi estetici.

La prognosi è correlata all'adattamento del bambino al proprio stato di grassezza e quindi alla sua accettazione delle restrizioni alimentari: le quali, se imposte anziché attuate per autoconvincimento, determinano vantaggi solo temporanei e si rivelano frustranti. Ne conseguono il riserbo prognostico e le difficoltà terapeutiche: l'opinione, ancor oggi tanto diffusa, che l'o. receda dopo la pubertà, costituisce un altro equivoco.

Obesità ipotalamiche organiche acquisite

1) *Malania di Fröhlich (distrofia adiposo-genitale).* È rara e limitata ai soli eventi di danno anatomico (per lo più craniofaringioma) della regione ipotalamoipofisaria.

2) *Sindromi fröhlichiane* sono possibili per diversa patologia del distretto ipotalamoipofisario (fig. 9). V. DISTROFIA ADIPOSO-GENITALE.

Obesità genetiche e associate a patologia cromosomica

1) *Sindrome di Laurence-Moon-Bardet-Biedl.* Genopatia ereditaria recessiva connotata da o., retinite pigmentosa, ritardo mentale, ipogenitalismo, distrofie ossee (fig. 10). V. LAURENCE-MOON-BARDET-BIEDL, SINDROME DI.

2) *Sindrome di Alström-Hallgren.* Ereditaria. Verosimile il danno ipotalamico. O. generalizzata precoce, degenerazione retinica atipica con ipersensibilità alla luce e progressivo peggioramento del *visus,* nistagmo, strabismo convergente, sordità dell'orecchio interno, diabete mellito. Gonadi, muscolatura e psichismo normali.

3) *Glicogenosi di tipo I.* Ereditarietà autosomica recessiva. La patologia ipotalamica (rarefazione cellulare e presenza di glicogeno nelle cellule dei nuclei diencefalici) giustifica l'o. frequente, generalizzata (« volto di bambola ») e la distrofia genitale (ipogonadismo). Spiccata epatosplenomegalia (fig. 11). V. GLICOGENOSI.

4) *Pseudoipoparatiroidismo familiare (sindrome di Martin-Albright).* Ereditarietà recessiva. O. con faccia « lunare »; ridotto accrescimento, specie degli arti; brevità del 3°-5° metacarpo e metatarso; età ossea avanzata; ipoplasia dello smalto dentario; ritardo mentale, tardivamente, calcificazioni nel sottocutaneo e nei nuclei della base encefalica; tetania ipocalcemica con ipofosfatemia insensibile al paratormone. V. IPERPARATIROIDISMO E IPOPARATIROIDISMO; PSEUDOIPOPARATIROIDISMO E PSEUDO-PSEUDOIPOPARATIROIDISMO.

5) *Sindrome di Prader e Willi.* Ereditarietà autosomica recessiva caratterizzata da ipogenitalismo, ipostaturalità, ipotonia muscolare, oligofrenia costante e spiccata. V. PRADER E WILLI, SINDROME DI.

La *sindrome di Börjeson-Forssman-Lehmann* è affine: o. ereditaria interessante il tronco, con nanismo e convulsioni; colpisce soltanto i maschi.

6) *Sindrome di Klinefelter.* Dopo la pubertà può manifestarsi o. (Collipp).

7) *Mono- e polisomie X nella femmina.* Sovrappeso, fino a vera o., può instaurarsi, già in adolescenza, nella sindrome di Turner (47, X). Nella sindrome 48, XXXX, è presente una sovrabbondante distribuzione dell'adipe a tipo menopausale (Dallapiccola).

Obesità endocrine

1) *Sindrome di Cushing.* Rara nell'infanzia, da tumore funzionante (adenoma o carcinoma) o da iperplasia corti-

Digitized by Google

Fig. 11. O. in glicogenosi di tipo I (bambina di 12 mesi): « volto da bambola ». (*Osservazione Cheli*).

cale bilaterale del surrene, è frequente, invece, nella forma iatropatica da somministrazione prolungata di cortisonici (fig. 12).

L'o. è faciotronculare: il volto è lunare rubeosico, con acne e ipertricosi; si ha accumulo di adipe nelle fosse sopraclaveari e nella regione nucale-sovraspinosa (gibbo di bisonte). V. CUSHING, MORBO E SINDROME DI; IPERSURRENALISMO E IPOSURRENALISMO.

2) *Iperinsulinismo*. O. può instaurarsi in corso di diabete trattato con insulina in alte dosi e in caso di eccezionali insulomi pancreatici (nesidioblastomi).

3) *Sindrome di Mauriac*. Bambini affetti da diabete mellito e fatti oggetto di mal condotta terapia insulinica hanno frequenti squilibri metabolici e presentano epatomegalia lipoglicogenosica con funzionalità epatica normale, o. tronculare con « volto di bambola » e ipostaturalità: sintomi che recedono correggendo il trattamento insulinico. V. DIABETE MELLITO; MAURIAC, SINDROME DI.

4) *Ipotiroidismo*. O. quasi sempre modesta: può associarsi agli altri sintomi specifici (*facies*, ipostaturalità, etc.).

Diagnosi

Non è difficile. Un solo errore è da evitare: quello di scambiare per o. essenziale le altre forme di o. Un sintomo ne permette agevolmente la differenziazione: la normo- o, più spesso, iperstaturalità dell'o. essenziale. Tale sintomo, per essere tutte le altre o., ad eccezione della sindrome di Klinefelter, associate a bassa statura, ha valore semeiologico notevole.

L'errore più frequente viene fatto fra o. essenziale e sindrome di Fröhlich vera. La confusione trova erronea conferma nelle dizioni che tuttora avvicinano i due quadri clinici; nella sindrome di Fröhlich, peraltro, oltre alla ipostaturalità, l'o., modesta, si accompagna a ipogenitalismo e a sintomatologia endocranica.

La diagnosi delle o. genetiche emerge facilmente per l'eredofamiliarità, per i vari dismorfismi o per la sintomatologia clinicometabolica (glicogenosi).

Nelle o. endocrine l'adiposità è solo uno dei sintomi, tra i tanti più specifici, delle singole forme.

Non si dimentichi, infine, che, anche se l'o. essenziale è di gran lunga la più frequente, errori diagnostici con gli altri tipi di o. possono verificarsi proprio perché tali forme sono più rare.

Terapia

L'o. essenziale si avvale di provvedimenti dietetici e psicologici.

La terapia dietetica consiste nel portare il bilancio energetico a livello negativo con la restrizione dell'apporto calorico alimentare e con l'incremento dell'attività fisica (v. anche sopra, col. 1371).

La riduzione dell'apporto energetico deve tener conto del fabbisogno calorico per l'accrescimento: non gravi restrizioni alimentari, ma semplice limitazione della quantità dei vari cibi (soprattutto dei carboidrati), con piccoli pasti frazionati e frequenti e con alimenti ricchi di cellulosa (sedazione del senso della fame con scarsa introduzione calorica).

Gli esercizi fisici debbono essere divertenti, sì da costituire fonte di compenso alle rinunce alimentari, creando nel bambino nuovi interessi che lo affranchino dal dominio del piacere fagico.

La terapia farmacologica con gli anoressizzanti simpaticomimetici è controindicata per tutta la terza infanzia: tali farmaci determinano irrequietezza, ansietà, insonnia, nonché resistenza e assuefazione.

È da proscrivere qualsiasi tentativo ormonoterapico.

Fig. 12. O. cushingoide facio-toracica da terapia corticosteroidea protratta; *facies* lunare con cute rubeosica, acne e ipertricosi. (*Osservazione Cheli*).

Digitized by Google

Il compito del pediatra, nel trattamento psicologico dell'o. essenziale, è importante: instaurando un valido rapporto col ragazzo obeso, deve aiutarlo nei suoi problemi emozionali, emanciparlo dalla madre oppressiva, ricercare con lui nuove e più sane soddisfazioni di compenso di fronte alle rinunce alimentari, rendendolo altivamente partecipe allo sforzo della restrizione del cibo. Il pediatra deve altresì aiutare la madre a diminuire il perfezionismo, a farle cambiare il regime alimentare della famiglia e a correggere il distorto rapporto col figlio.

Ma il compito del pediatra è oggi più difficile che nel passato perché l'o. è il frutto dell'attuale benessere della civiltà consumistica: iperalimentazione e, con i mezzi di trasporto e l'urbanizzazione, riduzione dell'attività fisica.

Le singole forme di o. organica richiederanno i diversi interventi specifici (o. glicogenosiche, leucemiche) o chirurgici (sindromi di Fröhlich, di Cushing; correzione delle anomalie distrofiche nelle o. genetiche).

Prevenzione

Essendo ormai dimostrata la correlazione tra o. del bambino e quella dell'adulto — alla quale competono i noti rischi e complicanze di tipo metabolico e cardiovascolare, riduttori dell'arco vitale — ne deriva che il problema della lotta all'o. si sposta dall'adulto al bambino, il quale gioca il suo futuro molto precocemente.

Il problema della prevenzione comporta da un lato l'identificazione della predisposizione genetica, dall'altro un'idonea educazione alimentare, individuale e di massa.

Pertanto, il programma di prevenzione dell'o. dei bambini — e particolarmente di quelli predisposti, con genitori obesi o con pesante storia di o. familiare — dovrebbe tener conto dei seguenti punti: identificazione precoce dei soggetti predisposti; controllo della dieta materna in gravidanza, specie nel terzo trimestre, nonché del peso e statura del bambino ogni mese per tutto il 1° anno di vita; revisione della dieta nel periodo prescolare; istruzioni ai genitori sulle esigenze caloriche dei figli e sulla scelta dei cibi; verifica dell'o., educazione dietologica e programmazione, scientificamente meditata, dell'attività fisica nelle scuole, come già attuato in parecchi Paesi.

Bibliografia

Bruch H., *Patologia del comportamento alimentare*, 1977, Feltrinelli, Milano.
Cheli E., *Le obesità nell'infanzia*, in *Atti XXIV Congr. Soc. Ital. Pediatria, Perugia*, 1955, Tip. Mattioli, Fidenza.
Cheli E., *L'obesità: aspetti psicologici, endocrini, terapeutici*, in *Atti I Congr. Naz. Unione Ital. Obesità*, 1975, Universo, Roma.
Cheli E., Corfini F. M., *Atti IV Congr. Naz. Unione Ital. Obesità*, 1977, Universo, Roma.
Cheli E., *Le obesità nell'infanzia, aspetti clinici e psicologici*, in Cairella M., Jacobelli A., *Obesità*, 1980, Universo, Roma.
Collipp P. J., *Obesità infantile*, 1979, Medical Publications, Roma.
Dallapiccola B., *Patologia cromosomica congenita*, in *Atti LXXIV Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1973, Pozzi, Roma.
Mayer J., in Collipp P. J., *Obesità infantile*, 1979, Medical Publications, Roma.
Shukla A., Forsyth H. A. *et al.*, *Br. Med. J.*, 1972, 4, 507.

ENRICO CHELI

ASPETTI PSICOLOGICI E PSICOPATOLOGICI DELL'OBESITÀ

Premessa nosografica

L'*ICD-9* (*Ninth Revision of the International Classification of Diseases, 1978*), classificazione generale delle malattie pubblicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e aggiornata all'incirca ogni 10 anni, classifica l'o. *semplice* o *primitiva* o *essenziale* tra le malattie fisiche e non l'annovera fra i disturbi mentali.

Il *DSM-III* (*Third Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1980*) non classifica l'o. fra i disturbi del comportamento alimentare, dove sono registrate, invece, *anoressia mentale* (v.) e *bulimia* (v.). I casi di o. nella cui etiologia o nel cui decorso risultano importanti i fattori psicologici vengono fatti rientrare nella categoria generale 316.00: «fattori psicologici che contribuiscono all'insorgenza o all'aggravamento di una condizione patologica fisica». Tale categoria comprende quei disturbi che in passato erano definiti psicosomatici o psicofisiologici. Vengono indicati i seguenti due criteri che autorizzano il ricorso a tale categoria diagnostica:

a) stimoli ambientali psicologicamente significativi sono collegati nel tempo all'inizio e all'esacerbazione di un disturbo fisico;

b) tale disturbo fisico comporta alterazioni anatomiche e/o fisiopatologiche note e dimostrabili.

Secondo il *DSM-III*, quindi, non tutti i casi di o. semplice possono essere collegati a disturbi psichici ed emozionali (v. sotto).

Psicologia e psicopatologia

L'o. essenziale è il punto di arrivo di un'interazione molto complessa di fattori. Come non ammette una spiegazione etiopatogenetica universale sul piano dei meccanismi biologici, così su quello psicologico non è associata a una sindrome specifica. Non esiste una personalità caratteristica dell'obeso né un conflitto intrapsichico peculiare.

Esamineremo in sequenza i principali fattori sociali, familiari e personali dei quali è utile tener conto per una migliore comprensione del fenomeno.

Fattori sociali

Il cibo è stato ed è fonte universale di piacere, in tutte le età della vita, in tutte le epoche della storia, in tutti i paesi, ma l'abbondanza alimentare e la superalimentazione sono conquiste recenti nella storia di una parte dell'umanità. Così l'o. e la paura dell'o. sono diventate fenomeni sempre più diffusi nel mondo occidentale contemporaneo.

È stato calcolato che un americano adulto, cittadino, di classe sociale media, assume alimenti ca. 20 volte al giorno (Brusset, 1981). Il ritmo dei 3 pasti quotidiani è un ricordo. In questa tendenza al *grignotage* («spilluzzicamento») e al *vagabond feeding* («vagabondaggio alimentare») è stata vista una regressione a stili alimentari infantili o fetali o, addirittura, una regressione filogenetica dal *pattern* di comportamento alimentare del cacciatore a quello del raccoglitore di vegetali selvatici.

In passato, in molti paesi, era ammirato un certo grado di o., e questo valore resta nei paesi in cui la scarsità di cibo è ancora un problema. Nella nostra società, invece, vige l'ideale estetico della snellezza come criterio di distinzione (Bourdieu, 1979). È noto il motto di una duchessa di Windsor: «Non si è mai troppo magri come non si è mai troppo ricchi».

La borghesia dell'Ottocento coltivò una gastronomia raffinata e lanciò l'uso del ristorante. La nostra epoca (nei paesi occidentali industrializzati) vive in una contraddizione stridente fra l'abbondanza di cibo con tendenza alla superalimentazione e l'imporsi di un'estetica della magrezza. Con un po' di esagerazione si può dire che il XX sec. mostra, rispetto all'alimentazione, quei conflitti tra libertà e restrizioni che l'Ottocento visse per la sessualità.

Fattori socioculturali esercitano una potente influenza su alcune caratteristiche epidemiologiche dell'o.: nella

Digitized by Google

città di New York l'o. è 6 volte più diffusa fra le donne della classe povera che fra quelle della classe alta; per gli uomini il rapporto è analogo, ma con uno scarto minore, e lo stesso si osserva nei bambini (Stunkard, 1975). Sotto questo aspetto l'o. è al polo opposto dell'anoressia mentale che predilige le classi medio-alte.

Fattori familiari

Hanno particolare importanza per le o. che insorgono in età infantile e adolescenziale. Si calcola che solo il 10% dei bambini i cui genitori hanno un peso normale presenta un eccesso ponderale contro il 40% dei bambini di cui un genitore è obeso e l'80% di quelli i cui genitori sono obesi entrambi. Secondo statistiche inverse, il 70% dei bambini obesi ha genitori obesi.

Nell'o. semplice i fattori genetici sembrano avere un ruolo piuttosto limitato. Essi determinano il somatotipo molto più che l'o. vera e propria. D'altra parte, il somatotipo è un importante elemento di predisposizione all'o.: la presenza di un grado anche medio di ectomorfismo (secondo la tipologia di Sheldon) rende l'o. molto improbabile.

Molto più dei fattori genetici contano le abitudini familiari all'iperfagia e alla sedentarietà. Va ricordato il valore determinante delle prime esperienze alimentari. La relazione alimentare precoce è il luogo e il mezzo principale di espressione delle dinamiche coscienti e inconsce della diade madre-figlio. Essa fonda il significato simbolico del cibo e, sul piano neurofisiologico, contribuisce alla regolazione del meccanismo fame-sazietà. Ad es., una madre che tenda a somministrare cibo in risposta a ogni segnale del bambino non gli permetterà di imparare a distinguere la fame dagli altri stimoli fisici ed emozionali. Questo può capitare con una madre ansiosa e iperprotettiva, o tormentata da sensi di colpa o dal timore che il figlio possa morire. In questi casi il cibo non ha valore nutritivo ma soprattutto emozionale, prima per la madre e poi di conseguenza per il bambino.

Altre caratteristiche riscontrate frequentemente nelle famiglie di giovani obesi sono:

a) alti livelli di ansia e discordia;

b) attaccamento soverchiante e possessivo con difficoltà a lasciare che il bambino si sviluppi liberamente e acquisti la propria indipendenza.

Talora si osserva un rifiuto aggressivo dell'o. del figlio con moltiplicazione di diete e consultazioni mediche. Questo capita soprattutto a genitori grassi-magri (Bruch, 1973), persone che riescono a mantenere una figura snella ma solo a prezzo di una lotta continua col cibo e di un'attenzione ossessiva al peso.

Fattori individuali

Non tutti gli obesi soffrono di disturbi emozionali. Per quelli che ne soffrono non esiste un profilo specifico di personalità né un conflitto caratteristico e peculiare. Partendo da queste premesse possiamo distinguere le o. semplici in 3 gruppi principali: o. egosintonica, o. reattiva e o. di sviluppo. Tale classificazione segue quella proposta dalla Bruch (1973).

O. egosintonica: non appare legata a disturbi psichici. In genere insorge in età adulta, è moderata e stabile. Il rapporto col cibo è spesso privilegiato ma non dominante né conflittuato. Vi rientra l'o. «del buongustaio». In queste forme i medici devono valutare i rischi di un possibile *furor therapeuticus* che attacchi un aggiustamento, tutto sommato, valido.

O. reattiva: per lo più insorge in età adulta. Segue a stress di varia natura (lutto, malattia grave, divorzio, matrimonio, nascita di un figlio, etc.). Vi rientra l'o. «paradossale», conseguente a eventi tragici e dolorosi. Il tedesco ha una parola, *Kummerspeck*, che significa, letteralmente, «grasso da dispiacere». In questi casi il cibo sembra riacquistare tutte le sue connotazioni infantili: soddisfazione, sicurezza, amore, piacere. Mangiare può compensare una sessualità fortemente repressa, essere il sostituto di un'aggressività inibita, il conforto per frustrazioni o ritardi di gratificazione; può esprimere una ricerca magica di potenza, di forza, di autosufficienza; può rassicurare contro lo spettro di una vita che sembra ormai vuota di piacere. Questo tipo di o., difesa contro l'angoscia e la depressione, è stata la prima a essere studiata da un punto di vista psicosomatico.

O. di sviluppo: insorge in età infantile o adolescenziale. Spesso persiste nell'età adulta. Vi rientrano le forme di o. più gravi e più resistenti alle terapie. Il peso è spesso instabile, con oscillazioni intense legate al ciclo delle diete e delle ricadute. È in queste forme che si osservano più facilmente i comportamenti alimentari abnormi (v. BULIMIA): le sindromi d'iperfagia notturna e di orgia alimentare, descritte da Stunkard (1959). Questo A. ha riscontrato l'iperfagia notturna nel 10% dei casi di o. osservati e l'orgia alimentare nel 5%. Nella casistica della Bruch (1973), la prima sindrome risulta piuttosto rara; la seconda, invece è molto frequente.

Nelle o. di sviluppo possono essere in gioco gravi disturbi psichici:

cattivi riconoscimento e differenziazione degli stimoli fisici ed emozionali;

alterazioni dell'immagine corporea, vissuta, ad es., come grottesca e ripugnante;

sfiducia nella capacità di controllo dei propri impulsi;

scarsa consapevolezza della propria identità autonoma e della padronanza della propria vita;

scarsa stima di sé e delle proprie risorse;

incapacità di tollerare le frustrazioni e i ritardi di gratificazione;

fantasticherie grandiose («sogni di gloria»), compenso al timore di fondo di essere una nullità;

tendenza all'isolamento e difficoltà gravi nei rapporti interpersonali.

Talvolta l'obeso vive con fierezza la propria mole eccezionale o può sentirsi protetto dallo spessore dei suoi tegumenti (come certe anoressiche dalla sensazione di un corpo ossuto e duro).

La psicanalisi ha dato contributi essenziali, anche se spesso indiretti, alla comprensione di tali meccanismi. Ricordiamo gli studi sulla fase orale dello sviluppo psicosessuale, sulle prime relazioni d'oggetto, sulla costruzione dell'identità personale, sul sé corporeo. Le interessanti ricerche di Friedman (1972) sul ciclo orale, cioè sulla fasicità della pulsione oro-alimentare, hanno dato una consistenza psicofisiologica alle osservazioni cliniche. Il ciclo orale, secondo questo A., segue, nell'adulto, una periodicità di ca. 90 min. La sua durata risulta diminuita in modo transitorio sotto stress e in modo permanente nei bulimici obesi. Questo tipo di regressione istintuale è stato collegato da Friedman all'irrequietezza intellettuale e all'incapacità di concentrarsi.

Per quanto riguarda i reattivi mentali, la Bruch (1973) ha riscontrato, nei casi più gravi di o. di sviluppo:

forte divario fra prove verbali e prove di esecuzione, con punteggi alti nelle prime e bassi nelle seconde;

disegno della figura umana: punteggi molto bassi per rigidità, infantilismo psicosessuale, confusione sull'identità corporea.

Prognosi e psicoterapia

L'o. semplice è la stazione di arrivo di strade molto diverse. Non può essere ricondotta a un *pattern* specifico di

Digitized by Google

personalità o a un particolare conflitto emotivo. Possiamo condividere l'opinione della Bruch, secondo la quale certi soggetti rispondono a difficoltà basiche della vita con la sindrome polifagia-obesità-ipoattività alla quale sono predisposti. Sotto questa ottica non ci stupisce di incontrare singolari affinità fra certe dinamiche psichiche, ad. es. dell'o. di sviluppo e dell'anoressia mentale.

La prognosi è meno favorevole per le o. insorte in età infantile-adolescenziale rispetto a quelle insorte in età adulta. Ricordiamo che, sul piano biologico, le prime corrispondono alle forme iperplastiche. Ipoattività marcata, isolamento sociale, difetti gravi del sentimento di identità personale e dell'immagine corporea, notevoli instabilità del peso, sono elementi prognosticamente sfavorevoli. In età evolutiva ha un ruolo determinante l'atmosfera familiare. Il grado di rifiuto e di manipolazione della famiglia è spesso misurato dal numero di interventi medici ai quali è stato sottoposto il piccolo obeso.

Sono possibili due evoluzioni maligne dell'o. di sviluppo, con esito, rispettivamente, in anoressia mentale e in schizofrenia. Queste evoluzioni possono essere precipitate da una dieta, specie se molto rigida. Nelle o. degli adulti, invece, una cura dimagrante può scatenare o scoprire un quadro nevrotico o depressivo (Crisp e Stonehill, 1970), anche quando non c'è uso di anfetamine.

Un caso particolare è rappresentato dai grassi-magri (Bruch, 1973). Sono persone con disturbi emozionali gravi; talora, ma non sempre, con una storia di o. infantile, che riescono a mantenere un peso normale a prezzo di una lotta continua col cibo. Il quadro è vicino a quello dell'anoressia mentale, dal quale differisce perché il peso rimane a livelli normali e non ci sono distorsioni deliranti dell'immagine corporea.

Sul piano terapeutico valgono questi principi di massima:

rispettare le moderate o. egosintoniche che non provocano problemi somatici particolari, aiutando, anzi, l'individuo a difendere il proprio benessere personale dagli attentati delle mode vigenti;

nelle o. infantili è necessario un intervento psicologico, più o meno intenso, anche sulla famiglia;

la riduzione del peso senza superamento dei problemi emozionali, quando ci sono, è inutile o pericolosa: resta valida l'affermazione di Heckel (1911), secondo la quale un obeso non è guarito dalla sua malattia solo perché è diminuito di peso.

Il trattamento medico dell'o. dovrebbe essere accompagnato da una psicoterapia nei seguenti tre casi:

a) pazienti obesi con evidenti disturbi psicopatologici (specie se si tratti di o. di sviluppo);

b) pazienti obesi che, nel corso di precedenti tentativi di dieta, hanno sviluppato disturbi emotivi;

c) pazienti obesi al centro di crisi esistenziali (adolescenti, o. reattive).

Due condizioni sembrano, in particolare, indicare l'utilità di una psicoterapia psicodinamica intensiva: 1) la presenza di una sindrome bulimica; 2) la presenza di disturbi dell'immagine corporea.

Entrambi i disturbi sono stati trattati con successo con diminuzione duratura del peso corporeo.

Rand e Stunkard (1978) hanno condotto una vasta ricerca sul trattamento psicanalitico dell'o. Non è uno studio controllato ma i dati riferiti sembrano indicare risultati piuttosto favorevoli. Le terapie durano sempre diversi anni e sono giudicate difficili.

I successi della *behaviour therapy* nei disturbi del comportamento alimentare sono risultati, al controllo catamnestico, spesso incerti finché la terapia si è concentrata sulla modificazione del sintomo. I recenti sviluppi della teoria cognitivo-comportamentale sembrano promettere esiti migliori.

Bibliografia

American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 1980, 3 ed., A. P. A., Washington.
Bourdieu P., *La distinction*, 1979, Ed. de Minuit, Paris.
Bruch H., *Eating Disorders, Obesity, Anorexia Nervosa and the Person Within*, 1973, Basic Books, New York.
Brusset B., *Encyclopédie médico-chirurgicale-Psychiatrie*, 37105 D 10, 2-1981, Paris.
Crisp A. H., Stonehill E., *J. Psychosom. Med.*, 1970, **14**, 327.
Friedman S., *Psychoanal. Q.*, 1972, **3**, 339.
Heckel F., *Les grandes et petites obésités*, 1911, Masson, Paris.
Rand C. C., Stunkard A. J., *Am. J. Psychiatry*, 1978, **135**, 547.
Stunkard A. J., *Psychiatr. Q.*, 1959, **33**, 284.
Stunkard A. J., *Obesity*, in Arieti S. ed., *American Handbook of Psychiatry*, 1975, Basic Books, New York.
W.H.O., *Mental Disorders: Classification in Accordance with ICD-9*, 1978, WHO, Geneva.

MASSIMO CUZZOLARO

OCCHIO

F. *oeil.* - I. *eye.* - T. *Auge.* - S. *ojo.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Anatomia	OCCHIO; CONGIUNTIVA (IV, 930); CORNEA (IV, 1100); CORPO VITREO (IV, 1130); CRISTALLINO (IV, 1517); IRIDOCORNEALE ANGOLO (VIII, 520); LACRIMALE APPARATO (VIII, 951); OCULOMOZIONE; ORBITA; OTTICO NERVO; PALPEBRA; PUPILLA E PUPILLARI RIFLESSI; RETINA; SCLERA; TRIGEMINO NERVO; UMOR ACQUEO; UVEA
Fisiologia	OCCHIO; ACCOMODAZIONE (I, 163); CERVELLO (III, 1828); CONVERGENZA (IV, 1026); CORNEA (IV, 1102); CORPO VITREO (IV, 1131); EMMETROPIA (V, 1336); ERITROPSINA (VI, 104); ILLUMINAZIONE (VII, 1316); IRIDOCORNEALE ANGOLO (VIII, 521); LACRIMALE APPARATO (VIII, 955); OCULOMOZIONE; OTTICA; OTTICO NERVO; RETINA; SCLERA; UMOR ACQUEO; UVEA; VISIONE
Semeiotica	ANGIOGRAFIA RETINICA A FLUORESCENZA (I, 2289); ADATTOMETRIA (I, 461); ARGYLL ROBERTSON, SEGNO DI (II, 646); BIOMICROSCOPIA OCULARE (II, 2375); CAMPO VISIVO (III, 581); CONGIUNTIVA (IV, 934), CORNEA (IV, 1105); CORPO VITREO (IV, 1130); CRISTALLINO (IV, 1520); DIPLOPIA (V, 256); ECOGRAFIA (V, 748); ELETTRORETINOGRAFIA (V, 1090); FLUORESCEINOGRAFIA (VI, 1771); FUNDUS OCULI (VI, 2027); IRIDOCORNEALE ANGOLO (VIII, 522), LACRIMALE APPARATO (VIII, 956); NEUROLOGICO ESAME, OFTALMODINAMOMETRIA; OFTALMOSCOPIA, ORBITA; OTTICA; PALPEBRA; PUPILLA E PUPILLARI RIFLESSI, SCHIASCOPIA; SCLERA; TONOMETRIA OCULARE, UVEA

Digitized by Google

ARGOMENTI	RIMANDI
Patologia, terapia e chirurgia	OCCHIO; ACCOMODAZIONE (I, 165); AFACHIA (I, 844); ALBINISMO (I, 995); AMBLIOPIA (I, 1395); AMETROPIA (I, 1426); ANISOCONIA (I, 2393); ANISOCORIA (I, 2396); ANISOMETROPIA (I, 2400); ASTENOPIA (II, 1472); ASTIGMATISMO (II, 1472); BERNARD-HORNER, SINDROME DI (II, 2214); CALCOSI (III, 531); CAMPO VISIVO (III, 588); CATARATTA (III, 1142); CECITÀ (III, 1277); CHERATITI (III, 1962); CHERATOCONO (III, 1973); CHERATOMALACIA (III, 1989); CHERATOPLASTICA (III, 1990); COLOBOMA (IV, 594); CONGIUNTIVA (IV, 932; 936); CONGIUNTIVITI (IV, 940); CORNEA (IV, 1104; 1106); CORPO VITREO (IV, 1131); CRIOTERAPIA (IV, 1501); CRISTALLINO (IV, 1521); DALTONISMO (IV, 1979); DIABETE MELLITO, *retinopatia diabetica* (IV, 2345); DIPLOPIA (V, 256); DISCROMATOPSIA (V, 276); EALES, MALATTIA DI (V, 709); EMERALOPIA (V, 1291); EMIANOPSIA (V, 1296); ENOFTALMO (V, 2166); ESOFTALMO (VI, 293); FOTOFOBIA (VI, 1916); FOTOCOAGULAZIONE (VI, 1909); GLAUCOMA (VII, 270); HARADA, MALATTIA DI (VII, 991); GRAVIDANZA (VII, 905; 911); HERPES ZOSTER (VII, 1017); IPERMETROPIA (VIII, 84); LACRIMALE APPARATO (VIII, 957); LASER (VIII, 1113); LEBER, MALATTIA DI (VIII, 1282); LENTI E OCCHIALI (VIII, 1403); MARCHESANI, SINDROME DI (IX, 429); MASUDA, MALATTIA DI (IX, 480); MIDRIATICI (IX, 1443); MIODESOPSIE (IX, 1750); MIOPIA (IX, 1761); MIOTICI (IX, 1776); NICTALOPIA; NISTAGMO; OCULOMOZIONE; OFTALMOBLENORREA; OFTALMOPLEGIA; ORBITA; ORTOTTICA E PLEOTTICA; OTTICO-CHIASMATICHE SINDROMI; OTTICO NERVO; PALPEBRA; PRESBIOPIA; PROTESI OCULARE; PROTESI VISIVA; PUPILLA E PUPILLARI RIFLESSI; RETINA; RETINITI, ROSOLIA; SCLERA; SCLERITI; SCOTOMA; SGUARDO; STRABISMO; TOXOPLASMOSI; TRACOMA; TRICHIASI; UVEA; XANTELASMA; XEROSI

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA

SOMMARIO

Generalità

L'apparato visivo consta, essenzialmente, di 3 formazioni: il globo, o bulbo oculare; il nervo ottico; gli annessi oculari.

Il *globo oculare* è un organo dalla forma sferoidale con diametro anteroposteriore di 24,1 mm, diametro verticale di 23,5 mm e diametro trasversale di 23 mm. Ha un peso variabile tra i 7 e i 9 g. Vi si considerano due *poli* (uno anteriore, al centro della cornea, e uno posteriore), un *asse anatomico* che li congiunge, un *equatore* (circonferenza perpendicolare all'asse equatoriale, equidistante tra i due poli) che lo divide in due emisferi. L'asse anatomico non coincide con l'*asse visivo* (dal centro della cornea alla *fovea centralis*), in quanto la fovea trovasi spostata 4 mm lateralmente e 1 mm inferiormente rispetto al polo posteriore.

Tra asse anatomico e asse visivo si forma un angolo aperto in avanti di ca. 5-7°.

I due assi anatomici dei due occhi formano tra loro un angolo di ca. 10° aperto in avanti, mentre ciascuno di essi forma con l'asse della propria orbita un angolo di ca. 18°, giacché i due assi delle cavità orbitarie sono nettamente divergenti determinando un angolo di ca. 46° aperto anteriormente.

L'o. alloggia nella cavità orbitaria (v. ORBITA) protetto dalle palpebre e da altri annessi oculari. La sua funzione è quella di captare le radiazioni luminose provenienti dal mondo esterno e di trasformarle in impulsi nervosi da inviare alla corteccia occipitale, ove si realizza la sensazione visiva.

Gli impulsi lasciano il globo oculare, o meglio la retina, sua membrana più interna, per mezzo di fasci di fibre nervose riunite in un'unica struttura: il nervo ottico.

Il *nervo ottico*, rivestito da guaine (dura, aracnoide e pia madre), ha un diametro di 3-4 mm nel tratto intraorbitario e di 4-6,5 mm nel tratto endocranico; ha una lunghezza che varia individualmente dai 35 ai 55 mm e termina al chiasma ottico, ove parte delle sue fibre si incrocia per continuarsi nel tratto ottico controlaterale (v. OTTICO NERVO).

Gli *annessi oculari* adempiono a funzioni essenziali per la normale funzionalità del globo oculare. La motilità del bulbo oculare è infatti assicurata dall'azione dei muscoli estrinseci (v. OCULOMOZIONE), ricoperti, insieme a parte del bulbo, da una struttura fibrosa, la capsula di Tenone; la rimanente parte anteriore del bulbo è rivestita da una membrana mucosa, la congiuntiva. Questa riveste anche la porzione interna delle *palpebre* (v. PALPEBRA), formazioni muscolocutanee con svariate funzioni, fra le quali la protezione del bulbo (unitamente al sopracciglio), e l'u-

Digitized by Google

Fig. 1. *A*) Rappresentazione schematica della faccia anteriore del prosencefalo e della vescicola ottica primaria in un embrione umano di 4 mm (da una ricostruzione di Mann). 1) Peduncolo ottico sezionato; 2) lente ectodermica; 3) vescicola ottica sezionata; 4) III ventricolo; 5) cavità mesencefalica; 6) solco mesencefalico; 7) vescicola ottica; 8) peduncolo ottico; 9) prosencefalo. *B*) Rappresentazione schematica della vescicola ottica secondaria (calice ottico) e del peduncolo ottico in un embrione umano di 7,5 mm (da una ricostruzione di Mann). 1) Lamina esterna della vescicola ottica; 2) lamina interna della vescicola ottica; 3) ectoderma; 4) abbozzo del cristallino; 5) fessura coroidea; 6) peduncolo ottico; 7) parete diencefalica; 8) lume del peduncolo ottico. *C*) Rappresentazione schematica della vescicola ottica e relative strutture in un embrione umano di 13 mm (da una ricostruzione di Mann). 1) Cavità della vescicola ottica; 2) lamina interna della vescicola ottica; 3) lamina esterna della vescicola ottica; 4) cellule posteriori del cristallino; 5) cellule anteriori del cristallino; 6) ectoderma della cornea; 7) arteria anulare; 8) corpo vitreo; 9) arteria ialoidea. (*Da Hamilton, modificata e ridisegnata*).

niforme distribuzione del secreto lacrimale ottenuta con la loro rapida e ritmica chiusura.

Fra gli annessi oculari occorre infine ricordare l'*apparato lacrimale* (v. LACRIMALE APPARATO), costituito da ghiandole devolute alla produzione delle lacrime (ghiandole lacrimali) e da un sistema di vie lacrimali (puntini, canalicoli, sacco e dotto naso-lacrimale) deputato al loro drenaggio nelle cavità nasali (meato nasale inferiore).

Embriologia

Nel periodo embrionale, intorno alla III settimana, sulla parete neuroectodermica del prosencefalo, compare una piccola concavità, la *fossetta ottica*, che tende ad approfondirsi progressivamente fino ad assumere l'aspetto di una vera e propria vescicola: la *vescicola ottica primaria* (fig. 1, *A*). Questa via via si allontana dal prosencefalo fino a giungere a contatto con la superficie ectodermica. Il contatto col prosencefalo viene tuttavia sempre conservato grazie al progressivo allungamento del *peduncolo ottico*, dal quale originerà poi il nervo ottico. Un secondo momento, determinante per la formazione di nuovi elementi costituenti il futuro o., è rappresentato dall'invaginazione della superficie anteriore della cavità vescicolare, nel frattempo notevolmente ispessitasi. Da questa invaginazione risulta la formazione della *vescicola ottica secondaria* (calice ottico). Quest'ultima si continua inferiormente con un solco (fessura coroidea) interessante il margine inferiore del peduncolo ottico. A un simile processo di invaginamento viene poi a essere sottoposto anche l'ectoderma superficiale, che penetra progressivamente all'interno della vescicola ottica secondaria, perde i contatti col foglietto ectodermico e forma l'abbozzo del futuro cristallino (fig. 1, *B*).

Sempre nello stesso periodo, a spese di materiale mesodermico che circondava la vescicola ottica secondaria, compaiono gli abbozzi di quelle che saranno le tuniche oculari esterne (uvea e sclera) e dell'orbita. Nello spazio interposto fra abbozzo vescicolare del cristallino e vescicola ottica secondaria, il suddetto materiale mesodermico partecipa attivamente alla formazione del *corpo vitreo primario*.

In seguito, i due foglietti che costituiscono la vescicola

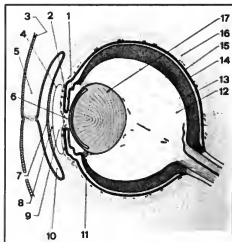



Fig. 2. O. di un feto umano di ca. 5 mesi. La retina ottica e quella pigmentata sono artificialmente separate l'una dall'altra. 1) Processo ciliare; 2) iride; 3) foglietto corneo; 4) endotelio corneale; 5) palpebra; 6) orificio pupillare; 7) epitelio anteriore della cornea; 8) cornea; 9) camera anteriore; 10) sacco congiuntivale; 11) legamento sospensore; 12) corpo vitreo; 13) parte nervosa della retina; 14) strato pigmentato; 15) coroide; 16) sclera; 17) cristallino. (*Da Tuchmann-Duplessis*).

Digitized by Google

ottica secondaria (lamina esterna e lamina interna) collabiscono formando un'unica struttura. Dallo strato più esterno trarrà origine l'*epitelio pigmentato della retina*, mentre da quello interno originerà la retina propriamente detta con tutti i suoi costituenti. Contemporaneamente, a seguito di un notevole ispessimento della sua parete posteriore, la cavità della vescicola lenticolare va lentamente obliterandosi con la formazione delle « fibre lenticolari » (fig. 1, *C*). A spese del tessuto mesenchimale che avvolge il primitivo abbozzo dell'occhio, viene a formarsi la coroide, o tonaca vascolare, quindi l'iride e il corpo ciliare. Questa tonaca vascolare, cui arriva sangue tramite l'arteria ialoidea, avvolge completamente il cristallino. In seguito tale rivestimento lentamente scompare e, al posto dell'arteria ialoidea, residua il *canale ialoideo* (del Cloquet). La porzione più esterna del tessuto mesodermico costituisce la *sclerotica* (o sclera), cioè la membrana fibrosa che, nel suo segmento anteriore, si differenzia nella cornea. Successivamente, tutto il bulbo oculare, infossandosi progressivamente nella cavità orbitale, viene a formare un solco circolare che darà origine al *fornice congiuntivale*. Tale solco, approfondendosi sempre più, determina la formazione delle due pliche cutanee che costituiscono le *palpebre* (fig. 2).

Anatomia descrittiva e topografica

Il bulbo oculare (figg. 3 e 4) è contenuto nell'*orbita* (v.), dalle cui pareti dista in misura diseguale. L'orbita, che rappresenta sostanzialmente un elemento protettivo per il bulbo oculare, è strutturalmente formata da tessuto osseo; ha l'aspetto di una piramide quadrangolare ad apice posteriore e base rivolta anteriormente. Le pareti orbitarie sono 4: la *parete superiore*, che divide l'orbita dal seno frontale e dalla fossa cranica anteriore; la *parete laterale*, che separa l'orbita dalla fossa cranica media e da quella temporale; la *parete inferiore*, in diretto contatto col seno mascellare; la *parete mediale*, che separa l'orbita dalla cavità nasale, dalle cellule etmoidali e dal seno sfenoidale. A livello dell'apice orbitario si presentano tre aperture, attraverso le quali decorrono strutture fondamentali per la fisiologia oculare: il *forame ottico* (nervo ottico, arteria oftalmica e fibre nervose simpatiche); la *fessura orbitaria superiore* (nervo oculomotore comune, nervo trocleare, prima branca del nervo trigemino, nervo abducente; vene oftalmiche, fibre nervose simpatiche e un ramo dell'arteria meningea media); la *fessura orbitaria inferiore* (seconda branca del nervo trigemino, arteria infraorbitaria e ramo della vena oftalmica inferiore).

Posteriormente, fra apice dell'orbita e o. si accumula una quantità, individualmente variabile, di tessuto adiposo, che contribuisce, fra l'altro, a rendere il bulbo oculare più o meno sporgente rispetto ai margini dell'orbita stessa. Oltre al tessuto adiposo, contribuiscono a isolare la tunica più esterna (sclerotica) del bulbo dalle pareti orbitarie altre strutture quali la congiuntiva, la capsula di Tenone ed i muscoli estrinseci.

Fig. 3. Anatomia del bulbo oculare. 1) Parte ciliare della retina; 2) corpo ciliare e muscolo ciliare; 3) canale di Schlemm (seno venoso della sclerotica); 4) zonula ciliare; 5) iride; 6) cornea; 7) camera anteriore; 8) cristallino; 9) angolo iridocorneale; 10) congiuntiva; 11) *ora serrata*; 12) tendine del muscolo retto mediale; 13) corpo vitreo; 14) canale ialoideo; 15) vasi venosi e arteriosi; 16) lamina cribrosa della sclerotica; 17) nervo ottico; 18) arteria e vena centrali della retina; 19) spazio intervaginale; 20) guaina del nervo ottico; 21) fovea; 22) fascia bulbare; 23) sclera; 24) spazio sovracoroideo; 25) coroide; 26) Parte visiva della retina; 27) tendine del muscolo retto laterale. (*Per gentile concessione della Optikon Oftalmologia, S.p.A., Roma*).

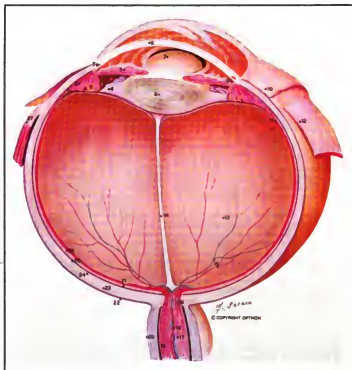
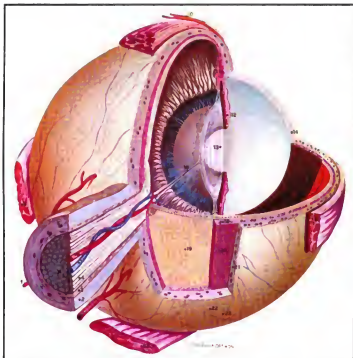



Fig. 4. Anatomia dell'o. umano con sezioni su piani diversi (visione posteriore). 1) Arterie ciliari lunghe posteriori; 2) guaina durale; 3) guaina aracnoide; 4) fasci delle fibre del nervo ottico; 5) vasi subdurali del nervo ottico; 6) arteria centrale della retina; 7) vena centrale della retina; 8) muscolo retto laterale; 9) muscolo retto superiore; 10) congiuntiva; 11) corpo ciliare; 12) iride; 13) cristallino; 14) cornea; 15) zonula ciliare; 16) canale ialoideo; 17) processi ciliari; 18) arterie e vene della coroide; 19) retina; 20) coroide; 21) sclera; 22) arterie e vene episclerali; 23) muscolo retto inferiore. (*Per gentile concessione della Opnkon Oftalmologia, S.p.A., Roma*).

La *congiuntiva* (v.) è una mucosa che riveste la porzione anteriore della sclera (congiuntiva bulbare) e che, continuandosi posteriormente e ripiegandosi in avanti (fornice congiuntivale), riveste anche la superficie interna delle palpebre (congiuntiva palpebrale). Le *palpebre* (v. PALPEBRA) sono formazioni muscolocutanee che, in numero di due, consentono di occludere in stato di contrazione l'apertura anteriore dell'orbita, e che comunque, grazie alla presenza delle ciglia, emergenti dal loro bordo esterno, costituiscono sempre un elemento protettivo determinante per il bulbo oculare e la cornea in particolare.

La palpebra superiore contribuisce poi alla protezione della *ghiandola lacrimale*, situata nell'angolo superoesterno dell'orbita e tutte e due le palpebre, per mezzo dei *puntini* e *canalicoli lacrimali*, assicurano il drenaggio del secreto lacrimale all'interno del *sacco lacrimale*. Da questo si diparte un condotto (*dotto nasolacrimale*) che termina nel meato nasale inferiore (v. LACRIMALE APPARATO).

La *capsula di Tenone* è un'aponeurosi, o guaina fibrosa, che avvolge posteriormente quasi l'intero bulbo oculare e che consente e limita, nel contempo, i movimenti oculari di verticalità, lateralità e torsione. Tali movimenti si realizzano per azione dei *muscoli estrinseci oculari retti* (laterale, superiore, mediale e inferiore) e *obliqui* (superiore e inferiore) che originano, a eccezione del muscolo obliquo inferiore, dall'*anello di Zinn*, formazione fibrosa posta all'apice dell'orbita. Da qui vengono a inserirsi direttamente sulla sclera, anteriormente (retti) e posteriormente (obliqui), all'equatore bulbare (v. OCULOMOZIONE).

La *sclera* (v.) (o sclerotica) è la tunica bulbare più esterna, con funzioni elettivamente protettive grazie, soprattutto, alla sua marcata consistenza e contemporanea elasticità. Essa si estende per ca. i 5/6 posteriori di tutta la superficie bulbare e presenta un colorito biancastro. Posteriormente presenta un canale dal quale fuoriesce il nervo ottico, mentre anteriormente, attraverso una limitata area di transizione (*limbus* sclerocorneale), si continua con la *cornea* (v.). Questa, formata di 5 strati strutturalmente ben differenziati, funge essenzialmente da mezzo diottrico; è avascolare, molto resistente, flessibile e riccamente innervata. Ha l'aspetto di una calotta sferica con diametro di ca. 12 mm. Lo strato corneale più esterno (epitelio), normalmente a contatto con l'aria, in condizioni di chiusura palpebrale viene a trovarsi a contatto diretto con la congiuntiva palpebrale stessa con l'interposizione di un sottile «film lacrimale»; lo strato corneale più interno (endotelio) invece, limita anteriormente la *camera anteriore*. Questa ha una profondità centrale media di 3,5 mm ed è limitata posteriormente da un «diaframma» costituito da iride e cristallino (figg. 5 e 8).

La camera anteriore contiene *umor acqueo* (v.) che, prodottosi in gran parte (70%) a livello dell'epitelio che ricopre il corpo ciliare (epitelio ciliare), attraversa il forame pupillare per poi essere drenato a livello dell'angolo della camera anteriore, formato dal congiungimento della cornea con l'iride (angolo iridocorneale). Quasi all'apice

Digitized by Google

di tale angolo, l'umore acqueo, sollecitato da una pressione endoculare che normalmente si aggira sui 14-20 mmHg, attraversa un filtro (*trabecolato corneosclerale*) e si immette nel *canale di Schlemm*, dal quale fuoriesce a mezzo delle vene acquose o episclerali. Tale angolo iridocorneale (v. IRIDOCORNEALE ANGOLO) normalmente è aperto e consente un agevole deflusso dell'umore acqueo, ma in condizioni anomale o patologiche può essere stretto, o addirittura chiuso, rendendo difficoltoso, o impedendo del tutto, l'accesso dell'umore acqueo al trabecolato corneosclerale. Ne risulta un aumento, spesso notevole (80-90 mmHg), della pressione endoculare e l'insorgere di un glaucoma ad angolo stretto o chiuso a seconda dei casi; forme, queste, patogeneticamente ben diverse dal glaucoma ad angolo aperto, in cui l'ostacolo al drenaggio dell'umore acqueo è elettivamente localizzato a livello del trabecolato corneosclerale.

L'*iride* (v. UVEA) rappresenta, praticamente, il diaframma del sistema diottrico oculare, regolatore dell'intensità luminosa e della profondità di campo; il colore della sua superficie anteriore varia da un soggetto all'altro (prevale il castano e l'azzurro), mentre lo strato profondo è nero o molto scuro in tutti i soggetti normali. Al centro di essa si trova un foro, la *pupilla* (v. PUPILLA E PUPILLARI RIFLESSI) il cui diametro può ridursi (miosi) o aumentare (midriasi) in varie condizioni fisiologiche e patologiche e per azione di farmaci specifici stimolanti o inibenti il sistema nervoso autonomo. Posteriormente all'iride, e separato da essa a opera di una ridottissima cavità, spesso virtuale (*camera posteriore*), troviamo il *cristallino* (v.) o *lente*, di forma simile a una lente biconvessa, trasparente e privo di vasi e nervi. Anche dopo la nascita il suo sviluppo procede ininterrottamente, per cui, con l'età, esso viene a perdere alcune delle proprie caratteristiche biofisiche. La perdita di elasticità conduce alla presbiopia (verso i 42-45 anni), ovvero alla riduzione del potere accomodativo del cristallino stesso, sua funzione principale nel sistema diottrico oculare. La perdita di trasparenza del cristallino, secondaria a varie cause, prima fra tutte l'età, può condurre alla formazione di una cataratta, e quindi a una riduzione spesso marcata della visione. In tali casi la terapia è solo chirurgica e consiste nell'asportazione del cristallino e nella successiva correzione dell'ametropia che ne consegue.

Posteriormente al cristallino e limitata dall'intera cupola retinica, vi è un'ampia cavità (camera vitrea) che

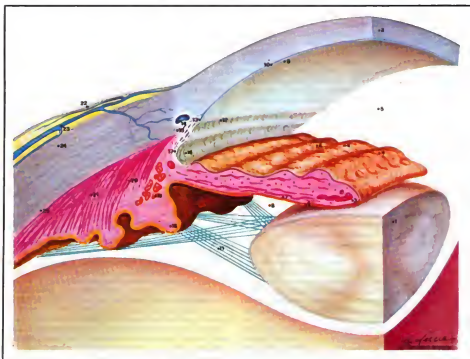



Fig. 5. Anatomia della camera anteriore. 1) Cristallino; 2) cornea; 3) muscolo sfintere dell'iride; 4) ondulazioni dell'iride; 5) camera anteriore; 6) epitelio pigmentato; 7) muscolo dilatatore dell'iride; 8) camera posteriore; 9) endotelio; 10) membrana di Descemet; 11) legamento sospensore del cristallino (zonula dello Zinn); 12) linea di Schwalbe; 13) trabecolato e spazi di Fontana; 14) canale di Schlemm; 15) sperone centrale; 16) angolo camerulare; 17) legamento pettinato; 18) processo ciliare; 19) fibre circolari; 20) fibre radiate; 21) fibre meridionali; 22) congiuntiva; 23) vena ciliare anteriore; 24) sclera; 25) spazio sovracoroideo. (*Per gentile concessione della Optikon Oftalmologia, S.p.A., Roma*).

Digitized by Google

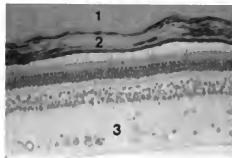



Fig. 6. Sezione istologica di o. umano. 1) Sclera; 2) coroide; 3) retina. Colorazione ematossilina-eosina. (100 ×). (*Osservazione Renda*).

contiene una sostanza gelatinosa, trasparente e avascolare, il *vitreo*, o *corpo vitreo* (v.). Esso adempie a funzioni diottriche e di sostegno ed è costituito da uno stroma, una sostanza fondamentale con elevato contenuto di mucopolisaccaridi (ac. ialuronico) e da cellule connettivali. Il vitreo può perdere la sua normale trasparenza soprattutto a causa di processi patologici a carico della coroide o della retina (infiammazioni, emorragie, neoplasie). Recenti progressi della microchirurgia oftalmologica consentono di asportare, in tutto o in parte, la massa vitreale opacizzata (vitrectomia), in casi particolarmente gravi e selezionati, e di sostituirla con altre sostanze (aria, gas, soluzione fisiologica, olio di silicone), in genere ben tollerate. Il vitreo è praticamente a contatto con la più interna delle tre membrane oculari, la *retina*.

La *retina* (v.) si estende dalla papilla ottica ai corpi ciliari (*ora serrata*) ed è esternamente limitata dalla coroide (membrana di Bruch) per mezzo dell'epitelio pigmentato. È una membrana molto sottile con spessore massimo di 0,5 mm a livello della papilla ottica e, in condizioni normali, trasparente. Fra la membrana di Bruch e l'epitelio pigmentato esiste uno spazio virtuale che, nel distacco di retina, diventa reale e colmo di liquido (liquido sottoretinico) e non consente alla retina di riadagiarsi. Da tale stretta contiguità tra retina e coroide deriva che molti processi patologici primitivi dell'una o dell'altra membrana finiscono con l'interessare secondariamente la struttura vicina (corioretinopatie).

La retina consta di 10 strati costituiti da elementi ben differenziati, sia dal punto di vista morfologico, sia da quello funzionale (fig. 6). I recettori sono raggruppati nello strato dei coni (più numerosi nell'area retinica centrale) e dei bastoncelli (più numerosi alla periferia). L'area della visione distinta è situata posteriormente e al centro, ove la retina riduce notevolmente il suo spessore (*macula* o *fovea*).

La *coroide* (v. UVEA) è il segmento posteriore della tunica vascolare o nutritizia dell'o. Ha un colorito bruno, tappezza internamente la sclera, e su di essa si adagia la retina. In avanti a livello dell'*ora serrata* si continua con il corpo ciliare. La coroide è costituita da 4 strati: la lamina fusca, che separa la coroide dalla sclera, lo strato dei grossi vasi, lo strato dei capillari (o coriocapillare) ed infine la lamina vitrea (o membrana di Bruch) che offre sostegno all'epitelio pigmentato della retina.

Dal punto di vista *ottico*, l'o. può essere considerato come una lente convergente dotata di un notevole potere refrattivo (ca. 60 diottrie). Il centro ottico viene a trovarsi a ca. 7 mm dalla cornea; il punto in cui convergono i raggi che giungono all'o. (cornea) paralleli tra loro è a 24 mm dalla cornea e coincide con la retina (*fovea*) (v. VISIONE). Un occhio otticamente normale e dotato di tali caratteristiche è detto *emmetrope*; esistono tuttavia varie anomalie refrattive per cui l'o. può essere *ametrope* (miopia [v.], ipermetropia [v.] e astigmatismo [v.]). Esistono lenti opportune (occhiali, lenti corneali) che consentono di correggere in tutto od in parte tali difetti visivi (v. LENTI E OCCHIALI).

Vascolarizzazione

L'o. è provvisto di due sistemi vascolari (retinico e ciliare) pressoché indipendenti, anastomizzati tra di loro soltanto a livello dell'emergenza del nervo ottico dalla sclera (fig. 7). Le arterie provengono dall'arteria oftalmica (ramo della carotide interna, v. ARTERIE, II, 762); le vene sono affluenti delle due vene oftalmiche, superiore ed inferiore, tributarie del seno cavernoso (v. VENE).

Il primo sistema è irrorato dall'*arteria centrale della retina*: di calibro piuttosto piccolo (0,3 mm), giunta, dopo breve decorso, a ca. 1 cm dalla sclera, si impegna nello spessore del nervo ottico e ne segue l'asse longitudinale sino alla papilla. Qui, nella maggior parte dei casi, si biforca in un ramo superiore ed uno inferiore, ciascuno dei quali fornisce subito dopo un ramo mediale o nasale ed uno laterale o temporale. Decorrendo nello strato delle fibre ottiche essi si ramificano ripetutamente senza mai anastomizzarsi (distribuzione di tipo terminale) e danno luogo a due letti capillari, uno esterno (nello strato granulare interno) ed uno interno (nello strato delle fibre ottiche) per tutto il territorio retinico interno, tranne che per la regione della *fovea centralis*, priva di vasi.

Il secondo sistema è irrorato dalle arterie ciliari che si distinguono in: 1) *arterie ciliari posteriori brevi*: inizialmente in numero di 2 o 3, si ramificano ripetutamente sino a divenire 18-20. Attorniando il nervo ottico, esse perforano la sclera e giungono alla coroide. Qui, decorrendo secondo i meridiani, si dividono in numerosi rami (*arterie coroidee*) che fanno capo ai capillari della lamina coriocapillare. Nell'attraversare la sclera forniscono alcuni rami che convergendo attorno al nervo ottico formano l'*anello vascolare sclerale* o *periottico* (di Haller o di Zinn) da cui originano alcuni rami (*arterie cilioretiniche*) per la retina;

2) *arterie ciliari posteriori lunghe*: in numero di 2, nasale e temporale, perforano la sclera in vicinanza del nervo ottico e decorrono tra sclera e coroide senza dare rami. Arrivate al davanti del muscolo ciliare si biforcano in un ramo ascendente ed uno discendente che si anastomizzano con il rispettivo controlaterale dando luogo al cosiddetto grande cerchio arterioso dell'iride;

3) *arterie ciliari anteriori*: sono collaterali delle due arterie muscolari e si distaccano da esse all'altezza dell'inserzione dei muscoli retti sull'o. Dopo aver fornito le anse marginali si gettano nel grande cerchio arterioso;

4) il *grande cerchio arterioso dell'iride* fornisce: rami *ciliari*, *iridei* e *coroidei* anastomotici per i vasi della coroide provenienti dalle ciliari brevi.

Le *vene* sono, per il primo sistema, la *centrale della retina* e, per il secondo, le *ciliari anteriori* (che drenano dai processi ciliari), le *vorticose* (una per quadrante, che drenano dal sistema iridociliare e coroideo) e le *ciliari posteriori* (dalla porzione posteriore della sclera).

Nell'o. non sono stati descritti veri vasi *linfatici*. In quasi tutte le membrane esistono lacune o spazi intersti-

Digitized by Google

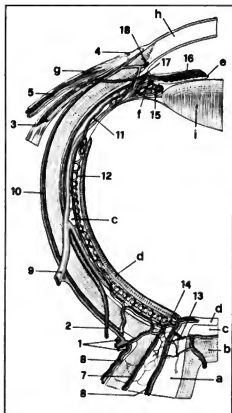



Fig. 7. Schema della circolazione dell'o. in una sezione orizzontale (imitata da Leber). 1) Arterie ciliari brevi posteriori; 2) arterie ciliari lunghe posteriori; 3) arterie e vene ciliari anteriori; 4) vasi anteriori della congiuntiva bulbare; 5) vasi posteriori; 6) arteria e vena centrali della retina; 7) vasi sottodurali del nervo ottico; 8) vasi durali del nervo ottico; 9) *vasa vorticosa*; 10) arteria e vena episclerali; 11) arteria coroidea ricorrente; 12) capillari della coroidea; 13) anastomosi tra le arterie ciliari brevi e l'arteria centrale della retina; 14) anastomosi dei vasi coroidei con i vasi retinici; 15) vasi dei processi ciliari; 16) vasi dell'iride; 17) grande cerchio arterioso dell'iride; 18) canale dello Schlemm; a) nervo ottico e sua guaina; b) sclera; c) coroide; d) retina; e) iride; f) processi ciliari; g) congiuntiva; h) cornea; i) cristallino. (*Da Testut-Latarjet*).

ziali più o meno cospicui ed intercomunicanti che convergono nei linfatici degli annessi oppure sono drenati da sistemi perivascolari. Particolari spazi perivascolari, come quelli del sistema nervoso centrale, sono stati descritti attorno ai principali rami dei vasi centrali della retina, mentre mancano in tutto il sistema distributivo periferico da essi derivato ove invece esiste un particolare rapporto con la glia retinica (cellule di Müller) per la costituzione della cosiddetta *barriera ematoretinica*.

Paragonabile a un circolo linfatico è quello dell'*umor acqueo*, prodotto dai processi ciliari e drenato, attraverso il sistema trabecolare sclerocorneale, dal *seno venoso della sclera* (o *canale dello Schlemm*); da qui, per mezzo di esili venuzze, esso viene trasportato nelle *vene episclerali* (o *vene acquose*) tributarie delle vene ciliari anteriori

Bibliografia

Chiarugi G., *Trattato di embriologia*, IV, 1944, Soc. Ed. Libraria, Milano.
Duke-Elder S., *System of Ophthalmology*, 1965, Kimpton, London.
Testut L., Latarjet A., *Anatomia umana*, IV, 1971, UTET, Torino.
Toselli C., Miglior M., *Oftalmologia clinica*, 1979, Monduzzi, Bologna.

MASSIMO G. BUCCI

FISIOLOGIA

SOMMARIO

Nutrizione della retina

La retina è nutrita da due letti vascolari indipendenti, che sono stratificati l'uno sulla faccia interna (sistema dell'arteria centrale della retina) e l'altro sulla sua faccia esterna (sistema della coriocapillare). Il primo sistema provvede alla nutrizione delle cellule ganglionari e delle cellule bipolari, nonché dello strato delle fibre nervose, attraverso l'intermediazione delle cellule gliali (cellule di Müller e astrociti) che avvolgono a manicotto i capillari, dato che nella retina non esistono spazi perivasali. Il secondo sistema provvede alla nutrizione dell'epitelio pigmentato e, attraverso questo, dei fotocettori.

L'arteria centrale della retina penetra nell'interno dell'o. a livello della papilla e si divide in 4 rami che si dirigono verso la periferia, suddividendosi all'incirca dicotomicamente e senza contrarre anastomosi. I capillari, assai lunghi al polo posteriore e brevi invece alla periferia, in modo da mantenere condizioni di isopressione vascolare su tutta la superficie retinica, sono formati da una membrana di cellule endoteliali a giunzioni molto fitte, che poggiano su una sottile membrana basale, contenente un certo numero di cellule intramurali (periciti). Gli scambi fra il sangue e i tessuti sono pertanto modulati dall'attività delle cellule endoteliali (barriera ematoretinica), mentre la filtrazione è assente o assai scarsa. Il sangue refluo si reca, attraverso 4 rami venosi, in direzione della papilla e fuoriesce dal globo mediante la vena centrale della retina.

Poiché il consumo di ossigeno da parte della retina nervosa è costante e, inoltre, sia l'eccesso che il difetto di ossigeno sono altamente lesivi, esistono dei sistemi di autoregolazione dell'apporto ematico. Questi sistemi sono, in parte esterni all'o. e sensibili alle variazioni della pressione sanguigna, in parte interni all'o. e sensibili alle variazioni delle pressioni ematiche dell'O_2 e del CO_2 e del pH dei tessuti. Le risposte sono la vasocostrizione in caso di ipertensione arteriosa o di aumento della tensione di ossigeno o di alcalosi, la vasodilatazione in caso di ipotensione arteriosa o di aumento della tensione di CO_2 o di acidosi. Le possibilità di autoregolazione diminuiscono con l'età a causa dell'arteriosclerosi involutiva, per cui la quota di fibrocellule contrattili delle arteriole diminuisce a vantaggio di quelle rigide.

La coriocapillare costituisce un letto vascolare mono-

Digitized by Google

stratificato suddiviso in unità funzionali affiancate le une alle altre a modo di mosaico; essa è formata da capillari a lume assai largo e a pareti lasse, per cui i processi di ultrafiltrazione sono abbondanti e scarsamente selettivi (passano anche molecole proteiche relativamente grandi quali le albumine e le globuline). Il sangue giunge alla coriocapillare attraverso le arterie ciliari posteriori, che formano una specie di anello arterioso attorno alla testa del nervo ottico (*anello periottico di Zinn*). Questi vasi, di calibro relativamente ampio, hanno un breve percorso in direzione radiale verso l'o. e si sfioccano rapidamente nei capillari. Il sangue refluo si dirige verso quattro, e qualche volta più di quattro, lacune vascolari (vene vorticose) che fuoriescono dall'o. dopo un breve percorso.

La circolazione ematica a livello della coriocapillare risulta essere assai veloce, tanto che la perdita di ossigeno è percentualmente bassa (7-8%) e la coroide risulta essere il tessuto di gran lunga più perfuso di tutto l'organismo. Il motivo di una così elevata velocità di circolo è attribuito alla necessità di smaltire il calore che la luce focalizzata accumula sulla retina. Tra la coriocapillare e l'epitelio pigmentato è interposta una membrana anista (*lamina di Bruch*) assai povera di cellule, per cui la barriera ematoculare, cioè la regolatrice degli scambi fra il sangue ed il tessuto retinico, a questo livello è costituita dall'epitelio pigmentato. Quando questa barriera non è in grado di svolgere le sue funzioni i fluidi ultrafiltrati dai capillari permeano gli strati retinici provocando distacchi sierosi della retina. Il fenomeno è più frequente a livello della macula.

La perfusione della coroide ha scarsa regolazione, per cui, in condizioni di ipotensione del bulbo, per es. a seguito di ferite perforanti, si ha un forte aumento della perfusione; viceversa succede in caso di ipertensione del bulbo. Schematicamente è possibile dire che la circolazione dell'arteria centrale della retina risente in qualche modo della circolazione endocranica, per cui, esaurite le possibilità di autoregolazione, quando il circolo carotideo rallenta, e vi è quindi un aumento della pressione diastolica, i vasi retinici si dilatano; viceversa una maggiore velocità del circolo carotideo si traduce in una diminuzione della pressione diastolica e in una vasocostrizione. Naturalmente, in senso inverso si comporta la pressione sistolica. Comunque, in condizioni normali, le pressioni nel territorio dell'arteria centrale della retina, sono ca. il 50% di quelle omerali.

La circolazione nella coriocapillare risente, inoltre, del tono endoculare e forse della regolazione del sistema nervoso vegetativo.

In alcune condizioni patologiche o sperimentali è possibile rilevare visivamente un polso, sia della vena centrale della retina, sia dell'arteria centrale della retina. Queste condizioni si realizzano quando il tono endoculare eguaglia o sorpassa, rispettivamente, la pressione venosa o quella diastolica. La condizione patologica più comune è costituita dal glaucoma; quella sperimentale dalle pressioni esercitate dall'esterno sul globo oculare. Naturalmente, quando questa pressione supera quella sistolica il polso scompare, il tratto arterioso diventa esangue e nel tratto venoso compare spesso un movimento a pistone della colonna ematica. La tecnica della compressione controllata del globo oculare è alla base dell'oftalmodinamometria (v.) e dell'oftalmodinamografia, con le quali è possibile determinare le pressioni esistenti nell'arteria oftalmica. Con la tecnica dell'angiografia retinica a fluorescenza (v.) è inoltre possibile studiare le modalità dell'irrorazione del campo dell'arteria centrale della retina.

Tensione endoculare

Nell'interno del globo oculare esistono dei fluidi che continuamente si ricambiano, ma il ricambio più cospicuo è quello dell'umor acqueo (v.).

Questi fluidi esercitano sulle pareti del globo oculare una pressione che le distende fino al limite in cui la loro pressione viscoelastica non controbilancia quella esistente nell'interno del globo. Si genera così il cosiddetto *tono endoculare* o *tensione endoculare*. Poiché la pressione esercitata da un fluido che scorre è inversamente proporzionale alla velocità con la quale esso si muove, ne consegue che maggiore è il ricambio dell'acqueo e minore è il tono endoculare. L'o. possiede un sistema che produce continuamente umore acqueo e un sistema che espelle continuamente lo stesso fluido. L'umore acqueo prodotto e quello fuoriuscito rimangono sempre uguali. Se immaginiamo, come è in realtà, che il sistema di uscita dell'umore acqueo sia una struttura porosa (il cosiddetto trabecolato iridocorneale), la quantità di fluido che nell'unità di tempo attraverserà questa struttura dipenderà dalla differenza di pressione esistente, rispettivamente dentro l'o. e nelle vene episclerali dentro le quali finisce l'umore acqueo. Poiché questo penetra nell'interno del globo oculare attraverso un meccanismo attivo (secrezione dell'umore acqueo), reso necessario dalle proprietà di barriera dell'epitelio del corpo ciliare, si può ammettere che, almeno entro certi valori della tensione endoculare, la quantità di fluidi che nell'unità di tempo entra nell'o. è costante: allora il tono endoculare avrà il valore necessario a far sì che, attraverso la struttura porosa, possa fuoruscire esattamente la quantità di fluido prodotta. In queste condizioni il volume del globo oculare e le sue caratteristiche ottiche si mantengono costanti.

Si può quindi affermare che il meccanismo di gran lunga più importante di regolazione del tono endoculare è costituito dalla resistenza offerta dal trabecolato iridocorneale a farsi permeare (resistenza al deflusso dell'umore acqueo) (fig. 8). Quando le strutture sono più pervie in maniera assoluta (cioè quando il globo oculare presenta ferite perforanti) o in maniera relativa (quando, cioè, esistono condizioni patologiche o farmacologiche per cui si produce minore umore acqueo), la tensione endoculare si abbassa. Quando, viceversa, le strutture sono meno pervie in maniera assoluta, o relativa alla quantità di acqueo che entra nell'o., si ha un'ipertensione bulbare. Inoltre, sperimentalmente, è possibile provocare un'ipertensione bulbare esercitando una compressione sul globo. Però questa compressione, aumentando la forza a disposizione per far uscire umore acqueo dall'o., finirà per espellere più umore acqueo di quanto se ne produca: sarà pertanto seguita da una progressiva caduta della tensione endobulbare, sino al momento in cui quest'ultima sarà appena sufficiente a eliminare dall'o. una quantità di fluido pari a quella che vi entra per secrezione dal corpo ciliare.

Un aumento della pressione nelle vene episclerali per motivi patologici, o, sperimentalmente, attraverso la compressione di esse, rende a sua volta necessario un aumento della tensione endoculare, ottenibile con la distensione del globo, onde mantenere costante la differenza di pressione che espelle umore acqueo. Il valore fisiologico medio della tensione endoculare misurato in mmHg è di ca. 16 e una deviazione standard ca. di 2,5 mmHg. Ciò significa che ca. il 99% della popolazione ha un tono endoculare inferiore a 23,5 mmHg (valore medio + 3 d.s.). Nella realtà esiste un numero più elevato di individui che hanno una pressione maggiore di 16,5 mmHg di quanto invece una curva di distribuzione normale lasci

Digitized by Google

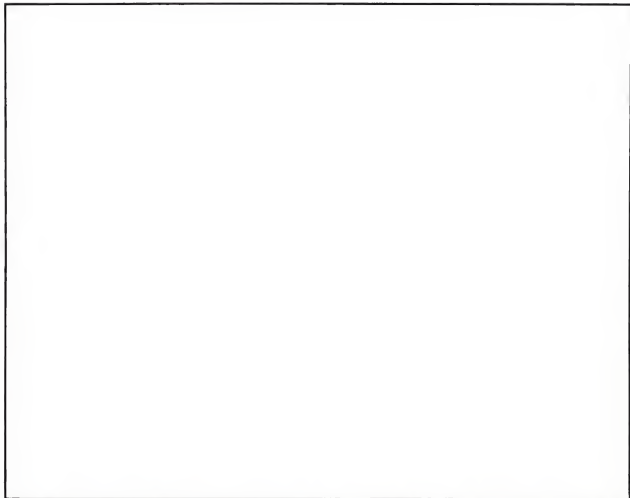



Fig. 8. Anatomia delle camere anteriore e posteriore. 1) Cristallino; 2) iride; 3) endotelio; 4) membrana di Descemet; 5) stroma; 6) membrana di Bowman; 7) epitelio; 8) cornea; 9) linea di Schwalbe; 10) trabecolato uveale; 11) trabecolato corneo-sclerale; 12) fibre longitudinali del muscolo ciliare; 13) canale di Schlemm; 14) *limbus*; 15) congiuntiva; 16) vaso episclerale; 17) vasi sclerali profondi; 18) canali collettori esterni; 19) vena acquosa; 20) sclera; 21) arteria ciliare anteriore; 22) plesso vascolare del processo ciliare; 23) epitelio ciliare pigmentato; 24) epitelio ciliare non pigmentato; 25) processo ciliare; 26) zonule ciliari. (*Per gentile concessione della Optikon Oftalmologia, S.p.A., Roma*).

prevedere. Evidentemente esistono almeno due popolazioni aventi una pressione superiore alla media, una da considerare sana e l'altra da considerare affetta da malattie capaci di fare aumentare la tensione endoculare (glaucoma). Ne deriva un problema delicato dal punto di vista medico circa il valore assoluto che deve avere la tensione endoculare perché il paziente sia considerato malato. Questo problema non è stato risolto e non è risolvibile in assoluto, per cui si tende ad attribuire ai valori al di sopra di un limite empirico (generalmente 22 mmHg) un significato di rischio (v. GLAUCOMA; TONOMETRIA OCULARE; UMOR ACQUEO).

La tensione endoculare è, inoltre, soggetta a variazioni aventi pressapoco un ritmo circadiano: le oscillazioni non superano i 4 o 5 mmHg, e di solito la tensione endoculare è più elevata al mattino che alla sera.

La tensione endoculare è in qualche modo modulata dal sistema nervoso vegetativo: il simpatico cervicale la diminuisce, molto probabilmente per una diminuzione della secrezione di umore acqueo; il parasimpatico diminuisce la tensione endoculare per un aumento della secrezione di umore acqueo a causa di una maggiore pervietà degli emuntori.

Il blocco del sistema α-adrenergico provoca uno stato di relativa parasimpaticotonia e una diminuzione della tensione endoculare per facilitazione del deflusso. Il blocco del sistema β-adrenergico crea uno stato di relativa ortosimpaticotonia per maggiore disponibilità di catecolamine lungo la via alfa: quindi la tensione endoculare si abbassa per diminuita secrezione di umore acqueo. Questo ultimo meccanismo è però soltanto presunto e non è quindi accettato da tutti.

La tensione endoculare può inoltre essere innalzata aumentando la viscosità del fluido circolante. In patologia ciò succede di frequente in una serie di situazioni, quali i versamenti di sangue in camera anteriore, l'ipopion, la cataratta traumatica, etc.

Motilità oculare estrinseca

Il globo oculare ha la proprietà di ruotare in tutti i sensi sotto l'effetto della contrazione di 6 muscoli estrinseci per ciascun o. Le rotazioni dei due o. possono avere lo

stesso senso (verso destra, sinistra, etc.), e allora si parla di versione; o possono avere direzione opposta (un o. ruota verso destra e l'altro verso sinistra), e allora si parla di vergenza.

La coordinazione della motilità oculare a tipo di versione è assicurata da strutture del tronco dell'encefalo (la sostanza reticolare paramediana e il collicolo superiore in particolare), e da strutture corticali poste, sia a livello della corteccia occipitale visiva, sia a livello del lobo frontale. Le connessioni fra le due strutture sono in parte dirette, in parte crociate. Si distinguono due tipi di movimenti di versione, uno a tipo brusco, chiamato *movimento saccadico*, che consegue a una brusca contrazione di breve durata del muscolo, e uno chiamato *di inseguimento* che ha la caratteristica di armonizzare la velocità del movimento alla velocità della mira che viene osservata.

Esistono due tipi di innervazione delle fibre muscolari, quello a singola placca motoria, che impartisce alla fibra muscolare la capacità di una brusca contrazione, e quella a grappolo con terminazioni multiple spaziate sulla singola fibra, con il risultato di una contrazione più lenta e più sostenuta. Le fibre monoinnervate sono essenzialmente situate sulla faccia interna dei muscoli mentre sulla faccia esterna predominano le fibre con innervazione a grappolo.

I movimenti oculari (v. OCULOMOZIONE) hanno molteplici funzioni e, ontogeneticamente, appaiono in fasi successive: i più precoci servono alla stabilizzazione della posizione degli o. in rapporto ai movimenti della testa. Essi sono governati dal sistema vestibolare. Successivamente compaiono i movimenti saccadici riflessi (v. NISTAGMO), i movimenti di inseguimento armonizzati, infine i movimenti saccadici di esplorazione dello spazio esterno (movimenti volontari). Gli ultimi, in ordine di comparsa, sono movimenti di vergenza idonei a fissare binocularmente un soggetto. I muscoli oculari estrinseci posseggono un tono di riposo corrispondente a una tensione di ca. 15 g, legato all'attività delle fibre polinnervate. Essi, inoltre, esibiscono alla stimolazione la più rapida attività contrattile di tutto l'organismo. Il massimo di tensione si raggiunge in ca. 7 msec.

Motilità oculare intrinseca

La muscolatura intrinseca oculare è costituita dal muscolo costrittore della pupilla, a innervazione colinergica; dal muscolo dilatatore della pupilla, a innervazione adrenergica; dal muscolo ciliare, le cui fibre anulari hanno un'innervazione colinergica, mentre è più discussa l'innervazione delle fibre longitudinali. L'innervazione adrenergica è assicurata dal simpatico cervicale. Di tale sistema si sono individuati: 1) un centro posto a livello del pavimento del III ventricolo nella regione ipotalamica (centro di Karpus e Kreidl); esso, probabilmente, riceve afferenze dalla corteccia cerebrale: le efferenze decorrono lungo il tratto intermediolaterale fino al cosiddetto centro spinale di Budge; 2) questo centro è posto a livello delle ultime vertebre cervicali e delle prime dorsali; esso emana fibre che fuoriescono dal rachide insieme alla radice anteriore dell'VIII nervo cervicale e risalgono fino al ganglio cervicale superiore; 3) dal ganglio cervicale superiore partono gli assoni del 3° neurone che seguono il plesso carotideo fino al ganglio di Gasser e di qui la branca oftalmica del trigemino e, infine, i nervi ciliari lunghi fino all'iride. È questa una descrizione molto schematica, poiché, probabilmente, il simpatico cervicale deputato alla pupillodilatazione è più complesso (v. PUPILLA E PUPILLARI RIFLESSI). Il parasimpatico pupillocostrittore origina quasi certamente a livello del nucleo di Edinger-Westphal, da cui nascono fibre che decorrono con il nervo oculomotore comune fino a giungere al ganglio ciliare nell'interno dell'o. Dal ganglio ciliare emergono, infine, delle fibre che formano i cosiddetti nervi ciliari brevi, in numero di 8-12, che, penetrati nell'interno dell'o., decorrono fra sclera e coroide fino ai muscoli in questione. La motilità oculare intrinseca serve essenzialmente per i movimenti riflessi della pupilla (v. PUPILLA E PUPILLARI RIFLESSI) e per l'accomodazione.

Sensibilità oculare e trofismo

La sensibilità dolorifica, tattile e termica dei tessuti oculari e degli annessi è assicurata dai rami del nervo oftalmico, che è una delle tre branche del trigemino (v. FOTOFOBIA; LACRIMALE APPARATO; TRIGEMINO NERVO).

L'innervazione è particolarmente ricca a livello della cornea, nella quale sottili filamenti nervosi penetrano nelle vicinanze del *limbus* in direzione centripeta. Essi sono forniti di guaina mielinica per il primo millimetro e poi perdono la guaina; si dividono dicotomicamente e si superficializzano fino ad arrivare allo strato epiteliale, entro il quale formano un plesso assai ricco, che giunge fino agli strati più superficiali.

L'innervazione corneale sensitiva è anche la regolatrice della bagnabilità della cornea da parte delle lacrime. È questa proprietà che regola il trofismo corneale. L'azione regolatrice si svolge solo parzialmente attraverso il riflesso dell'ammiccamento, cioè la periodica chiusura delle palpebre provocata dalla rottura del film lacrimale. In realtà, l'ammiccamento spontaneo è regolato, non soltanto da stimoli corneali, ma anche dall'esistenza di un centro che si trova nel globo pallido del nucleo caudato, che modula la frequenza dell'ammiccamento spontaneo.

Più importante è certamente l'azione diretta esercitata dall'innervazione sensitiva sullo stesso epitelio corneale, che, in caso di anestesia, perde la capacità di trattenere i coacervi di mucoproteine necessari a mantenere l'acqua sulla cornea, che è idrofobica.

Il trigemino è infine implicato nella propriocezione dei muscoli oculomotori. I muscoli oculomotori, anche nell'uomo, in vicinanza della loro origine dal tendine dello Zinn, hanno delle formazioni fusospirillari, idonee a percepire lo stato di contrazione della fibra; da esse nascono assoni che seguono la via trigeminale, secondo alcuni sino al ganglio di Gasser, secondo altri fino alle radici pontine del trigemino.

Per la *funzione visiva* dell'o., v. VISIONE; per la *fisiologia della secrezione lacrimale*, v. LACRIMALE APPARATO.

Bibliografia

Davson H., *Physiology of the Eye*, 1980, Churchill-Livingstone, Edinburgh.
Maione M., *Quaderni di psicofisica della visione*, 1981, Maccari, Parma.
Moses R. A., *Adler's Physiology of the Eye*, 1975, Mosby, St. Louis.

MARIO MAIONE

CENNI DI SEMEIOTICA

SOMMARIO

Ispezione diretta

Le palpebre, la congiuntiva, l'apparato lacrimale e il segmento anteriore del globo oculare possono essere

esaminati con la semplice ispezione diretta, magari aiutandosi con una luce focalizzata sulle aree in esame e con una semplice lente di ingrandimento. Idonee manovre possono esporre le parti normalmente coperte (congiuntiva tarsale, etc.). Ugualmente si possono ricavare informazioni dirette sulla maggiore (esoftalmo) o minore (enoftalmo) protrusione del globo dalla cavità orbitaria. L'ispezione diretta è anche fondamentale nello studio dello strabismo, perché permette di osservare: *a*) se il puntino luminoso riflesso dalla cornea degli o. che fissano una lampadina ha una posizione corretta al centro della pupilla o meno: in quest'ultimo caso esiste strabismo o un'anomala direzione della linea visiva rispetto al centro della cornea; *b*) se tutti i movimenti di versione sono sinergici nei due o. qualunque sia la direzione nella quale viene portato lo sguardo. Ricorrendo al semplice artificio di anteporre una mano o uno schermo lungo il cammino della luce dall'oggetto, in modo da impedire la visione da parte dell'o. schermato (*cover test*), si possono inoltre trarre utili considerazioni sul fatto che l'o. non schermato ruoti per assumere la fissazione, o che, al momento che si elimina lo schermo, l'o., che era escluso dalla visione, ruoti per riassumere la fissazione, indipendentemente dall'altro o. (strabismo latente, o eteroforia) o insieme con esso (strabismo concomitante, o eterotropia).

Esami strumentali

Con il semplice aiuto di un *oftalmoscopio* (v. OFTALMOSCOPIA) è possibile trarre utili giudizi sulla trasparenza dei mezzi diottrici dell'o., ma soprattutto sullo stato della retina, della papilla del nervo ottico e, a volte, della coroide (v. FUNDUS OCULI).

Con la cosiddetta *schiascopia* (v.), che fa uso di uno specchietto forato per mezzo del quale la luce viene inviata nell'interno dell'o. e viene osservata quella che ne fuoriesce, è possibile determinare il tipo e il grado dei difetti di refrazione dell'apparato ottico oculare. Il potere ottico dell'o. è esaminabile anche con apparati elettronici automatici con un grado di precisione notevole. La moderna semeiologia oculare è però oggi in grado di esaminare con molti dettagli qualsivoglia parte dell'o. e dei suoi annessi.

Con la *tomografia assiale computerizzata* si esaminano i rapporti fra le pareti orbitarie e il contenuto dell'orbita (v.), compreso il globo oculare; diventano inoltre evidenti anche il nervo ottico, i muscoli oculari estrinseci e le pareti del bulbo oculare.

Mediante l'*ecografia* (v.), con la tecnica cosiddetta *Ascan*, è possibile compiere accurate misurazioni sui diametri dell'o. e sulle posizioni delle varie superfici riflettenti gli ultrasuoni in condizioni fisiologiche (facce anteriore e posteriore della cornea e del cristallino, superficie retinica, superficie sclerale) o patologiche (corpi estranei endobulbari, neoplasie endoculari, emorragie, etc.). Con la tecnica *B-scan* si osserva, non solo il contenuto oculare, ma anche quello orbitario.

Biomicroscopia (v. BIOMICROSCOPIA OCULARE): l'uso di un particolare tipo di illuminazione realizzata dalla lampada a fessura e diretta con vari ausili (gonioscopi, lenti di contatto con o senza specchi, etc.) sulla struttura che si voglia esaminare permette l'osservazione stereoscopica, e strato per strato, di tutte le strutture oculari, anche di quelle non altrimenti accessibili, utilizzando forti ingrandimenti. A volte una compressione idonea sull'area da esaminare facilita l'osservazione. Una moderna tecnica (*biomicroscopia speculare*) permette perfino di esaminare e contare *in vivo* le cellule dell'endotelio corneale.

È ormai pratica sufficientemente corrente esaminare, non soltanto la trasparenza corneale, ma anche lo spessore della cornea (*pachimetria corneale*), la sua curvatura (*oftalmometria*) e la sua sensibilità (*estesiometria*). Anche la profondità della camera anteriore e lo spessore del cristallino sono misurabili con accuratezza.

La motilità pupillare per effetto di idonei stimoli è analizzata mediante la *pupillografia*, permessa dalla cinematografia a raggi infrarossi. Essa può essere completata con l'instillazione di colliri midriatici e miotici (*prova dei colliri*) onde saggiare il grado di efficienza dell'innervazione vegetativa. L'*angiografia a fluorescenza* (v. ANGIOGRAFIA RETINICA A FLUORESCENZA) mediante iniezione e.v. di fluoresceina permette di esaminare l'aspetto morfologico e quello funzionale, rispettivamente dei vasi retinici e di quelli coroidali. Quest'esame può essere completato da un'indagine *termografica* sul globo oculare o da rilievi densitometrici sulla fluorescenza.

Lo stato di permeabilità delle barriere ematoculari si studia misurando il passaggio di fluoresceina, rispettivamente nel vitreo e nell'umore acqueo, attraverso la misurazione densitometrica *in vivo* della fluorescenza.

La funzione lacrimale viene analizzata studiando la quantità di lacrime prodotta in condizioni basali o sotto stimoli irritanti per la cornea (*test di Schirmer*), e anche le modalità con le quali il film lacrimale rimane a contatto sulla cornea (*test della rottura del film lacrimale*).

Il tono endoculare, le caratteristiche della circolazione dell'umore acqueo, la resistenza delle pareti oculari alla distensione possono essere esaminati con le tecniche della *tonometria* (v. TONOMETRIA OCULARE) e della tonografia. Anche queste tecniche possono essere computerizzate.

Per altri esami strumentali, v. CAMPO VISIVO (III, 581); ELETTRORETINOGRAFIA (V, 1090); ELETTRONISTAGMOGRAFIA (V, 1083); OCULOMOZIONE (dove sono descritte la tecnica elettroculografica e la elettromiografia dei muscoli oculari estrinseci); OFTALMODINAMOMETRIA.

Esame della funzione visiva

Notevoli progressi sono stati compiuti anche nell'esame funzionale della visione: in effetti oggi è possibile compierlo anche sui neonati.

a) La *acuità visiva* o *visus* (v. VISIONE) è la misura della più piccola grandezza spaziale che deve separare due particolari di una mira perché essi siano riconosciuti. In condizioni fisiologiche questa grandezza spaziale è di ca. 1 min in misura angolare. Essa aumenta, e quindi l'acuità visiva diminuisce, sia a causa di difetti dell'apparato ottico, sia per diminuita trasparenza dei mezzi diottrici, sia per l'esistenza di malattie della retina o delle vie ottiche.

L'acuità visiva può essere misurata obiettivamente utilizzando la comparsa del *nistagmo optocinetico* solo quando le sbarre chiare e scure di un tamburo ruotante hanno un sufficiente spessore. Più usata è però la tecnica dei *potenziali visivi evocati*. La presentazione di barre chiare e scure per periodi di tempo brevi alternati a periodi di presentazione di uno sfondo uniforme di uguale luminanza complessiva eccita variazioni di potenziale nella corteccia visiva, registrabili attraverso lo scalpo, solo quando lo spessore delle barre è superiore ai limiti di riconoscimento di esse da parte dell'o.

L'acuità visiva è inoltre determinabile soggettivamente già dopo la 1ª settimana di vita mediante la tecnica dello sguardo preferenziale. Il neonato ha gli o. rivolti verso lo schermo, che presenta due finestre per esporre le mire composte da semplici barre bianche e nere di spessore variabile. Egli volgerà lo sguardo verso la finestra dalla quale è esposta la mira solo se essa è da lui riconosciuta

Digitized by Google

sullo sfondo uniforme costituito dallo schermo. L'osservazione del movimento degli o. a ogni presentazione della mira costituisce quindi il criterio di giudizio sull'acuità visiva del neonato.

Quando non vi siano particolari motivi l'acuità visiva viene misurata adoperando apposite tabelle chiamate *ottotipi*, che possono anche essere proiettati su uno schermo. La grandezza dei segni riconosciuti o la distanza che permette il riconoscimento di essi sono la base della misurazione (v. VISIONE).

b) Notevoli promesse per facilitare la soluzione di complessi problemi diagnostici offre l'analisi della *sensibilità al contrasto*. Quando due spazi di differente luminanza sono contigui, lo spazio più chiaro appare più luminoso e più bianco, lo spazio più scuro meno luminoso e più nero. La contiguità degli spazi esalta le caratteristiche di stimolo delle rispettive luminanze. Perché questo fenomeno si verifichi è però necessario che la differenza di luminanza dei due spazi superi un certo valore. Si chiama *contrasto fisico*, o *funzione di trasferimento*, l'espressione $C = (lM - lm)/(lM + lm)$, in cui C è il contrasto e lM e lm, rispettivamente, la luminanza dello spazio più luminoso e di quello meno luminoso. La soglia di contrasto è il valore più piccolo che deve avere C perché i due spazi siano riconosciuti. Il logaritmo del reciproco di C alla soglia è la sensibilità al contrasto. Il contrasto si chiama anche *funzione di trasferimento* perché è quello che definisce le condizioni minime indispensabili perché il messaggio contenuto fuori del nostro apparato visivo possa essere condotto, attraverso esso, fino alla corteccia visiva.

Quando la mira per la quale si voglia analizzare la sensibilità al contrasto è costituita da un alternarsi di barre chiare e scure, si osserva che la sensibilità dipende dal numero di barre contenute nell'unità di superficie. Generalmente la sensibilità è massima quando il numero di barre è attorno a 4 o 5 per grado di ampiezza angolare della mira e diminuisce non solo quando il numero di barre è maggiore, ma anche quando il numero delle barre è minore. Si può quindi tracciare una curva della sensibilità al contrasto in funzione del numero delle barre. Le differenti situazioni patologiche agiscono in maniera specifica su questa curva.

c) Il *senso luminoso* viene oggi studiato, non solo attraverso l'analisi della curva di adattamento al buio (v. ADATTOMETRIA), ma anche analizzando i rapporti che esistono fra l'intensità luminosa della mira e la sua grandezza spaziale. Generalmente, aumentando la superficie della mira la soglia luminosa di riconoscimento si abbassa fino a una certa dimensione della mira, dopo di che tende di nuovo ad innalzarsi per fenomeni di inibizione. Quando vi sono alterazioni dello strato plessiforme interno della retina il fenomeno dell'inibizione non si manifesta.

d) Utile è anche l'analisi dei fenomeni di esaurimento della percezione di uno stimolo luminoso che si ripeta ogni secondo, quando vi sia una alterazione delle vie ottiche (*flash repeat test*).

e) Per lo studio del *senso cromatico* esistono numerosi test (v. DISCROMATOPSIA, *mezzi di indagine*). Essi sono utili, non solo nella diagnostica delle alterazioni ereditarie del senso cromatico, ma anche nella pratica clinica corrente, ad es. per seguire pazienti glaucomatosi o diabetici.

f) L'esame del *campo visivo* (v.), sia per quanto riguarda i limiti periferici di percezione di una mira a caratteristiche ben determinate (perimetria), sia per quanto riguarda l'estensione di aree cieche, o a sensibilità ridotta (scotometria, campimetria, perimetria statica) può oggi essere condotta con tecniche completamente automatizzate.

g) L'analisi della diplopia (v.) e del suo modificarsi in rapporto alle direzioni dello sguardo è la via attraverso la quale si studiano le alterazioni acquisite della motilità oculare (per queste, v. OCULOMOZIONE).

MARIO MAIONE

CENNI DI PATOLOGIA

SOMMARIO

Generalità

La patologia del globo oculare può essere primitiva o essere la conseguenza di alterazioni degli annessi dell'apparato visivo (v. CONGIUNTIVA; LACRIMALE APPARATO; ORBITA; PALPEBRA). A parte sarà considerata la patologia delle vie ottiche, anche se essa, come quella del globo oculare, si traduce in un'alterazione permanente o transitoria della funzione visiva (v. OTTICO NERVO; OTTICO-CHIASMATICHE SINDROMI).

Rimandiamo anche alle apposite voci (v. AMETROPIA; ASTIGMATISMO; IPERMETROPIA; MIOPIA) per la descrizione di alcuni difetti consistenti nella mancata armonia fra la grandezza totale del globo oculare e la curvatura e le distanze reciproche delle sue parti trasparenti: sono i difetti ottici del globo oculare.

L'agente causale delle malattie dell'o. può essere di natura genetica e coinvolgere, a una certa epoca della vita, i vari metabolismi, traducendosi nelle varie malattie degenerative. Alcune di esse, quali l'opacità senile del cristallino (cataratta senile), il glaucoma e il distacco di retina sono peculiari dell'o.: la frequenza con la quale si manifestano aumenta con l'età del paziente. Altre forme morbose, come le varie idiozie amaurotiche (cecità), le mucopolisaccaridosi (opacità della cornea, alterazioni orbitarie), la galattosemia (cataratta), l'omocistinuria (ectopia del cristallino), la tirosinemia (alterazioni corneali), l'ornitinemia (alterazioni coroidali), la sialidosi (alterazioni orbitarie), presentano assai frequentemente i sintomi oculari sopra ricordati.

Altre volte l'agente aggressivo proviene dall'esterno e giunge all'o., o attraverso le ferite, perforanti e non, o per contiguità dagli annessi, o seguendo la via ematica: seguono l'una o l'altra di queste vie le infezioni da virus filtrabili, da clamidie, da miceti, da schizomiceti, da protozoi, da vermi e perfino da insetti. La massima parte delle malattie acquisite da agenti esterni è caratterizzata dal sintomo dell'infiammazione. Essa è purulenta quando l'aggressione è diretta; è invece essudativa e dominata dai fenomeni dell'ipersensibilità quando l'aggressione è mediata. La sede più frequente, a parte la cornea, che è la più esposta (v. CHERATITI), è l'uvea (v.).

Nella patologia delle varie strutture oculari un ruolo importante è svolto dalle varie carenze. Tra queste ricorderemo la carenza alimentare, o da deficienze di assorbimento della Vit. A, responsabile della cheratomalacia (v.); viceversa, la carenza su base genetica dei meccanismi di trasporto della Vit. A è responsabile di una grave alterazione retinocerebrale, la malattia di Bassen-Kornzweig.

Nella patologia retinica un ruolo importante è svolto dall'ossigeno. Gli eccessi di apporto alla retina, soprat-

tutto a quella dei prematuri, portano a una proliferazione vascolare, la cui intensità e la cui gravità sono tanto maggiori quanto minore è l'età del soggetto e quanto maggiore è la durata dell'iperossigenazione. Il quadro più tipico è quello della *fibroplasia retrolenticolare*, dipendente dal soggiorno, anche per breve tempo, dei prematuri in ambiente il cui contenuto di ossigeno sia diventato superiore alle effettive esigenze respiratorie, per cui la tensione di ossigeno ematico supera il valore critico. La fibroplasia retrolenticolare è una frequente causa di cecità neonatale.

La proliferazione vasale in alcune condizioni di stress è tipica dell'o.: vascolarizzazioni corneali dopo ulcerazioni di lunga durata, vascolarizzazione dell'iride nel diabete (*rubeosis iridis*), vascolarizzazione retinica nel diabete. I tessuti oculari contengono, infatti, una sostanza stimolante la crescita dei vasi: questa sostanza è progressivamente inibita dopo la nascita, ma l'inibizione può essere rimossa da condizioni patologiche.

Ugualmente dannose, almeno per alcune strutture oculari, sono le deficienze di ossigeno. A causa di esse la cornea si edemizza quando l'uso di lenti a contatto non idonee, o portate per troppo lungo tempo, riduce l'ossigenazione del film lacrimale, che è il serbatoio principale di ossigeno per la cornea. Più importanti sono, però, le carenze per la retina, perché esse si traducono invariabilmente in retinopatie, che possono diventare causa irreversibile di cecità, potendo giungere fino alla necrosi tessutale (essudati duri).

Date le caratteristiche di scatola chiusa del globo oculare, per cui il sangue per la retina entra e fuoriesce da un solo foro e si distribuisce al tessuto con modalità terminali, la patologia della retina da ipossigenazione si verifica in numerose condizioni, che coinvolgono: *a*) le caratteristiche quantitative e qualitative del sangue circolante (emoglobinopatie, disprotidemie, anemie, compresa quella acuta da emorragie extraoculari, iperglobulinemie, leucemia nelle sue varie forme, etc.); *b*) l'integrità delle pareti vascolari (arteriti e periarteriti, flebiti e periflebiti, diabete, in quanto accompagnato da microangiopatia, etc.) e i fenomeni di aggregazione ematica (i vari tipi di trombi); *c*) le forze a disposizione per la circolazione del sangue (cardiopatie, ipotensioni arteriose spiccate, evoluzione terminale dell'ipertensione arteriosa essenziale); *d*) le resistenze che incontra il sangue nella sua circolazione verso e dentro l'o. (alterazioni del distretto carotideo, ipertensione endobulbare; ipertensione nei vasi orbitari e nel seno cavernoso); *e*) le ipertensioni ematiche a brusca insorgenza come le ipertensioni secondarie.

Alcune malattie retiniche ad andamento degenerativo, con fatti proliferativi secondari, dipendono invece da alterazioni della circolazione della coriocapillare e della funzione di barriera dell'epitelio pigmentato (degenerazione senile della *macula*).

Sul globo oculare, e in particolare sul cristallino e sulla retina, una certa azione lesiva è esercitata anche dalla luce stessa, sia con meccanismo traumatico (retinite da eclisse solare, da fissazione del sole senza protezione), sia perché capace di accelerare alcuni fenomeni degenerativi (cataratta dei soffiatori di vetro, alcuni tipi di retinite pigmentosa).

Maggiori dettagli si troveranno nelle voci specifiche (CATARATTA; CORNEA; CHERATITI; GLAUCOMA; RETINA; RETINITI; SCLERA; SCLERITI; UVEA; etc.).

Il globo oculare può essere sede di tumori, sia metastatici, a livello dell'uvea, sia primitivi.

Due tumori sono assolutamente caratteristici: il retinoblastoma, che è tipico della prima infanzia, e il melanoblastoma che predilige invece l'età matura e senile.

Fig. 9. Retinoblastoma. (*Osservazione Alajmo, Ospedale Civile, Venezia*).

Il *retinoblastoma* (fig. 9) origina da una mutazione genica; quando questa colpisce le cellule seminali il tumore si trasmette alla prole successiva con modalità di ereditarietà dominante; quando, invece, origina nelle cellule somatiche il tumore rimane sporadico. Esso può essere monolaterale o bilaterale (ca. la metà dei casi è bilaterale); è maligno, con elevata capacità di dare metastasi. È però radiosensibile e chemiosensibile, per cui una diagnosi precoce è spesso in grado di portare a una definitiva guarigione (v. RETINA).

Il *melanoblastoma* (fig. 10) è un tumore dell'uvea e si localizza quindi sull'iride, sul corpo ciliare e sulla coroide. La localizzazione sul corpo ciliare passa per molto tempo inosservata, almeno fino a quando non provoca glaucoma. Esistono diversi tipi istologici di melanoblastoma con un diverso livello di malignità. Riguardo ai provvedimenti terapeutici vi sono i fautori dell'enucleazione del globo colpito e coloro che preferiscono invece la distruzione della massa tumorale mediante i vari tipi di fotocoagulazione. Le metastasi sono frequenti e sembrerebbero favorite da provvedimenti terapeutici incongrui (v. UVEA).

Il globo oculare può anche essere sede di facomatosi, quali la neurofibromatosi, la sclerosi tuberosa, le angiomatosi encefalotrigeminali.

Molte delle malattie qui accennate sono trattate più dettagliatamente in apposite voci. Pertanto in questa sede

Fig. 10. Melanoblastoma dell'iride. (*Osservazione Vannini, Ospedale Oftalmico, Torino*).

Digitized by Google

parleremo con maggiore dettaglio soltanto delle malformazioni del globo oculare e dei traumatismi.

Malformazioni oculari congenite

L'o. e i suoi annessi sono sede assai frequente di malformazioni di vario ordine. Alcune di esse hanno scarso rilievo funzionale; altre, invece, incidono in maniera irreparabile sulla funzione visiva.

Dal punto di vista etiologico le malformazioni oculari riconoscono a volte cause genetiche, altre volte agenti che agiscono sull'embrione, dall'esterno attraverso la madre. Tra le cause genetiche, mentre quelle legate ai vari geni o a mutazioni di essi hanno maggiore probabilità di manifestare i loro effetti lesivi durante la vita extrauterina e a volte molto tardivamente, sono le alterazioni dei cromosomi, sia come numero (monosomia, trisomia), sia come conformazione (delezioni, traslocazioni, etc.), quelle più facilmente responsabili di vere e proprie malformazioni congenite. L'età dei genitori favorisce l'instaurarsi di queste aberrazioni cromosomiche. Fra i fattori che agiscono dall'esterno, chiamati anche fattori peristatici, sono stati riconosciuti i seguenti.

a) Le infezioni della madre durante la gravidanza, o meglio durante periodi ben definiti della gravidanza. La rosolia (v.; più raramente altre infezioni virali) contratta dalla madre entro la IV-XII settimana di gestazione provoca una cataratta congenita e/o delle retinopatie. L'infezione toxoplasmosica, purché contratta dalla gestante durante la gravidanza, mai prima di essa, provoca delle gravi alterazioni della retina; è importante ricordare che per questo motivo solo uno dei fratelli può essere affetto da toxoplasmosi retinica e che esso non è in grado di trasmetterlo alla progenie. Ugualmente, effetti malformativi possono avere l'infezione sifilitica e quella da virus citomegalico e da *Herpes simplex* (v. GRAVIDANZA, *embriofetopatie di origine infettiva*, VII, 903).

b) Fattori tossici. Un effetto malformativo sicuro anche per l'apparato oculare è stato riconosciuto alla talidomide. Negli animali da esperimento il numero di sostanze a effetto teratogeno è assai grande. È difficile però dire quali lo sono certamente anche per l'uomo, se si escludono alcuni antibiotici antimitotici. È comunque buona norma astenersi dal consumo di farmaci durante la gravidanza, quando non sia chiaramente documentata la loro indispensabilità (v. GRAVIDANZA, *farmaci e gravidanza*, VII, 913).

c) Energie radianti. L'aumentata esposizione alle energie radianti (raggi X, anche per scopi diagnostici e terapeutici, raggi atomici, etc.) si è accompagnata a un aumento delle malformazioni oculari. L'effetto teratogeno delle energie radianti è ormai documentato dopo l'esplosione della bomba atomica di Hiroshima.

d) Fattori meccanici (idramnio, briglie amniotiche, anomale posizioni del feto nell'utero, traumi della gestante).

Vale la regola che, quanto più precoce è l'azione dell'agente malformante, tanto più grave e complessa è la malformazione, che quasi sempre coinvolge anche altre strutture e apparati extraoculari. Se l'agente agisce entro la III o IV settimana di vita intrauterina si hanno mostruosità assai gravi non compatibili con la vita: tra queste ricorderemo la ciclopia, dovuta alla fusione delle due vescicole ottiche primitive.

Le malformazioni sono assai numerose, ma qui cercheremo di schematizzarle molto sinteticamente.

a) L'o. può essere congenitamente piccolo e anche assai piccolo. Si distinguono un nanoftalmo, se il globo oculare è piccolo, ma normalmente conformato; un microftalmo, quando l'o. è piccolo e presenta anche altre malformazioni, sia del globo, sia extraoculari. A carico dell'o. si riscontrano: colobomi dell'uvea e della papilla, cataratta, distrofie retiniche, appendici cistiche dovute alla mancata saldatura della fessura embrionale, etc.; fuori dell'o. possono riscontrarsi alterazioni scheletriche, non solo del cranio e della faccia, ma anche degli arti, cardiache, urogenitali, renali. Le più comuni alterazioni scheletriche sono: le discefalie, le displasie oculo-auricolari, l'ipoplasia della mandibola, la polidattilia, la sindattilia.

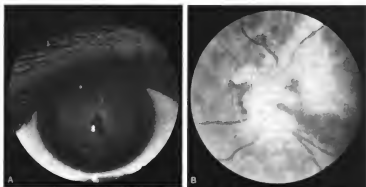
b) La cornea può essere sede di gravi malformazioni che si traducono nella sua permanente opacità e che si accompagnano ad alterazioni di tutto il tessuto mesodermico del segmento anteriore dell'o.: cornea *plana*, anomalia di Peters, *embryotoxon* posteriore, stafiloma congenito, etc. La cornea può anche essere malformata per un deciso aumento dei suoi diametri (megalocornea), più raramente per la diminuzione di essi (microcornea).

c) La sclera può presentare una particolare sottigliezza, che si manifesta con un peculiare colorito blu. Tale alterazione entra a far parte di quadri morbosi quali l'*osteogenesis imperfecta* (v.), l'osteopsatirosi e la fragilità ossea della prima infanzia; non di rado si accompagna anche al sordomutismo.

d) L'iride o tutta l'uvea fino alla papilla del nervo ottico, però quasi sempre con esclusione del corpo ciliare, è sede di colobomi (fig. 11) (v. COLOBOMA) nella metà inferiore, per cui la pupilla ha una forma piriforme a picciolo in basso. I colobomi sono dovuti alla tardiva saldatura della fessura embrionale. L'iride può però essere ridotta a piccoli frustoli rudimentali posti alla sua radice

Fig. 11. Microftalmo monolaterale associato a eterocromia iridea e coloboma dell'iride.

Fig. 12. Aniridia in occhio destro, idroftalmo in occhio sinistro. (*Osservazione Clinica Oculistica, Parma*).

Fig. 13. Persistenza dell'arteria ialoidea. *A*) Osservazione ad illuminazione focale; *B*) osservazione all'oftalmoscopio. (*Osservazione Clinica Oculistica, Parma*).

(aniridia). L'aniridia (fig. 12) può accompagnarsi al tumore di Wilms (un tumore renale dei bambini); è assai spesso ereditaria, a tipo dominante con alta penetranza, e la sua associazione con turbe mentali è assai frequente. L'aniridia finisce quasi sempre in un glaucoma ribelle ai trattamenti. A parte l'aniridia, l'iride può essere aplasica e presentare sulla sua superficie numerosi fori simili a una pupilla (policoria). La pupilla può presentarsi ectopica o avere conformazioni anomale specialmente a fessura.

e) La retina può essere sede di numerose malformazioni, assai di frequente bilaterali, quali la piega falciforme, le pseudorosette congenite, il distacco di retina congenito. Nei casi gravi è mancata l'invaginazione della vescicola ottica primitiva e l'o. si presenta come una cisti. Le malformazioni retiniche sono più frequenti in associazione con il microftalmo. A parte, per la loro relativa frequenza, vanno considerate le retinoschisi congenite, quasi sempre bilaterali e simmetriche, che possono anche essere lentamente progressive. La retinoschisi è la presenza di lacune pseudocistiche nello spessore della retina. La retinoschisi predispone al distacco di retina.

f) La papilla del nervo ottico non è neppure essa esente da malformazioni. Tra queste la più importante è costituita dalla fossetta colobomatosa, perché è relativamente frequente e si accompagna non di rado a edema cronico della regione maculare, con conseguente cospicuo danno alla funzione visiva. Relativamente frequenti sono anche le cosiddette concrezioni o *drüsen* della papilla, le quali creano spesso problemi di diagnosi differenziale con l'edema papillare da ipertensione endocranica.

Occasionalmente nei prematuri è possibile cogliere la cosiddetta *disgenesia mielogena di Beauvieux*: la papilla ha un colorito grigio-sporco, vi è incoordinazione dei movimenti oculari, midriasi, e assenza dei riflessi pupillari. Il quadro è temporaneo e dopo qualche mese la funzione visiva si sviluppa normalmente. È tutt'altro che raro che le papille dei bambini presentino delle sfumature dei loro bordi, specie se gli o. sono ipermetropi.

g) Il cristallino (v.) può essere sede di cataratte congenite: esse possono essere ereditarie o costituire vere e proprie embriopatie dipendenti dall'infezione rubeolica della madre durante la gravidanza (v. GRAVIDANZA, VII 905; ROSOLIA).

Il cristallino può essere inoltre ectopico o sublussato, in associazione con alterazioni scheletriche, cardiache e, a volte, renali, in alcune sindromi quali quella di Marfan, quella di Marchesani, la fibrodisplasia iperelastica, l'omocistinuria e la deficienza di sulfidossidasi.

h) L'umore vitreo può essere congenitamente opaco (persistenza del vitreo primitivo) o presentare residui opachi dell'arteria ialoidea (fig. 13). Del resto residui delle tuniche vascolari anteriore e posteriore del cristallino sono tutt'altro che un reperto raro.

i) La più frequente alterazione del globo oculare è però l'idroftalmo o glaucoma congenito (fig. 12), che costituisce una causa assai importante di cecità infantile, malgrado i notevolissimi progressi terapeutici, chirurgici e medici. L'idroftalmo dipende da malformazioni a livello dell'angolo iridocorneale, che impediscono il normale deflusso dell'umore acqueo. Segni premonitori assai importanti dell'esistenza di simili malformazioni nel neonato sono la fotofobia e la lacrimazione; in loro presenza il medico deve sempre sospettare la malattia. A causa del mancato deflusso dell'umore acqueo le membrane oculari si distendono, soprattutto la cornea che si opacizza; la camera anteriore diventa assai grande, la retina ed il nervo ottico entrano in sofferenza irreversibile con conseguente cecità.

Delle malformazioni degli annessi del globo si troveranno notizie nelle singole voci specifiche.

Traumatismi del globo oculare

Il globo oculare è sede assai frequente di traumatismi da forze meccaniche, da agenti chimici, da energie radianti, da ustioni e da scariche elettriche.

a) Le forze meccaniche possono agire con il meccanismo della brusca deformazione del globo oculare (traumi contusivi), oppure provocando ferite che, a loro volta, possono essere sede di ingresso di infezioni quasi sempre assai gravi. La brusca deformazione del globo oculare (contusione del globo oculare) si traduce: 1) in rotture dell'iride alla sua radice (iridodialisi) o al livello del bordo pupillare, con conseguente inondamento ematico della camera anteriore; se le rotture dell'iride si accompagnano a fessurazioni della membrana endoteliale corneale e della Descemet, il sangue infiltra la cornea e vi persiste spesso indefinitamente (ematocornea); 2) lussazioni e sublussazioni del cristallino e/o sua opacizzazione a cominciare dalla faccia posteriore; 3) disinserzioni della retina al livello dell'*ora serrata* e successivo distacco di retina; 4) scoppio del globo oculare, di solito nelle vicinanze del *limbus*, più raramente nei pressi della papilla del nervo ottico; 5) frequente è infine la *commotio reti-*

Digitized by Google

nae, che predilige la regione maculare e che qualche volta esita in gravi deficit visivi permanenti.

Le ferite del globo oculare più frequenti sono a livello della cornea e del tratto anteriore della sclera. Esse costituiscono una causa frequente di infezioni che esitano in opacità corneali, e più raramente nella tisi del globo oculare. Quando la ferita è perforante, assai di frequente lede anche il cristallino provocando cataratte traumatiche, che non sempre hanno un esito felice. Le ferite perforanti possono qualche volta essere causa di un grave processo morboso che va sotto il nome di oftalmite simpatica, che anche a grande distanza di tempo dal trauma coinvolge entrambi gli o. in un processo uveitico frenabile, ma non dominabile, con i corticosteroidi (v. UVEA).

Le ferite perforanti possono costituire la porta di ingresso di corpi estranei che non sempre sono ben tollerati dalle strutture oculari e che quindi costituiscono sempre un grosso problema chirurgico per la loro estrazione. Le moderne tecniche operatorie, che vanno sotto il nome di vitrectomie, hanno in questi ultimi tempi migliorato la prognosi. Comunque, i corpi estranei contenenti rame provocano gravi fatti infiammatori (calcosi) la cui intensità e gravità è proporzionale alla quantità di rame e il cui esito è spesso la perdita del globo oculare. I corpi estranei contenenti ferro provocano gravi fatti degenerativi (siderosi), soprattutto a carico della retina con esito in cecità. Le schegge di ferro magnetizzabile possono essere estratte dall'o. mediante l'ausilio di elettrocalamite.

b) Le causticazioni chimiche sono particolarmente serie quando il caustico è un alcale (soda, potassa, calce, ammoniaca, etc.), l'ac. solforico, alcuni acidi organici come l'ac. tricloroacetico, o alcuni succhi di piante. Il trattamento, tanto più efficace quanto più immediato (basta meno di 1 min perché la sostanza penetri nell'interno del globo), consiste nel lavaggio abbondante e prolungato con semplice acqua associata o meno ad agenti neutralizzanti (v. CORNEA). Gli esiti definitivi richiedono interventi chirurgici assai gravi, quali la cheratoplastica e la cheratoprotesi con sostanze plastiche.

c) Ugualmente serie sono le ustioni termiche, che provocano la stessa serie di problemi delle causticazioni.

d) Le energie radianti esercitano il loro effetto lesivo in funzione della dose ed abbastanza indipendentemente dal tempo durante il quale hanno agito. I raggi U.V. provocano la cheratocongiuntivite attinica; i raggi X la cataratta; le radiazioni atomiche cheratiti, cataratte e retiniti.

e) Ugualmente lesive per l'o. e l'apparato visivo sono le folgorazioni, sia da fulmine naturale, sia da scariche elettriche. Esse provocano cataratte, atrofie retiniche e del nervo ottico.

f) Grave per la retina è anche lo schiacciamento del corpo, soprattutto del torace e dell'addome (*retinite di Purtscher*).

Per i traumi dell'orbita, v. ORBITA.

Bibliografia

Duke-Elder S., *System of Ophthalmology*, 1968 e segg., Kimpton, London.

Maione M., *Sinopsi di oculistica*, 1978, 2 ed., UTET, Torino.

Maione M., *Quaderni di psicofisica della visione*, 1981, Maccari, Parma.

Peyman G. A., Sanders D. R., Goldberg M. F. eds., *Principles and Practice of Ophthalmology*, 1980, Saunders, Philadelphia.

MARIO MAIONE

OCCIPITALE OSSO: v. CRANIO (IV, 1301).

OCCLUSIONE DENTALE: v. DENTI (IV, 2128); MALOCCLUSIONE (IX, 220); ORTOGNATODONZIA.

OCCLUSIONI INTESTINALI

F. *occlusions intestinales*. - I. *intestinal obstructions*. - T. *Darm-Okklusione*. - S. *oclusiones intestinales*.

SOMMARIO

Definizione

Si intende per *occlusione intestinale* l'arresto completo o incompleto (subocclusione) del transito del contenuto nell'intestino tenue e crasso, dovuto a un ostacolo meccanico o funzionale.

Per convenzione, la dizione *intestino tenue* sta a significare ' tenue mesenteriale ', cioè tenue munito di meso ed esteso dalla giunzione duodenodigiunale (cosiddetto angolo di Treitz) alla valvola ileocecale. Le occlusioni del duodeno sono descritte nella voce DUODENO (V, 690).

Etiologia

Le varie forme e le principali cause di o. i. sono sunteggiate nella tab. I.

Frequenza

Per quanto le varie statistiche non siano paragonabili, la fig. 1 dà un'idea della frequenza relativa delle varie cause di o. i., rispettivamente negli anni '30 e negli anni '60.

Mentre, nella prima serie, l'ernia esterna strozzata era la causa più comune, in epoca più recente essa è passata al 5° posto e capolista è diventata l'o. i. da aderenze. Questo fatto è indubbiamente il risultato della diffusione sempre maggiore della chirurgia addominale e del progressivo miglioramento dei suoi risultati con aumento percentuale delle sopravvivenze.

Cenni di fisiologia: circolazione dei liquidi intestinali

Il tubo gastroenterico è una grande superficie interposta tra liquidi essenzialmente isotonici di differente composizione contenuti nel compartimento extracellulare, da un lato, e nel compartimento intraluminale dall'altro.

Con gli ingesti e con le secrezioni endogene entrano nell'intestino, in 24 h, ca. 10 l di liquidi. I diversi contributi al carico intestinale quotidiano, in condizioni normali, in un uomo di 70 kg di peso, sono ripartiti come illustrato nella tab. II.

Naturalmente questi dati sono approssimativi a causa della variabilità degli ingesti e delle secrezioni. Al termine della digestione orogastrica 1500 ml di liquido isotonico entrano nel duodeno a ciascun pasto principale (chimo). In totale il volume intraluminale a livello dello stomaco-duodeno è valutabile in 9-10 l nelle 24 h. Dopo l'assorbimento, che avviene nel digiuno-ileo, il corrispettivo che attraversa l'ileo terminale è di 1-2 l (Phillips e

Digitized by Google

TAB. I. VARIE FORME E PRINCIPALI CAUSE DI OCCLUSIONE INTESTINALE

I Occlusione intestinale meccanica

1) Lesioni parietali (intrinseche)
   congenite:
   a) atresia e stenosi
   b) duplicazioni
   c) diverticolo di Meckel
   d) imperforazione anale
   infiammatorie:
   a) ileocoliti aspecifiche
   b) morbo di Crohn
   c) tbc
   d) granuloma eosinofilo
   e) diverticolite
   traumatiche:
   a) ematomi parietali
   b) stenosi
   neoplastiche:
   a) tumori maligni
   b) tumori benigni
   vascolari:
   a) da infarto intestinale
   b) da ematoma parietale: anticoagulanti dicumarolici
   c) ischemiche
   endometriosi
   pneumatosi intestinale
   stenosi postirradiazione (*factitia*)
   stenosi dopo ileo- o colostomia

2) Lesioni intraluminali (otturazione)
   calcolo biliare (ileo biliare)
   meconio
   corpi estranei (bolo alimentare, bezoar, etc.)
   parassiti: ascaridi
   enteroliti: da alcalini
   fecalomi

3) Lesioni extraintestinali (estrinseche)
   aderenze:
   a) congenite: malrotazione, diverticolo di Meckel
   b) traumatiche
   c) infiammatorie
   d) postoperatorie
   e) neoplastiche: carcinosi peritoneale
   ernie:
   a) ernie esterne
   b) ernie interne
   compressione estrinseca: masse infiammatorie o neoplastiche degli organi vicini
   invaginazione
   volvolo

II Occlusione intestinale funzionale (dinamica)

1) Cosiddetta occlusione intestinale paralitica (adinamica):
   ileo postoperatorio: da trauma chirurgico, anestesia
   da infezione intraperitoneale: peritonite
   da infezione extraperitoneale: sepsi, polmonite, infezioni renali, etc.
   da trauma retroperitoneale: fratture vertebrali, bacino, etc.
   da litiasi renoureterale
   da deficit di potassio
   da farmaci: amine antipertensive
   da ipotermia terapeutica

2) Cosiddetta occlusione intestinale spastica: segmentaria o totale

A
ernia esterna strozzata
aderenze
neoplasie
invaginazione
volvolo
trombosi mesenterica
corpi estranei
ernia interna
div. Meckel
anomalie congenite

B
aderenze
neoplasie
trombosi mesenterica
volvolo
ernia esterna strozzata
diverticolite
ascesso pelvico
enterite regionale
corpi estranei
ileo dinamico
altre cause

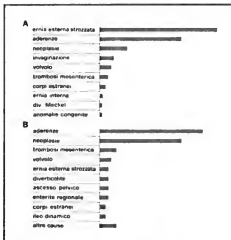



Fig. 1. Confronto tra incidenza percentuale delle varie cause di o. i. a trenta anni di distanza: *A*) 1934; *B*) 1964.

Giller, 1973). Nell'ileo il Cl^- è rimosso dal lume e sostituito dallo HCO_3^-, cosicché il chilo contiene HCO_3^- in eccesso e ha pH neutro o alcalino.

Il colon ha la principale funzione di conservare all'organismo acqua ed elettroliti. Questa funzione è dimostrata paragonando la composizione normale delle feci per quanto riguarda l'acqua e il sodio (100 ml acqua + Na^+ in quantità inferiore a 5 mmol nelle 24 h) e quella del materiale che entra nel colon, per es., prelevato attraverso una colostomia cecale (1500 ml acqua + Na^+ in quantità superiore a 150 mmol nelle 24 h).

Il liquido è assorbito nel digiuno isotonicamente e la presenza di glicoso nel contenuto stimola l'assorbimento di acqua, Na^+ e Cl^-. Nell'ileo e nel colon l'assorbimento è caratterizzato da una più potente « pompa del sodio » e da un più attivo riassorbimento del Cl^-. Come si è detto l'intestino distale è un sito per la conservazione di NaCl con notevole capacità di riserva, cosicché più di 5 l di NaCl isotonico possono essere assorbiti dal colon a patto che il contenuto entri nel colon in maniera lenta e continua. Se, invece, l'ingresso avviene in rapide ondate con sovraccarico si ha diarrea (Phillips, 1980).

Il progressivo decremento del volume intraluminale ai vari livelli intestinali è schematizzato nella fig. 2.

Fisiopatologia

Descriveremo ora gli eventi fisiopatologici che si verificano nell'o. i. meccanica semplice, nell'o. i. ad ansa chiusa, nell'o. i. da strangolamento e nell'o. i. funzionale o ileo dinamico.

Occlusione intestinale semplice

Gli eventi fisiopatologici dell'o. i. semplice sono: la perdita di acqua e di elettroliti, la distensione delle anse e le alterazioni della motilità intestinale.

1) *Perdita di acqua e di elettroliti*: questa perdita è il risultato sia del vomito (si tratta di una perdita esterna

Digitized by Google

TAB. II. LIQUIDI INTRALUMINALI

Ingesti e secrezioni/24 h	Liquidi intraluminali (in litri)	Na^+ (in mmol)	K^+ (in mmol)	Cl^- (in mmol)	HCO_3^- (in mmol)
Ingesti	2-3	150	50	200	—
Saliva	1	50	20	40	50
Succo gastrico	1-2	100	15	200	—
Bile	1	100	5	40	40
Succo pancreatico	1-2	150	5	40	120
Succo enterico	1-2	200	10	100	100
Totale	9-10	750	105	620	310

analoga a quella che si verifica nelle fistole intestinali o negli stati diarroici prolungati), sia di una perdita interna, perché, mentre aumentano le secrezioni come conseguenza della distensione e diminuisce o cessa del tutto l'assorbimento (v. sotto), si ha sequestro del liquido intraluminale e trasudazione nella cavità peritoneale. A questi eventi deve aggiungersi l'edema parietale dell'intestino disteso.

La perdita idroelettrolitica avviene, per lo meno nelle prime 24 h, in modo isotonico; successivamente la contrazione progressiva del compartimento ematico extracellulare scatena una serie di eventi a livello renale e del compartimento intracellulare.

Nel rene la ridotta perfusione glomerulare e il ridursi della concentrazione dei cationi Na^+ nel sangue capillare provoca, a livello dell'apparato iuxtaglomerulare, liberazione di renina. La renina, previa trasformazione in angiotensina II, oltre a un'azione diretta arteriolospastica, induce una stimolazione secretiva degli ormoni mineralattivi, i quali inducono, nel tubulo contorto di II ordine, una ritenzione di Na^+ e una liberazione di K^+.

Fig. 2. Assorbimento del volume intraluminale a vari livelli del tubo digerente.

Per compensare la perdita di K^+ si ha penetrazione di H^+ e Na^+ all'interno del compartimento cellulare. Come conseguenza di ciò, qualora l'attività mineralritentiva del tubulo renale e lo strato di oliguria, quasi sempre presente, non siano capaci di compensare la perdita di sodio, s'instaura uno stato di iponatriemia che, se associata a una idratazione incongrua e qualitativamente non corretta, può portare a uno stato di pletora idrica cellulare con sintomi clinici di encefalopatia idremica. D'altra parte, uno stato di ipokaliemia, sempre presente per la sommazione degli effetti fisiopatologici dei meccanismi suddescritti, anche se a lungo compensata e ben tollerata dall'organismo, può determinare una sindrome ipokaliemica associata a elevazione del pH ematico e caratterizzata da gravi disturbi dei potenziali di membrana specialmente a livello cardiaco e cerebrale.

Nelle figg. 3 e 4 sono schematizzate le alterazioni della circolazione dei liquidi da e nel tubo gastroenterico per effetto dell'o. i. (Phillips, 1980).

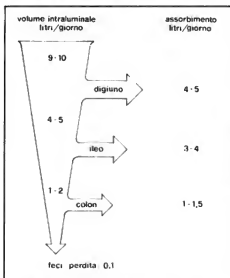
2) *Distensione intestinale*: i fattori che provocano la distensione sono principalmente l'accumulo di gas e l'aumento di liquido intraluminale.

a) I *gas* presenti nell'intestino ostruito hanno principalmente origine esogena, per il 72% secondo Wangensteen Rea (1939), e provengono dall'aria inghiottita che, a sua volta, è scarsamente diffusibile essendo costituita principalmente da azoto, elemento verso il quale la mucosa è poco permeabile. Per il 28% sono endogeni, in maggior parte provenienti per diffusione dal sangue; appena per il 3,18% provengono dalla fermentazione batterica (Miller *et al.*, 1962).

b) Il *liquido intraluminale* aumenta: per arresto del transito delle secrezioni salivare, gastrica, biliare e pancreatica; per alterazioni della capacità di assorbimento, sia da riduzione della superficie totale, sia da alterazione dei meccanismi del flusso isotonico bidirezionale dell'acqua e degli elettroliti attraverso la mucosa intestinale. Questi ultimi disordini sono caratterizzati, inizialmente, da un accumulo di acqua nel lume intestinale per riduzione del passaggio verso il compartimento ematico. A tale alterazione dalla 3ª-6ª h in poi si aggiunge un movimento dell'acqua in senso contrario: dal compartimento ematico verso il lume intestinale (migrazione passiva o estrusione). Il K^+ si accumula nel lume intestinale con un meccanismo simile a quello dell'acqua. L'alterazione reologica del sodio, invece, è prevalentemente determinata da un accentuato passaggio del catione dal sangue al lume intestinale, nella misura di ca. 2 volte il normale nelle prime 24 h e di 4 volte dalle 28 h in poi.

Per la distensione, la pressione intraluminale in presenza di o. i. semplice cresce dal valore normale di 2-4 cmH_2O fino a 15 cmH_2O nel tenue e fino a 25 cmH_2O nel colon. Poiché la tensione parietale (T) è proporzionale al prodotto del diametro (D) per la pressione intraluminale (P) secondo l'espressione:

$$T = DP \text{ (legge di Laplace)}$$

l'aumento della T è proporzionalmente maggiore dell'aumento della P e più importante nel colon che nel tenue. Questo fatto ha i suoi effetti sulla circolazione san-

Digitized by Google

guigna parietale (deteriorazione della perfusione). Si ha dapprima una compressione venosa con rallentamento del flusso capillare cui fa seguito aggregazione e coagulazione all'interno dei vasi.

Il colorito delle anse distese diviene quindi paonazzo sempre più cianotico; poi compaiono ecchimosi intramurali e infine necrosi della mucosa. Nella o. i. semplice, rispetto alla forma ad ansa chiusa o da strangolamento, questi eventi sono tardivi; ma, alla fine, anche in questa forma occlusiva, si può giungere alla perforazione da necrosi della parete intestinale.

In via secondaria la distensione intestinale può provocare innalzamento del diaframma con interessamento delle funzioni respiratoria e cardiaca, stasi venosa agli arti inferiori e ulteriore sequestro della massa circolante con ulteriore diminuzione della pressione venosa centrale, della gittata cardiaca, della portata circolatoria, della filtrazione glomerulare che s'aggiungono alle altre cause di shock.

3) *Alterazioni della motilità intestinale*: lo stimolo adeguato ad attivare la contrazione intestinale è la distensione; questa, indotta normalmente dall'introduzione del cibo e/o dall'onda delle secrezioni nel lume, provoca in via riflessa (riflesso enteroenterico eccitatorio) un aumento della peristalsi in quanto i recettori, situati nella muscolatura liscia, sono sensibili allo stiramento. Se, però, la distensione si prolunga e/o si incrementa, si ha un arresto della motilità per comparsa di un riflesso enteroenterico inibitorio (v. sotto: *occlusione intestinale funzionale o ileo dinamico*).

Occlusione intestinale ad ansa chiusa o dileptica

Si tratta di una condizione nella quale tutte e due le estremità di un segmento intestinale sono occluse (o. i. dileptica) con conseguente isolamento del segmento stesso nel quale cresce la pressione intraluminale e la tensione parietale. Il deterioramento della perfusione è in tal caso rapido, e precoci sono la necrosi e la perforazione (diastatica). A monte dell'ansa chiusa si aggiungono poi gli eventi fisiopatologici dell'o. i. semplice suddescritti.

Questa forma particolarmente pericolosa di o. i. è esemplificata dall'occlusione del colon con valvola ileocecale sufficiente e da alcune occlusioni del digiunoileo da aderenze cordoniformi. Anche nel volvolo e nell'ernia strozzata si ha un'o. i. ad ansa chiusa; ma in esse il fatto principale è la rapida compromissione della vascolarizzazione per interruzione del flusso nei vasi mesenterici (v. sotto: *occlusione intestinale da strangolamento*).

Occlusione intestinale da strangolamento

Lo strangolamento provoca (Laufman e Nora, 1962) le tre conseguenze seguenti: *a*) un'occlusione ad ansa chiusa (v. sopra); *b*) un'occlusione semplice prossimale al punto di strozzamento; *c*) una più o meno rapida compromissione del flusso sanguigno parietale nell'ansa compromessa.

Quest'ultima evenienza induce un sequestro di plasma e di sangue nell'ansa strozzata; sequestro che è tanto maggiore quanto più l'ansa interessata è lunga.

Scott e Wangensteen, nel 1932, descrissero schematicamente *tre forme di o. i. da strangolamento*: ad *ansa breve*, con decesso per rapidissima necrosi, perforazione e peritonite; ad *ansa lunga* che provoca la morte per sequestro di plasma-sangue; ad *ansa di media lunghezza* (20-25 cm), la cui potenzialità letale è dovuta piuttosto alle complicanze settiche.

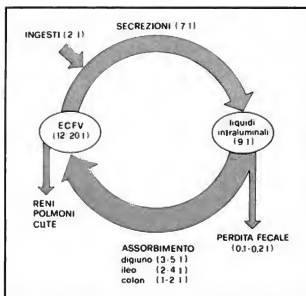



Fig. 3. Circolazione dei liquidi ingeriti e delle secrezioni da e nel tubo gastroenterico nelle 24 h in adulto di media corporatura. ECFV: volume liquido extracellulare. (*Da Phillips, modificata e ridisegnata*).

Un esempio classico dello strangolamento ad *ansa breve* è quello che si osserva nell'ernia strozzata. Il liquido trasudato nell'ansa strangolata, e poi, per danno parietale, fuori di essa, è dapprima sieroso, coagulabile, poi tinto di sangue (indice di sospetta compromissione della vitalità dell'ansa) quindi rosso-bruno o nerastro-violetto, incoagulabile (indice di necrosi irreversibile).

Lo strangolamento ad *ansa lunga* si può osservare in alcune ernie interne. Sperimentalmente l'interessamento di un quinto della lunghezza del digiunoileo provoca una perdita pari al 30% del volume plasmatico totale; un'ansa di un terzo della lunghezza del tenue, una perdita del 50% (Miller *et al.*, 1962).

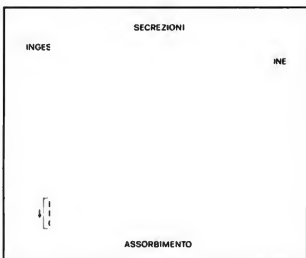



Fig. 4. Alterazione della circolazione dei liquidi da e nel tubo gastroenterico nell'o. i. semplice. ↓) Riduzione. (*Da Phillips, modificata e ridisegnata*).

La maggior parte degli studi sull'o. i. da strangolamento riguardano però specialmente l'*ansa di media lunghezza*. Il sangue sequestrato nel lume costituisce l'ideale terreno anaerobico di coltura per la enorme popolazione batterica del contenuto stagnante, tanto che il passaggio di batteri e/o di prodotti batterici attraverso la parete è già in atto 12-24 h dopo lo strozzamento, quando non sono ancora visibili perdite di sostanza nella parete dell'ansa. In tale fase, alterazioni della integrità murale sono state messe in evidenza solo con l'ultramicroscopio (Cohn, 1974). Sperimentalmente è stato provato: che il contenuto dell'ansa strangolata è letale, che lo è proporzionalmente alla ricchezza della flora microbica anaerobica, che la morte è prevenibile con l'uso di farmaci antimicrobici e che essa non avviene negli animali *germfree*. Vari AA. in questi ultimi 40 anni hanno dimostrato l'azione protettiva dei sulfamidici (succiniltiazolo, Sarnoff e Poth, 1944), della penicillina (Blain, 1945-46), della streptomicina (Davis, 1948), dell'aureomicina (Rabinovici e Fine, 1952), della neomicina.

La precisa modalità con cui i batteri esercitano la loro attività letale è, tuttavia, controversa: o dovuta al corpo batterico (Barnett, 1960), o alle sue tossine (ad es. alfatossina del *Clostridium welchii*: Anderson e Tanturi, 1950) o ad ambo i fattori.

Comunque sia un agente letale si forma nel lume dell'ansa strangolata, migra transmuralmente ed è assorbito dalla sierosa peritoneale (Laufman e Nora l'hanno ritrovato nella linfa del dotto toracico) e si rende responsabile di shock settico di ben più grave prognosi dello shock ipovolemico cui si aggiunge. Le cause principali di o. i. da strangolamento sono nell'ordine di frequenza: 1) ernie esterne, 2) ernie interne, 3) invaginazione, 4) volvolo.

Occlusione intestinale funzionale o ileo dinamico

La parola *ileo* è letteralmente sinonimo di occlusione; tuttavia, in pratica, è usata piuttosto a significare un'o. i. da ostacolo funzionale e viene accompagnata da un aggettivo: ileo dinamico (in opposizione a meccanico), ileo spastico e ileo adinamico o paralitico.

Nella sua definizione l'*ileo dinamico* è un'o. i. da inadeguata attività peristaltica sia segmentaria che totale.

L'*ileo spastico* è una forma di o. i. prodotta da un'intensa e prolungata contrazione della muscolatura liscia, di tale grado che il contenuto non riesce a varcare il segmento contratto. Si tratta di una forma rarissima, tanto che è dubbia addirittura la sua esistenza.

L'*ileo adinamico*, più di sovente impropriamente detto *paralitico*, è invece frequente e successivo a molte delle cause elencate nella tab. II.

Già antiche esperienze dimostrarono (Cannon e Murphy, 1907; Arai, 1922) che l'ileo paralitico da grave trauma extraperitoneale (schiacciamento di un arto) o da flogosi peritoneale si verificava solo a condizione che i nervi splancnici fossero integri; e si è dimostrato anche che la infiltrazione anestetica (Ochsner, 1928), la splancnicectomia (Olivecrona, 1927), la transezione midollare (Meltzer e Auer, 1907), la rachianestesia alta (Wagner, 1922; Burnstein, 1939; Bisgard *et al.*, 1942) prevengono l'istaurarsi dell'occlusione funzionale.

La dizione *ileo paralitico* è impropria perché, in questa condizione, la contrattilità miogena sia agli stimoli chimici (Hotz, 1909) che a quelli elettrici (Wangensteen, 1955), è normale, in quanto normale è l'attività del simpatico intramurale. L'inadeguata attività peristaltica dipende, invece, da un riflesso inibitorio mediato dal simpatico attraverso i nervi splancnici (King, 1924, Youmans, 1944; Neely e Catchpole, 1971).

Stabilitasi la distensione, questa, a sua volta, al centro di un circolo vizioso, ha azione inibitoria sulla motilità peristaltica.

Per ciò che riguarda l'ileo adinamico postoperatorio, all'opinione ancora diffusa che dopo un'operazione addominale si abbia una paralisi intestinale, si deve contrapporre il concetto che anche nei primi giorni postoperatori l'attività intestinale non del tutto è sospesa. Se anche il colon è inerte e piuttosto disteso da gas, la mantenuta motilità del tenue si traduce, infatti, in rumori peristaltici che sono ascoltabili molto precocemente sull'addome (Wells *et al.*, 1961; Baker e Dudley, 1961). Questa attività motoria è stata documentata anche con la chimografia, con palloni intraluminali e con studi radiologici, e sperimentalmente, nel cane, da Tinkler (1965) e da Baker *et al.* (1968). Solo dopo interventi addominali, intra- ed extraperitoneali, particolarmente prolungati, traumatizzanti e/o complicati da infezione, l'attività peristaltica intestinale diventa inadeguata a si instaura un vero ileo dinamico.

Sintomatologia e diagnosi

I sintomi e i segni essenziali per la diagnosi della sindrome occlusiva dell'intestino sono:

a) dolore e dolorabilità addominali;
b) vomito;
c) distensione del ventre;
d) chiusura completa o incompleta dell'alvo;
e) eventuale palpabilità di masse;
f) eventuale difesa addominale;
g) sintomi generali.

Questa sintomatologia non è sempre tutta rappresentata: per es., nella maggioranza dei casi, non si palpano masse né si rileva rigidità della parete dell'addome. Inoltre i sintomi e i segni suddetti sono diversi per intensità e successione secondo la forma di o. i.

Si usano distinguere, secondo il *decorso*: 1) o. i. acuta, 2) o. i. subacuta, 3) o. i. cronica, 4) o. i. recidivante; secondo il *tipo*: 1) o. i. meccanica semplice, 2) o. i. meccanica ad ansa chiusa, 3) o. i. meccanica da strangolamento, 4) o. i. da ostacolo funzionale o ileo dinamico.

Queste categorie, poi, non sono rigidamente separate: per es., un'o. i. semplice o ad ansa chiusa può evolvere in uno strangolamento; un'occlusione postoperatoria può essere « mista », specialmente in una fase precoce, cioè dovuta a cause sia funzionali che meccaniche.

Si può infine distinguere l'o. i. secondo l'*età*: forme esclusive del neonato sono: l'o. i. da atresia e stenosi intestinali e l'ileo da meconio; molto più frequenti nel bambino sono le o. i. da duplicazioni, da diverticolo di Meckel, da malrotazione (occlusioni duodenali: v. DUODENO), l'invaginazione, le ostruzioni da corpi estranei (noccioli di frutta, ascaridi). Nel vecchio, invece, le cause più comuni di o. i. sono il carcinoma, il fecaloma e la diverticulite a sede precipuamente colica. Così, se si distingue l'o. i. secondo la *sede*: o. i. del digiunoileo e o. i. del colon, si vede che questa ultima è soprattutto appannaggio dell'età avanzata.

Dal punto di vista clinico, in questa sede, discuteremo l'o. i. acuta meccanica semplice e da strangolamento, l'o. i. meccanica del colon e l'o. i. funzionale o ileo dinamico. Per ulteriori dettagli si rinvia il lettore alle diverse forme morbose elencate nella tab. I.

Occlusione intestinale acuta meccanica semplice del tenue

È la forma più comune e paradigmatica, ma diversa nella sintomatologia a seconda della sede dell'ostacolo. Nella *forma alta* (ostacolo al Treitz o nel digiuno) la distensione addominale è assente o moderata o localizzata ai quadranti sopraombelicali (*occlusion à ventre plat*); il dolore è intermittente o variabile, talora descritto più come senso di ripienezza che come vera colica. Il vomito

Digitized by Google

è frequente, persistente, profuso, a carattere biliare, che raramente diviene fecaloide anche dopo occlusione prolungata. Poiché in questo tipo di o. i. vi è una drastica caduta nell'assorbimento, vomito e/o sequestro gastroduodeoale di grandi masse di liquido, i segni di uno shock ipovolemico grave e l'oliguria sono molto precoci, conseguenza clinica, questa, che alcuni (Silen, 1979) chiamano segno di Hilton.

Nell'o. i. *bassa* (ostacolo nel tenue distale) il quadro clinico è più completo e classico. Il dolore è riferito a tutto l'addome con preferenza per la sede circumombelicale e ha una caratteristica crampiforme; si presenta, cioè, in ondate che hanno un andamento «in crescendo-decrescendo». Ciascun episodio doloroso dura da pochi secondi a pochi minuti ed è intervallato da periodi di calma di durata variabile nei quali il dolore si può più o meno attenuare o anche scomparire del tutto.

Il vomito non manca mai ed è tanto più precoce quanto più alto è l'ostacolo: dapprima alimentare, riflesso, e poi biliare, « a stomaco vuoto »; assume in un tempo più o meno breve, e tanto più quanto più distale è l'occlusione, un carattere fecaloide (cioè un colore verdegiallastro-ocra e un odore *che ricorda* quello delle feci). Uo vomito oettamente fecale è eccezionale: non è sintomo di o. i., ma di fistola gastrocolica.

Gas e materie solide possono essere emessi dall'ano anche dopo che l'occlusione si è costituita perché i segmenti sottostanti all'ostacolo si svuotano per riflesso enteroenterico, ma in breve, nell'o. i. completa, si ha arresto definitivo e assoluto dell'alvo.

La distensione del ventre è pronunciata e in aumento. Nei soggetti molto magri, all'inizio, si possono osservare, sotto la parete addominale, movimenti peristaltici delle anse distese, soprattutto se l'ostacolo è distale. Più tardi la dilatazione delle anse aumenta ancora e in esse non si apprezzano più movimenti. Coincidenti con le ondate peristaltiche che si succedono nel tentativo di forzare l'ostacolo, e con lo spasmo doloroso che queste provocano, si possono ascoltare sull'addome e in corrispondenza del segmento ostruito, gorgoglii o salve di rumori tintinnanti di tonalità alta. Accade più comunemente di riscontrare ciò nelle o. i. incomplete e/o croniche (sindrome di Koenig).

Nell'o. i. semplice la dolorabilità del ventre è moderata e/o diffusa.

L'*esame radiografico* diretto dell'addome deve essere sempre eseguito per lo meno in due posizioni: eretta e in decubito, ma preferibilmente in tre proiezioni: sagittale in piedi, sagittale in decubito supino, laterale in decubito supino. Quest'ultima tecnica è particolarmente utile nell'o. i. alta a ventre non disteso (Silen, 1979).

Nel caso classico i radiogrammi in posizione eretta mostrano la tipica presenza di livelli idroaerei disposti «a gradini di scala» o «a canne di organo», (fig. 5) che possono mancare nelle o. i. iniziali, in quella alta, nella o. i. ad ansa chiusa e in alcuni casi nei quali le anse distese da liquido contengono poco gas (*fluid filled intestinal obstruction*, Kingsnorth, 1976). Nei radiogrammi in decubito le anse del tenue dilatate hanno un aspetto « bordato » e si distinguono dalle immagini dovute al colon perché le pliche mucose, fini, vanno da un bordo all'altro, le pareti sono più sottili e la distribuzione è più sparsa. Tale reperto si accompagna all'assenza di aerocolia.

In casi selezionati, in specie di o. i. alta e/o incompleta, si possono eseguire esami contrastografici con mezzi idrosolubili (Gastrografin®) *per os* (fig. 6) o meglio ancora attraverso sondino nasogastrico o gastrointestinale.

Fig. 5. O. i. meccanica da aderenze: esame diretto a paziente in posizione eretta. Alcuni livelli idroaerei e notevole distensione delle anse del tenue.

Occlusione intestinale acuta meccanica da strangolamento del tenue

In questa forma il fatto più importante è che l'ansa strangolata di solito diventa presto dolorabile alla palpazione e può provocare una difesa riflessa della parete addominale. Quando la rigidità del ventre non è tanto accentuata si potrà palpare una massa, più spesso fissa, pro-

Fig. 6. O. i. postoperatoria tardiva « a ventre piatto » dopo pericistectomia per cisti idatidea del fegato. L'opacizzazione con Gastrografin® mostra l'ostacolo della prima ansa digiunale e una cospicua dilatazione dei segmenti a monte.

Digitized by Google

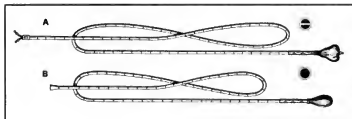



Fig. 7. Sondini gastrointestinali (lunghi) per aspirazione continua. *A*) Miller-Abbott (1934) con palloncino di latex 30-53 cm³ gonfiabile con aria, a doppio lume, calibro interno per l'aspirazione 6 mm. *B*) Cantor (1947) con palloncino guida di neoprene contenente 5-10 cm³ di Hg, a lume unico, calibro interno per l'aspirazione 12 mm.

fonda e indistinta, ma sempre intensamente dolorosa. Se, tuttavia, come spesso accade, l'ansa in sofferenza ischemica è prolassata nel bacino tutti questi segni mancano e per la diagnosi si avrà soltanto a disposizione il dato di una vivace dolorabilità dello sfondato sia all'esame vaginale che a quello rettale. Altri dati che sono stati descritti in relazione all'o. i. da strangolamento e ritenuti preziosi per la diagnosi sono: 1) la febbre; 2) la leucocitosi; 3) l'assenza di peristalsi apprezzabile; 4) lo shock precoce e intenso; 5) il dolore continuo; 6) l'aumento della LDH del siero. Essi, tuttavia, sono, o poco caratteristici, o tardivi. Ne deriva il concetto che nell'o. i. meccanica del tenue *la presenza o l'assenza dello strangolamento non possono essere affermate con sicurezza se non al riscontro operatorio* (Cope).

S'intende che l'esame obiettivo deve sempre comprendere l'investigazione delle varie porte erniarie (v. ERNIE).

Occlusione meccanica del colon

Questo tipo di o. i. rappresenta il 25% di tutte le o. i. dell'adulto. Più raramente che nel tenue un ostacolo nel colon (cancro!) provoca una sindrome occlusiva acuta. La sintomatologia acuta è preceduta da attacchi più miti di subocclusione e può avere un esordio insidioso: dolore a tipo crampiforme localizzato all'ipogastrio e irradiato ai fianchi o alle fosse iliache; distensione addominale più lenta a insediarsi; meteorismo asimmetrico ovvero « a cornice »; vomito più tardivo e più tardivamente fecaloide e, talora, anche assente se la valvola ileocecale si mantiene continente. In questo ultimo caso, però, ben presto si istaura un'o. i. ad ansa chiusa con enorme distensione del cieco, massa palpabile in tale sede, dolorabilità e difesa, tutti segni che fanno temere una perforazione diastatica a breve scadenza. Se, invece, la valvola ileocecale è incontinente e il reflusso retrogrado nelle ultime anse dell'ileo decomprime il *caput coli*, si ha che i sintomi e i segni dell'occlusione del tenue si sovrappongono a quelli dell'ostruzione colica.

L'*esame radiografico* diretto dell'addome rivela il colon più o meno disteso che, incorniciando il tenue, occupa le regioni più periferiche dei quadranti addominali. Il colon presenta contorni ondulati per le profonde indentature prodotte dalle *haustra*. Il clisma opaco conferma l'esistenza dell'ostacolo e ne stabilisce la sede esatta, ma la metodica può essere pericolosa se la vascolarizzazione parietale è compromessa e quindi deve essere formalmente proscritta nei casi in cui si sospetta un'o. i. da strangolamento o se c'è minaccia di perforazione diastatica. Un dato di orientamento per la diagnosi di quest'ultima temibile condizione è il diametro del cieco-colon ascendente uguale o maggiore a 10 cm.

Per i dati clinici e radiologici delle varietà di o. i. del colon, si vedano le singole voci.

Occlusione intestinale funzionale o ileo dinamico

In questa forma di occlusione si rilevano nell'anamnesi recente dei fatti etiologici caratteristici: esistenza di peritonite, di trauma vertebrale, di patologia renoureterale o comunque retroperitoneale, di intervento operatorio intra- o extraperitoneale, di assunzione di farmaci, etc. Il quadro clinico subiettivo è analogo a quello dell'o. i. meccanica, ma il dolore non è forte né ha le caratteristiche in crescendo-decrescendo già descritte; piuttosto, è un senso di ripienezza fastidioso che si aggiunge all'angosciosa sensazione di non poter emettere aria, con difficoltà del respiro ostacolato dal sollevamento del diaframma. Nelle forme sintomatiche di un'altra affezione la sindrome si sovrappone alla sintomatologia di base (per es. peritonite). All'esame obiettivo l'addome è uniformemente e simmetricamente disteso e poco dolorabile. Non si ascoltano, o sono deboli e saltuari, i rumori peristaltici. Dolorabilità e difesa non faranno difetto nelle forme peritonitiche.

L'*esame radiografico* diretto dimostra la simultanea dilatazione del tenue e del colon.

Trattamento

Gli obiettivi del trattamento dell'o. i. sono: 1) la *correzione delle perdite idroelettrolitiche e plasmatiche*; 2) la *detensione della distensione intestinale*; 3) la *rimozione o il bypass dell'ostacolo*. Quest'ultimo è l'obiettivo principale ed è raggiunto quasi sempre con la chirurgia, salvo in casi di o. i. da aderenze spesso controllabili solo con l'aspirazione con tubi lunghi.

Correzione delle perdite idroelettrolitiche e plasmatiche

Una buona terapia parenterale nell'o. i. richiede previamente un chiaro quadro dei deficit separati di acqua-elettroliti, plasma-sangue, della velocità di somministrazione dei liquidi e del tempo richiesto dalla correzione delle perdite.

Nell'*o. i. semplice* con sintomatologia che dura *da 24 h o meno*, senza modificazioni della pressione arteriosa, della PVC e dell'ematocrito, la perdita è calcolata intorno ai 2 l. Una completa correzione del deficit con infusione rapida, da espletarsi entro poche ore, non è necessaria né auspicabile perché comporta un sovraccarico circolatorio. Appena possibile si deve operare il paziente.

In una *o. i. di media durata* (2-3 giorni) con lieve ipotensione, bassa PVC, ematocrito fra 55 e 60, oliguria, il deficit del volume dei liquidi è di ca. 4-5 l. Il trattamento comincia con la correzione del volume plasmatico con *plasma expanders* (Emagel®, Plander®, Macrodex®), correzione che in breve tempo, anche una mezz'ora, porta pressione arteriosa, PVC ed ematocrito ai valori normali e ristabilisce un flusso urinario soddisfacente. Ciò ottenuto, si può iniziare una più lenta e graduale corre-

Digitized by Google

zione del deficit di acqua e di sodio, con infusioni espletate alla velocità di ca. 300 ml/h.

Se la perdita è maggiore di 6 l e/o la capacità del paziente a tollerare la riespansione è limitata per compromissione cardiovascolare, potranno occorrere 12-24 h per correggere le perdite. L'avvenuto passaggio di un « tubo lungo » nel digiunoileo (v. sotto), sempre e soltanto nei casi in cui si può ragionevolmente escludere l'o. i. da strangolamento, potrà far guadagnare tempo utile per il perfezionamento della preparazione all'intervento. Il monitoraggio della PVC è prezioso, non tanto per misurare il volume sanguigno o l'*ECFV* (*Extra Cellular Fluid Volume*), ma per indicare la capacità del miocardio a far fronte all'aumentata massa circolante.

Significative alterazioni dell'osmolarità sierica o dell'equilibrio acido-basico sono rare nell'o. i. semplice perché le perdite di Cl^- sono compensate dalla dislocazione di HCO_3^- e quelle di Na^+ dalla migrazione extracellulare di K^+. Il deficit globale di quest'ultimo catione sarà corretto direttamente con la somministrazione di sali di potassio solo se il flusso urinario è normale e il paziente non è stressato e/o in *wasting disease*.

Molto diverso è il trattamento di un'*o. i. da strangolamento*. Mentre nell'o. i. semplice la correzione dei deficit elettrolitici associata alla detensione con il sondino può essere sufficiente a raggiungere un controllo, indefinito nel tempo, della condizione morbosa (Hartwell e Hoguet, 1912), nella o. i. da strangolamento, a causa della perdita intraluminale ed extramurale di plasma e sangue, si ha uno shock ipovolemico precoce sovrapposto alle perdite idroelettrolitiche da o. i. semplice. Poiché il caso è urgente e il paziente deve essere operato al più presto, si deve rapidamente riespandere il volume sanguigno con emotrasfusione, *plasma expanders*, con la guida del monitoraggio della pressione arteriosa, polso, diuresi oraria, PVC ed ematocrito.

Nell'o. i. da strangolamento, nella quale — come si è già accennato — esiste la prova sperimentale dell'utilità degli antibiotici, questi vanno somministrati; invece, una antibioticoterapia sistematica nell'o. i. semplice è oggetto di controversia.

Decompressione gastrointestinale preoperatoria

In tutti i pazienti con o. i. è obbligatorio l'uso immediato di un sondino nasogastrico tipo Levin che, anche se non può assicurare una vera decompressione intestinale, ha due vantaggi: 1) impedisce l'ulteriore inghiottimento dell'aria; 2) impedisce il vomito ripetuto e riduce il rischio dell'aspirazione nelle vie respiratorie. Invece l'impiego incondizionato dei tubi lunghi è controverso.

Nel 1934, Miller e Abbott, di Filadelfia, introdussero l'uso di un tubo lungo a due vie con punta a palloncino enfiabile e aprirono la strada all'entusiasmo per questo tipo di sondini (fig. 7, *A*), seguirono il tubo di Johnston, analogo al Miller-Abbott; i tubi di Wild (Londra, 1944); di Harris (S. Francisco, 1945) e di Cantor (Detroit, 1947) (fig. 7, *B*) tutti con palloncino contenente mercurio come fattore di gravità, secondo quanto suggerito da Sivertsen (1941). Un tubo molto sofisticato, munito di palloncino di mercurio con punta controllabile, per la rapida intubazione del piloro e del duodeno, era quello di Grafton Smith (1950) usato nella Clinica Chirurgica dell'Università del Minnesota (diretta, all'epoca, da Wangensteen).

Dopo i primi entusiastici consensi si cominciarono a elencare gli svantaggi e gli inconvenienti del tubo lungo, che si possono indicare come segue.

1) Impossibilità di varcare il piloro: si verifica dal 50% al 10% dei casi in mani esercitate (Cantor).

2) Impossibilità di oltrepassare l'ansa duodenale o di progredire nel tenue.

3) Ulcerazioni nasali e faringee, otite media, sinusite.

4) Sloggiamento per peristalsi retrograda.

5) Annodamento.

6) Invaginazione retrograda del digiunoileo.

7) Rottura del palloncino contenente mercurio: Crikelair e Hiratzka (1953) la considerano una complicazione innocua, ma altri AA. hanno attribuito al fatto conseguenze piuttosto serie, come ulcerazioni, granulomi, aderenze.

8) Perforazione intestinale.

9) Difficoltà della rimozione.

10) Insufficiente decompressione dello stomaco a monte del tubo lungo quando questo è in posizione nel digiunoileo, per cui è necessario aggiungere un sondino nasogastrico corto.

A questi inconvenienti si deve aggiungere quello principale, e cioè il *ritardo dell'operazione chirurgica*, che, nel caso di o. i. da strangolamento, è catastrofico (Becker, 1952; Ellison, 1960).

Da un grande favore si passò così alla denuncia dei tubi lunghi (Davis, 1956; Farrell e Reams, 1957; Wandron e Hampton, 1961; Willox e McKenzie, 1960; Anglem, 1963).

Ciononostante rimangono valide le seguenti indicazioni relative al tentativo di decompressione con tubo lungo (Cantor; Miller *et al.*).

1) Nei casi di o. i. funzionale o ileo dinamico.

2) Nei casi di ileo postoperatorio precoce associato a lesioni infiammatorie: forme cosiddette miste, *ileus-obstruction* (Moore), od occlusioni per agglutinazione (Mialaret).

3) Nei casi di o. i. recidivante in cui il chirurgo sia riluttante alla viscerolisi ripetuta.

In complesso i migliori successi della decompressione con tubo lungo si hanno in pazienti con o. i. postoperatoria incompleta (subocclusione), nella quale l'ileo dinamico ha un grande ruolo, ma in cui residua una peristalsi parzialmente valida.

Il tubo intestinale lungo, la cui progressione deve essere controllata in radioscopie ripetute con amplificatore di brillanza, ha il vantaggio subordinato di permettere lo studio radiografico del tenue occluso ai vari livelli raggiunti, mediante l'istillazione di piccole quantità di mezzo di contrasto idrosolubile (Gastrografin®).

Da alcuni chirurghi è raccomandato di introdurre preoperatoriamente fino allo stomaco il tubo lungo, che poi, per manipolazione combinata, viene fatto progredire nell'intestino durante l'intervento operatorio (v. sotto).

Nell'o. i. cronica è frequente un'alterazione specifica del ricambio elettrolitico e un deficit proteico variabile con vari gradi di anemia, che diviene manifesta dopo reidratazione. In questo tipo di pazienti, nei quali l'o. i. cronica può essere sostenuta da processi neoplastici che non siano in stadio disperato, nell'o. i. funzionale postoperatoria prolungata, o da processo infettivo o tossico acuto (Dudrick *et al.*, 1970; Davis e Hamilton, 1974), può essere indicata la *nutrizione parenterale totale*, per la quale si rimanda alla voce NUTRIZIONE PARENTERALE.

Trattamento chirurgico dell'occlusione intestinale meccanica

È pacifico che il trattamento chirurgico è indicato nella grande maggioranza dei casi di o. i. perché esso solo è in grado di rimuovere o circuitare l'ostacolo. Ma il momento più opportuno per l'operazione varia da caso a caso ed è un problema di capitale importanza.

Se, in linea generale, è meglio operare una volta raggiunto il compenso ottimale delle perdite idroelettrolitiche e plasmatiche, la massima detensione e la remissione dello shock, il momento dell'intervento è determinato dal tipo di o. i. (acuta o cronica, semplice, ad ansa chiusa o da strangolamento) e dal tempo richiesto per raggiungere una soddisfacente omeostasi.

Digitized by Google

Nell'o. i. meccanica si possono schematizzare le tre diverse situazioni seguenti.

1) Si tratta di un'evidente (ernia esterna strozzata) o molto sospetta o. i. da strangolamento: l'intervento è indifferibile e, dopo rianimazione e breve preparazione, il paziente deve essere operato entro 1-2 h.

2) Si tratta di un'o. i. semplice, ma di relativamente breve durata (1-2 giorni) con modeste alterazioni dell'equilibrio idrosalino: non c'è nessun vantaggio a procrastinare l'intervento.

3) Si tratta di un'o. i. semplice completa, presente da 2-4 giorni con notevoli alterazioni dei parametri fondamentali (volume plasmatico, diuresi, ematocrito) e dell'equilibrio idroelettrolitico e notevole distensione del ventre: si deve preparare il paziente coi presidi suddetti di correzione dei deficit e di detensione addominale, eventualmente passando un tubo lungo. Se quest'ultimo raggiunge il digiuno si è autorizzati a un ulteriore prolungamento della terapia medica allo scopo di raggiungere l'omeostasi perfetta, ma, in generale, anche in questi casi un tempo di ca. 6-8 h basta a preparare l'operando.

Si vede quindi come, in tutti i casi di o. i. meccanica, l'intervento operatorio debba essere, o di emergenza (o. i. da strangolamento), o di urgenza differita (nelle altre evenienze). Non è consigliabile aspettare la risoluzione della occlusione coi mezzi incruenti (principalmente tubo intestinale lungo) se non nei casi di subocclusione e/o nelle forme miste, anche perché è sempre incombente il rischio di non aver riconosciuto la o. i. da strangolamento, tale dall'inizio oppure sopraggiunta all'o. i. meccanica semplice.

L'intervento viene eseguito con laparotomia ampia, preferibilmente mediana sottombelicale, estensibile in alto quanto è necessario. Se esiste una cicatrice operatoria mediana, come nelle occlusioni postoperatorie tardive, è preferibile ripercorrere la stessa via ed evitare le laparotomie verticali parallele, che, per il danno nervoso alla parete, la espongono a laparoceli postoperatori difficilmente riparabili.

Entrati nella cavità peritoneale, questa può contenere liquido di diverso aspetto (citrino, limpido, torbido, ematico, etc.), che fa prevedere la natura dell'occlusione, ed è ingombra da anse distese. Il modo migliore per localizzare l'ostruzione è quello di reperire l'intestino vuoto, collassato, pallido e di risalire in senso craniale fino all'ostacolo: talora, per raggiungerlo, è necessario attrarre fuori dell'addome l'intera matassa intestinale dilatata. Ciò deve essere fatto con estrema cautela per evitare eccessive trazioni sul mesentere ed una prolungata esposizione all'aria della massa eviscerata; anse intestinali precedentemente vitali possono infatti sottostare a danno vascolare irreversibile se per lungo tempo tenute fuori dell'addome coi mesi stirati o distorti.

Si deve adesso rimuovere l'ostacolo meccanico ostruente, o circuitarlo: ciò si otterrà in maniera diversa a seconda delle diverse cause di occlusione (v. INTESTINO TENUE E CRASSO; ADDOME). Nei frequenti casi di o. i. da aderenze, che coinvolgono fra di loro parecchie anse, si deve evitare il *bypass* per entero-enterostomia, anche se più spedito, e preferire un'accurata viscerolisi con conservazione della continuità intestinale.

Spesso il chirurgo si trova a dover decidere sulla vitalità di un segmento intestinale: il rapido miglioramento della congestione venosa dell'ansa in sofferenza con ripresa del colorito roseo anche se con picchiettature emorragiche, dei movimenti peristaltici, del tono della parete, delle pulsazioni delle piccole arterie del bordo mesenterico sono segni rassicuranti. Al contrario: flaccidità del segmento interessato, con assenza di movimenti muscolari, colorito bluastro, chiazze ischemiche sul bordo mesenterico, ingorgo venoso ed edema del meso con vasi non pulsanti sono segni che impongono la resezione. Questo problema decisionale è soprattutto frequente nell'o. i. da strangolamento di ernie esterne (v. ERNIE).

La difficoltà della riposizione delle anse dilatate in addome al termine dell'intervento ha consigliato ai chirurghi vari metodi di *decompressione intestinale intraoperatoria.* Questo procedimento si è dimostrato, non soltanto utile per lo scopo immediato, di tipo propriamente tattico, di facilitare la chiusura della laparotomia, ma anche benefico nel ripristinare in tempo breve la normale motilità intestinale. Lo svuotamento delle anse è stato ottenuto con la manipolazione o spremitura (*milking*) retrograda, con l'aspirazione diretta mediante cannule (Moynihan, Holden, 1926), trequarti, tubi corti (Barnes; Williams *et al.*, 1950; Pool; Wangensteen, 1939) e infine tubi rigidi lunghi fenestrati e posti in aspirazione meccanica: ne sono stati adoperati vari modelli che si differenziano per il numero dei fori, per la lunghezza operativa, per la differente foggia delle estremità, per l'esistenza di meccanismi di regolazione dell'aspirazione (tubi di Shar, 1959; Savage, 1960; Aiello *et al.*, 1961; de Sanctis e Tagliaferri, 1965) (fig. 8). La lunghezza di questi tubi (30-40 cm) permette di infilare su di essi, come una tenda con anelli sulla sua bacchetta, tutto l'intestino tenue, procedendo nei due sensi, anterogrado e retrogrado, da una piccola enterotomia praticata a metà dell'ileo mentre si esercita una cauta aspirazione meccanica intermittente. Espletato lo svuotamento e suturata con qualche punto la breccia enterotomica, le anse riacquistano rapidamente un colorito normale per il miglioramento della perfusione, le arterie rette del meso riprendono a pulsare e si osservano vivaci movimenti peristaltici. Per il ridotto volume la matassa intestinale viene facilmente reintegrata in cavità (fig. 9).

Le obiezioni rivolte al metodo sono state le seguenti.

1) Effetto shockante della manovra.

2) Traumatismo della mucosa dell'intestino disteso.

3) Pericolo di contaminazione peritoneale.

4) Perdita di tempo eccessiva.

Chi scrive afferma che, se si acquista pratica, queste obiezioni sono superate e la decompressione intestinale con questo tipo di tubi è superiore al passaggio di un tubo lungo (tipo Miller-Abbott) per manovre intraoperatorie, metodo indaginoso, specialmente se il tubo non ha già oltrepassato il piloro, e tutt'altro che infallibile.

Il vantaggio principale della decompressione intestinale intraoperatoria non è tanto una più agevole riposizione

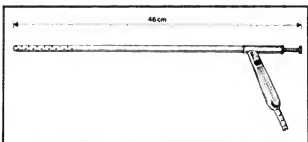



Fig. 8. Cannula di decompressione intestinale intraoperatoria: modello de Sanctis-Tagliaferri (1967). Lunghezza cm 46 (lunghezza utile cm 40), diametro mm 12; parte terminale con fori di mm 2 di diametro; montata su manico Collin e munita di otturatore a molla.

Fig. 9. Decompressione intestinale intraoperatoria: le anse del tenue, in stasi (*a sinistra*) dopo enterotomia minima, sono infilate e fatte scorrere sulla cannula aspirante (*a destra*).

delle anse nell'addome quanto la sua influenza benefica sul successivo decorso della malattia, con rapida ripresa dell'attività peristaltica e più precoce apertura dell'alvo. Certamente, dopo l'intervento, il ventre si distende di nuovo, ma moderatamente; non sembra attendibile l'obiezione di alcuni (Redfern *et al.*, 1961) che, dopo l'aspirazione intraoperatoria, la perdita dei liquidi sarebbe maggiore di prima.

La riprova sperimentale dell'utilità della decompressione è offerta da Grace e Shields (1970) e dallo stesso Grace (1971). Questi AA., operando sui cani, hanno visto che, se anche nell'immediato periodo postoperatorio (da 0 a 48 h) le richieste di acqua ed elettroliti sono aumentate per persistente estrusione idrosalina, dopo 48 h il trasporto di acqua, Na^+ e K^+ ritorna alla norma prima negli animali decompressi che nei controlli.

Trattamento dell'occlusione intestinale recidivante (postoperatoria)

Questa è una forma molto comune di occlusione: pertanto i problemi, sia profilattici che curativi, da essa posti e non ancora risolti, sono innumerevoli.

1. *Profilassi.* – Numerosi metodi sono stati proposti per prevenire la formazione di aderenze secondarie a interventi chirurgici (Shikata e Yamaoko, 1977): già il fatto che siano tanti mostra la loro dubbia efficacia. Alcuni di questi si propongono di ridurre la quantità di essudato liberato dalla reazione infiammatoria al trauma: antistaminici e corticoidi quali prometazina, desametasone (Shikata *et al.*, 1977) e metilprednisolone (Gazzaniga, 1977); o di inibire la coagulazione degli essudati: eparina (Lehman e Boys, 1940). Altri avrebbero lo scopo di limitare il contatto prolungato tra intestino e organi o strutture vicine: liquidi lubrificanti, farmaci iperperistaltizzanti, pneumoperitoneo, membrane inerti, silicone. Altri metodi, infine, si propongono di promuovere la fibrinolisi: streptochinasi, streptodornasi, urochinasi, o di inibire l'attività fibroblastica (corticoidi, aprotinina).

In realtà tutte queste pratiche sono di non provata efficacia, o addirittura dannose. Secondo ricerche recenti (Ellis, 1971), le aderenze postoperatorie sono da considerare, se non eccessive, un tentativo benefico di rivascolarizzazione di tessuti ischemici, di microfocolai necrotici contenenti corpi estranei, dato che ben presto sono percorse da vasi nutritizi sottili (Ellis, 1962). Le soluzioni di continuo peritoneali non guariscono come una ferita cutanea con perdita di sostanza, per epitelizzazione che procede dai margini e scorre sul fondo connettivo, ma si riparano rapidamente per l'alto potere fibrinolitico che posseggono (Buckman *et al.*, 1976) e per metaplasia dei fibroblasti che costituiscono prontamente un neomesotelio (Raftery, 1973).

Questi nuovi concetti biologici indicano, come misure profilattiche importanti, l'evitare quanto più è possibile la contaminazione del campo operatorio da parte di corpi estranei: frammenti di garza, polvere antibiotica, talco o polvere di licopodio usato per la conservazione dei guanti chirurgici. Anche la polvere di amido proposta in sostituzione del talco non è innocua (Cade *et al.*, 1976). Altro provvedimento è quello di evitare a tutti i costi la «peritoneizzazione» di aree cruente, specie con suture non riassorbibili, preferendo di coprirle con apposizione di lembi di omento vitale. Infatti la trazione eccessiva ischemizza i margini del peritoneo suturato che diventerebbero centro di formazione delle aderenze.

2. *Terapia.* – Nel caso di una o. i. postoperatoria iterativa il chirurgo ha due soluzioni: la prima è quella di intubare l'intero intestino tenue, al termine di un'accurata viscerolisi, con tubo flessibile introdotto attraverso una digiunostomia molto alta (White, 1956; Baker, 1968); la seconda soluzione è quella di ricorrere a un intervento di *enteroplicatio* (Noble o Childs-Phillips).

Il tubo di Baker, di impiego piuttosto diffuso negli U.S.A., è lungo 300 cm, calibro 18 F, costruito in materiale flessibile plastico siliconato ed è munito, in testa, di un palloncino enfiabile del diametro di 2 cm. Il tubo viene messo in sede dopo una scrupolosa ed estesa lisi delle aderenze, in modo che il palloncino gonfiato sia situato nel cieco e bloccato dalla valvola ileocecale. L'altra estremità del tubo fuoriesce al fianco sinistro attraverso una digiunostomia per controapertura. Lo scopo del tubo è quello di fornire un temporaneo *splint* all'intestino che prevenga l'angolazione delle anse nel periodo di formazione delle aderenze postoperatorie, che avviene, come si sa (Heydinger), nei primi 10 giorni. Il tubo di Baker è mantenuto in sede pervio fino all'apertura dell'alvo e poi chiuso per altri 10-15 giorni durante i quali è permessa l'alimentazione normale. Viene tolto in 15ª-20ª giornata.

Per gli interventi di *enteroplicatio* v. INTESTINO TENUE E CRASSO, *chirurgia del tenue* (VII, 2379).

Trattamento dell'occlusione intestinale funzionale (ileo dinamico)

In questa forma di o. i. in cui manca un ostacolo organico al transito intestinale i mezzi terapeutici preferiti sono ovviamente quelli incruenti.

1. *Trattamento medico.* – Poiché la motilità intestinale è influenzata e coordinata dal contingente parasimpatico craniale (vago) e caudale (nervo pelvico), nel senso di una stimolazione alla contrazione peristaltica e di un'inibizione della contrazione sfinterica, i farmaci più anticamente introdotti in terapia sono stati i parasimpaticomimetici. Se ne distinguono i due gruppi seguenti.

a) Farmaci colinergici, che posseggono l'azione muscarinica dell'acetilcolina: metacolina, betanecolo (Urecholine cloruro®), etc. Questo gruppo di farmaci è stato introdotto da Youmans, 1938; Stein *et al.*, 1947.

b) Farmaci anticolinesterasici, ehe bloccano la scissione dell'acetilcolina da parte della colinesterasi: fisostigmina salicilato (Craig, 1904) attualmente sostituito da neostigmina metilsolfato fiale o neostigmina bromuro compresse (Prostigmina®) (Carmichael, 1934); ambenonio cloruro (Mytelase®) (Bilbao *et al.*, 1959); distigmina bromuro (Ubretid®: non in commercio in Italia) (Gerihäuser, 1965).

Attualmente si preferiscono i farmaci del gruppo a), tipo betanecolo, perché dotati di maggiore e più prolungata attività con minori effetti collaterali di tipo muscarinico.

Le più recenti acquisizioni nel eampo della regolazione neurogena della muscolatura liscia dell'intestino, avallando il concetto della o. i. dinamica come iperinibizione simpatica, hanno portato a tentativi di blocco del simpatico, sia adrenergico, postgangliare, sia bloccante dei recettori alfa. Il primo è eseguito con guanetidina solfato (Ismelin®) alle dosi di 20 mg in infusione e. v./40 min; il secondo con fentolamina mesilato (Regitin®) alle stesse dosi (Neely e Catehpole, 1971). Alla risoluzione dell'inibizione simpatica si deve far seguire un'energica stimolazione parasimpatica con metacolina.

Nelle o. i. del colon, per la maggiore relativa rappresentanza di recettori simpatici beta sarebbe più indicato un betabloccante come il propranololo (LeQuesne e Wilson, 1974).

Un programma di trattamento di questo tipo deve essere effettuato sotto costante controllo del polso e della pressione arteriosa e non è privo di rischi specifici, oltre alle controindicazioni generali dei farmaci usati. Ha avuto successo nell'ileo dinamico da tetano; meno, e in casistiche troppo limitate, in altre occasioni morbose di o. i. funzionale (Smiddy, 1976). In complesso, anche nell'ileo dinamico, resta fondamentale il trattamento dello squilibrio idroelettrolitico: trattamento che può essere anche molto prolungato se si assicura l'apporto calorico coi metodi della nutrizione parenterale totale. In questi casi, l'indicazione del sondino gastrointestinale lungo è razionale, ma purtroppo, proprio in questi pazienti è meno probabile che il tubo lungo passi a causa dell'«inadeguata» peristalsi.

2. *Trattamento chirurgico.* – Ancor meno soddisfacente di quello medico è il trattamento chirurgico dell'ileo dinamico. Questo consiste in una semplice enterostomia, eseguita di solito con la tecnica di Witzel, sulla prima ansa del tenue disteso che sia possibile estrarre da una piccola incisione di McBurney (v. anche: INTESTINO TENUE E CRASSO, VII, 2380, fig. 148).

Anche se questo tipo di operazione è facile e rapido esso di solito rappresenta l'estremo rimedio di una condizione occlusiva non dominata con altri mezzi e i suoi risultati sono frequentemente deludenti. Spesso l'enterostomia fallisce il suo scopo di valvola di scarico. Se poi la situazione morbosa si risolve persistono dubbi che ciò sia avvenuto per merito dell'enterostomia.

Esiti e mortalità

La mortalità è maggiore nell'o. i. da strangolamento che nell'o. i. semplice: nel 1940 (McKittriek) era, rispettivamente, del 36% e del 12,3%; nel 1961 (Waldron) era del 29% e dell'11%; nel 1969 (Davis) del 22% e del 3%: cifre, queste, non comparabili perché provenienti da Istituti diversi.

L'età del paziente ha certamente un ruolo nel determinare la mortalità, anche se l'età cronologica non è così importante come quella fisiologica. La mortalità nel paziente ultrasessantenne è più elevata per la concomitanza di malattie croniche degenerative, per la più alta incidenza delle complicazioni e per la prevalenza relativa delle o. i. del colon su quelle del tenue.

La mortalità è infatti più alta nelle occlusioni del grosso che in quelle del piccolo intestino e ciò è comprensibile dati l'elevata incidenza del cancro nell'etiologia delle ostruzioni coliche, le maggiori difficoltà tecniche chirurgiehe e il rischio maggiore di contaminazione batterica che si hanno nel trattamento operatorio dell'o. i. del crasso rispetto a quella del tenue.

Si ha così, secondo Eliason (1947), una mortalità del 16% nell'o. i. del colon contro l'8% di quella del tenue; secondo Waldron (1961), rispettivamente del 37% e del 12%.

Per la mortalità specifica delle diverse condizioni ostruttive (neoplasie intestinali, volvolo, invaginazione, ileo biliare, etc.) si veda alle singole voci.

Se si elencano, infine, i valori percentuali della mortalità globale per o. i. da un medesimo ospedale, desunti da lavori succedutisi nel tempo, si vede ehe questa è sensibilmente diminuita: al Massachusetts General Hospital dal 42%, nel periodo 1908-1917, al 20% nel periodo 1924-1939; alla Mayo Clinie dal 27% del 1929 al 4% del 1950.

Questo innegabile miglioramento dei risultati della terapia della o. i. è da ascrivere a fattori diversi: riconoscimento dell'importanza della correzione delle perdite idroelettrolitiche e plasmatiche, uso sempre più diffuso della decompressione intestinale coi sondini, operazioni più precoci, miglioramenti dell'anestesia che permette oggigiorno interventi più sicuri. L'influenza degli antibiotici sulla mortalità è oggetto di controversia. Mentre la capacità di questi farmaci a ridurre la mortalità diminuendo l'incidenza e la gravità dell'infezione nell'o. i. semplice è difficile da valutare, la loro validità nella terapia dell'o. i. da strangolamento è incontestata sia sul piano sperimentale ehe su quello clinico.

V. anche: ADDOME, *sindromi addominali acute da occlusione intestinale* (I, 552).

Bibliografia

Allardyce D. B., Johnstone F. R. C., *Bowel Obstruction*, in Bogoch A., *Gastroenterology*, 1973, McGraw-Hill, New York.
Baker J. W., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1959, **519**, 1090.
Baker J. W. *et al.*, *Am. J. Surg.*, 1968, **116**, 316.
Cantor M. O., *Am. J. Surg.*, 1947, **73**, 437.
Cantor M. O., in Mulholland J. H. *et al.*, *Current Surgical Management*, II, 1960, Saunders, Philadelphia.
Cohn I., *Strangulation Obstruction*, 1961, Thomas, Springfield.
Cohn I., *Intestinal Obstruction*, in *Bockus' Gastroenterology*, II, 1976, 3 ed., Saunders, Philadelphia.
Colcock B. P., Braasch J. W., *Surgery of the Small Intestine in the Adult*, 1968, Saunders, Philadelphia.
Davis W. C., Preston F. W., *Intestinal Obstruction*, in *Goldsmith's Practice of Surgery*, vol. 2, *General Surgery*, 1980, Harper & Row, Hagerstown.
De Sanctis C., Tagliaferri G., *Settim. Osp.*, 1965, **7**, 484; **9**, 83.
Dudrick S. J. *et al.*, *Body Fluid Replacement in the Surgical Patient*, 1970, Grune & Stratton, New York.
Kingsnorth A. N., *Br. J. Surg.*, 1976, **63**, 289.
Laufman H., Nora P. F., *Surg. Clin. North Am.*, 1962, **42**, 219.

Digitized by Google

LeQuesne L. P., Wilson J. P., *Intestinal Obstruction*, in Wells C., Kyle J., Dunphy J. E., *Scientific Foundations of Surgery*, 1974, 2 ed., Heineman, London.
McIver M. A., *Acute Intestinal Obstruction*, 1934, Hoeber, New York.
Miller T. A., Abbott W. O., *Am. J. Med. Sci.*, 1934, **187**, 595.
Miller L. D., Mackie J. A., Rhoads J. E., *Surg. Clin. North Am.*, 1962, **42**, 1285.
Neely J., Catchpole B., *Br. J. Surg.*, 1971, **58**, 21.
Pettinari V., Dagradi A., *Le grandi sindromi dismetaboliche di interesse chirurgico*, 1956, Vallardi, Milano.
Phillips S. F., Giller J., *J. Lab. Clin. Med.*, 1973, **21**, 733.
Phillips S. F., *Water and Electrolytes in Gastrointestinal Disease*, in Maxwell M. H., Kleeman C. R., *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 1980, McGraw-Hill, New York.
Shields R., Code C. F., *Am. J. Physiol.*, 1961, **200**, 775.
Silen W., *Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen*, 1979, 15 ed., Oxford Univ. Press, New York.
Smiddy F. G., *The Medical Management of the Surgical Patient*, 1976, Arnold, London.
Tanturi C. A., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1950, **90**, 171.
Wangensteen O. H., Rea C. E., *Surgery*, 1939, **5**, 327.
Wangensteen O. H., *Occlusioni intestinali*, 1961, Vallardi, Milano.

CESARE DE SANCTIS E MARIA LUIGIA PENNIELLO

OCCUPAZIONALE TERAPIA: V. ERGOTERAPIA (VI, 34).

OCRONOSI

(comp. modern. [v. testo] dal gr. *ōchròs* 'giallastro' e *nòsos* 'malattia'). - F. *ochronose*. - I. *ochronosis*. - T. *Ochronose*. - S. *ocronosis*.

Per *ocronosi* (Virchow, 1865) s'intende un quadro anatomopatologico piuttosto raro, consistente in una pigmentazione che, variando di volta in volta dal bruno-ocraceo al bruno-nerastro, interessa soprattutto le cartilagini, i tendini, le sclere e la cute, ma che può essere dimostrata anche nell'intima dei vasi, nell'endocardio, nella dura madre e nei muscoli lisci.

Si può distinguere una o. *endogena* da una o. *esogena*.

La prima, sempre associata ad alcaptonuria (v.) o a melanuria, è data dall'accumulo, in gran parte intracellulare, di una melanina di origine alcaptonica e si accompagna, per la progressiva degenerazione dei tessuti articolari, dove tale accumulo è maggiore, a fenomeni artrosici, che possono arrivare al quadro dell'artrosi deformante alcaptonurica. Esogena è, invece, l'o. riscontrata in alcuni casi di avvelenamento cronico da fenolo, i cui prodotti di ossidazione e di condensazione si depositano nei tessuti; in questa forma, forse per la più breve durata di azione dell'agente causale, non si riscontrano che di rado i danni artrosici. Le manifestazioni cliniche dell'o. degli alcaptonurici coincidono con la sintomatologia artrosica di alcuni di questi pazienti; sono più colpite le grandi articolazioni, insieme alla colonna vertebrale. Le statistiche dimostrano una lieve prevalenza nel sesso maschile; l'età di comparsa varia entro limiti ampi (casi da 23 a 77 anni). La diagnosi è facilitata dalla presenza di un colorito bluastro in corrispondenza delle cartilagini auricolari e nasali, dalla pigmentazione della cute (e non delle mucose) e delle sclere, ed è confermata, anche nel caso dei melanurici, dal riscontro dei pigmenti patologici nelle urine. Più raramente si nota anche un colorito verde-bluastro del cavo ascellare e del cerume, dovuto all'eliminazione dell'alcaptocromo attraverso la secrezione sebacea.

La terapia è attualmente limitata ai sintomatici per l'artrosi e ai provvedimenti dietetici che tendono a limitare i danni dell'alterazione metabolica (v. ALCAPTONURIA). Per i casi di avvelenamento cronico professionale da fenolo o da medicamenti (soluzioni fenolate), la diagnosi viene indirizzata dall'anamnesi; s'impone, comunque, l'allontanamento del tossico.

V. anche: ALCAPTONURIA (I, 1028); MELANOSI (IX, 756).

RED.

OCTOPAMINA

F. *octopamine*. - I. *octopamine*. - T. *Octopamin*. - S. *octopamina*.

L'octopamina o *p*-idrossifeniletanolamina è stata isolata per la prima volta dalla ghiandola salivare posteriore dell'*Octopus vulgaris* da Erspamer e Boretti, nel 1951. L'o., equivalente monoidrossilato della noradrenalina, deriva, come quest'ultima, dal metabolismo della fenilalanina e della tirosina. La sintesi dei normali trasmettitori adrenergici, dopamina e noradrenalina, avviene, infatti, nel S.N.C. a partire dai due aminoacidi aromatici precursori, la fenilalanina e la tirosina, che vengono trasformati in DOPA e successivamente in dopamina e noradrenalina. Esistono tuttavia, anche in condizioni normali, delle vie metaboliche alternative per la fenilalanina e per la tirosina, che conducono, attraverso tappe enzimatiche del tutto simili a quelle della sintesi dei normali trasmettitori adrenergici, alla formazione, rispettivamente, della feniletanolamina e della *p*-idrossifeniletanolamina, cioè dell'o. (V. CATECOLAMINE).

Per le sue caratteristiche biochimiche, l'o. è considerata parte della famiglia di sostanze definite neurotrasmettitori, ma appare in grado di svolgere tale funzione con caratteristiche diverse a seconda dei livelli della scala zoologica.

Infatti, mentre nel S.N.C. degli animali invertebrati l'o. rappresenta, al posto della dopamina e della noradrenalina, il normale neurotrasmettitore adrenergico, nel S.N.C. e nei tessuti dei mammiferi, uomo compreso, si trova in quantità molto scarse e con una distribuzione topografica variabile da specie a specie. Nei mammiferi, inoltre, questa amina, pur essendo localizzata prevalentemente nelle terminazioni nervose appartenenti al sistema adrenergico, è dotata di un'azione fisiologica simile a quella della noradrenalina, ma con un'efficacia che è ca. 1/50 di quella del normale trasmettitore adrenergico. Per tale motivo, nei mammiferi, e nell'uomo in particolare, l'o. viene inclusa in quel gruppo di sostanze definite *falsi*, o *deboli*, *neurotrasmettitori*. Tale termine comprende sostanze simili, ma non identiche, ai normali trasmettitori, le quali, durante la trasmissione di un impulso nervoso, possono sostituirsi, a livello sinaptico, al normale neurotrasmettitore nelle varie fasi di deposito, liberazione, etc., ma che non sono in grado di provocare effetti postsinaptici equivalenti, causando, conseguentemente, notevoli alterazioni della neurotrasmissione.

Se è vero che la somministrazione di o. può indurre una transitoria elevazione della pressione arteriosa sistemica, bisogna altresì tener presente che la contemporanea somministrazione in animali da esperimento di fenilalanina e di inibitori della tirosina-idrossilasi, allo scopo di elevare i livelli tessutali di o., causa sintomi analoghi a quelli presenti nella fenilchetonuria. Per tale motivo si è ritenuto che la sintomatologia neurologica caratteristica di questa malattia (ritardo mentale, alterazioni elettroencefalografiche, etc.) possa essere attribuita a un accumulo cerebrale di o. a scapito della noradrenalina.

Inoltre, nel 1971, Fischer e Baldessarini hanno ipotizzato che un aumento cerebrale dell'o. e di altri falsi neurotrasmettitori (feniletanolamina, tiramina e feniletilamina) fosse responsabile del quadro neurologico della

Digitized by Google

cosiddetta encefalopatia epatica. Secondo tale ipotesi, a un aumentato arrivo nel S.N.C. di aminoacidi aromatici precursori, fenilalanina e tirosina, seguirebbe una ridotta sintesi di DOPA per inibizione da consumo dell'enzima tirosina-idrossilasi. Di conseguenza si avrebbe un accumulo di fenilalanina e tirosina; queste, seguendo le vie metaboliche alternative già accennate, porterebbero a un aumento intracerebrale di o. Questa ipotesi sembra essere stata confermata sia negli animali da esperimento che nell'uomo. Nel sangue di pazienti affetti da encefalopatia epatica sono stati infatti riscontrati elevati livelli di o. e di feniletanolamina. In particolare, tali elevazioni seguono in maniera parallela l'evoluzione dell'encefalopatia epatica suffragando l'ipotesi di una correlazione causale tra entità dei disturbi neurologici e aumentata biosintesi dei falsi neurotrasmettitori (Cangiano *et al.*, 1977).

Bibliografia

Cangiano C., Calcaterra V. *et al.*, *Rendic. Gastroenterol.*, 1977, **9**, 189.
Cangiano C., Rossi Fanelli F. *et al.*, *Eur. J. Clin. Invest.*, 1978, **8**, 183.
Erspamer V., Boretti G., *Arch. Int. Pharmacodyn. Thér.*, 1951, **88**, 296.
Fischer J. E., Baldessarini R. J., *Lancet*, 1971, **2**, 75.
Rossi Fanelli F., Cangiano C. *et al.*, *Clin. Chim. Acta*, 1976, **67**, 255.
Saavedra J. M., *Anal. Biochem.*, 1974, **59**, 628.
Saavedra J. M., Brownstein M. J. *et al.*, *Science*, 1974, **185**, 364.

CARLO CANGIANO

OCULOMOTORI NERVI: v. ENCEFALICI NERVI (V, 1618); OCULOMOZIONE.

OCULOMOZIONE

F. *mouvement du globe oculaire.* - I. *movement of the eye.* - T. *Augenbewegung.* - S. *movimientos del ojo.*

SOMMARIO

ANATOMIA

SOMMARIO

Generalità

La motilità oculare è assicurata da un insieme di dispositivi nervosi centrali e periferici, nonché da 7 muscoli striati che provvedono ai movimenti del globo oculare e della palpebra superiore e dalla muscolatura liscia che provvede al controllo dei raggi di curvatura della lente cristallina e della contrattilità dell'iride. I muscoli striati motori del globo oculare sono denominati muscoli motori estrinseci; la muscolatura liscia costituisce la muscolatura oculare intrinseca.

I muscoli estrinseci del bulbo oculare sono localizzati nell'orbita e originano, generalmente, da un anello tendineo comune denominato anello tendineo dello Zinn. Descriveremo, nell'ordine, i muscoli retti e obliqui dell'occhio, mentre, per la descrizione del muscolo elevatore della palpebra superiore e della muscolatura oculare intrinseca, rimandiamo alle voci PALPEBRA; ACCOMODAZIONE; PUPILLA E PUPILLARI RIFLESSI.

Muscoli estrinseci dell'occhio

Possono essere suddivisi in muscoli retti e obliqui in rapporto alla propria direzione (figg. 1 e 2).

Muscoli retti

Sono 4: retto superiore, retto inferiore, retto mediale e retto laterale. Originano dall'anello tendineo dello Zinn, struttura che contorna il canale ottico e aderisce alla guaina durale del nervo ottico. Il muscolo *retto superiore*, in particolare, origina dalla porzione superiore dell'anello dello Zinn e, portatosi in avanti, si inserisce sulla sclera, 8,0 mm posteriormente al margine sclerocorneale. Il muscolo *retto inferiore* nasce dalla porzione inferiore dell'anello dello Zinn e percorre la parete inferiore della cavità orbitaria. Si inserisce sulla sclera 6,5 mm posteriormente al margine sclerocorneale. Il muscolo *retto mediale* (o *interno*) originato, in parte dalla porzione inferiore, in parte da quella superiore dell'anello dello Zinn, decorre lungo la parete mediale della cavità orbitaria per raggiungere la sclera, 5,8 mm posteriormente al margine sclerocorneale. Anche le fibre del muscolo *retto laterale* (o *esterno*) originano dalle porzioni superiore e inferiore dell'anello dello Zinn e, percorsa la parete laterale della cavità orbitaria, si inseriscono sulla sclera 7,1 mm dietro al margine sclerocorneale.

Muscoli obliqui

Sono 2: obliquo superiore e obliquo inferiore. Il muscolo *obliquo superiore* (o *grande obliquo*) è lungo, sottile e fusiforme. Origina dall'anello dello Zinn, medialmente all'origine del muscolo retto superiore, e decorre lungo l'angolo superomediale dell'orbita. Penetra quindi in un anello fibrocartilagineo fissato all'osso frontale (*troclea*) e, piegandosi indietro e lateralmente, raggiunge la sclera nella porzione laterale del bulbo, dietro l'equatore. Il muscolo in questione rappresenta il maggiore muscolo estrinseco dell'occhio.

Il muscolo *obliquo inferiore* (o *piccolo obliquo*) è sottile e stretto. Origina in corrispondenza del pavimento dell'orbita, nella porzione mediale, proprio al lato della fossetta del sacco lacrimale. Si porta quindi lateralmente indietro e in alto, decorre dapprima tra il muscolo retto inferiore e il pavimento dell'orbita, quindi tra il bulbo oculare e il muscolo retto laterale. Si inserisce sulla sclera nel quadrante inferolaterale posteriore del bulbo, in prossimità dell'inserzione del muscolo obliquo superiore ma posteriormente a quest'ultima.

Schematicamente è possibile affermare che i 4 muscoli retti, originatisi tutti attorno al forame ottico, nel fondo della cavità orbitaria, si portano, divergendo, sulla sclerotica, davanti all'equatore del globo oculare (fig. 2). Prima di terminare in corrispondenza della sclerotica i muscoli oculari perforano la fascia del bulbo, che fornisce ai muscoli stessi una sorta di guaina di forma tubulare. I muscoli oculari si inseriscono sulla sclerotica per mezzo di tendini (per quelli dei muscoli retti v. fig. 3).

Fig. 1. Visione d'insieme del fondo della cavità orbitaria con le inserzioni dei muscoli estrinseci dell'occhio. 1) Foro ottico; 2) muscolo obliquo superiore; 3) troclea o puleggia del muscolo obliquo superiore; 4) muscolo elevatore della palpebra superiore; 5) muscolo retto superiore; 6) anello dello Zinn; 7) muscolo retto laterale esterno; 8) fessura sfenomascellare; 9) muscolo retto inferiore; 10) muscolo obliquo inferiore; 11) canale nasale; 12) muscolo retto mediale interno. (*Per gentile concessione della Optikon Oftalmologia, S.p.A., Roma*).

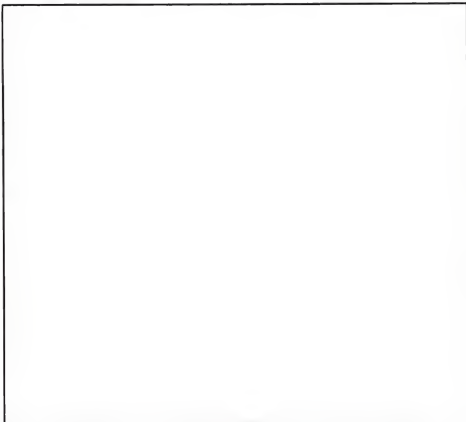



Fig. 2. Muscoli estrinseci dell'occhio visti lateralmente. 1) Seno frontale; 2) fasci del muscolo frontale; 3) nervo sopraorbitale; 4) cellulare adiposo dell'orbita; 5) *septum* orbitale; 6) tendine connettivo del muscolo elevatore della palpebra superiore; 7) tendine del muscolo retto superiore; 8) fornice superiore della congiuntiva; 9) congiuntiva; 10) tendine muscolare del muscolo elevatore della palpebra superiore; 11) palpebra superiore; 12) muscolo orbicolare della palpebra; 13) tarso superiore; 14) cornea; 15) pupilla; 16) tarso inferiore; 17) iride; 18) palpebra inferiore; 19) fornice inferiore della congiuntiva; 20) tendine del muscolo retto inferiore; 21) muscolo obliquo inferiore; 22) seno mascellare; 23) tendine del muscolo retto laterale; 24) tendine del muscolo grande obliquo; 25) volta dell'orbita; 26) muscolo laterale della palpebra superiore; 27) muscolo retto superiore; 28) muscolo retto mediale; 29) muscolo retto laterale; 30) muscolo retto inferiore; 31) fossa pterigopalatina; 32) grande ala dello sfenoide; 33) margine della fessura sfenoidale; 34) processo clinoideo anteriore; 35) nervo ottico. (*Per gentile concessione della Optikon Oftalmologia, S.p.A., Roma*).

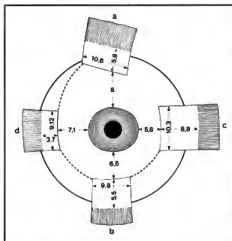



Fig. 3. Schema delle inserzioni sulla sclerotica dei muscoli retti dell'occhio. a) Muscolo retto superiore; b) muscolo retto inferiore; c) muscolo retto mediale; d) muscolo retto laterale. Le cifre rappresentano la distanza delle inserzioni tendinee dal margine sclerocorneale e i diametri rispettivi dei tendini espressi in millimetri. (*Da Testut-Latarjet, modificata e ridisegnata*).

Caratteristiche morfofunzionali dei muscoli estrinseci del bulbo oculare

I muscoli estrinseci del bulbo oculare sono dei muscoli striati che, tuttavia, si diversificano notevolmente dai muscoli striati delle restanti parti del corpo sia perché posseggono un'innervazione molto più ricca, sia per il fatto che le fibre che li costituiscono presentano maggiori variazioni di diametro e di morfologia rispetto alle corrispondenti fibre muscolari degli arti.

Una dettagliata conoscenza delle caratteristiche metaboliche delle fibre dei muscoli oculari è stata resa possibile, in questi ultimi anni, dall'applicazione delle più moderne tecniche istochimiche e immunoistochimiche allo studio della muscolatura oculare (cfr. Ringel e coll., 1978). Conoscere approfonditamente le caratteristiche istochimiche delle fibre dei muscoli oculari riveste oggi importanza, oltre che teorica, eminentemente pratica in quanto la diagnostica istochimica su frammenti bioptici di muscoli oculari può fornire un ausilio spesso insostituibile per la formulazione di una corretta diagnosi di miopatia oculare.

Da questo punto di vista sono state distinte fibre *spesse*, fibre *sottili* e fibre *granulari*. Le fibre spesse hanno un diametro che varia tra i 10 ed i 38 µm e sono provviste, generalmente, di 2-3 nuclei sarcolemmatici. Le fibre sottili hanno un diametro tra i 13 ed i 30 µm e sono costituite da miofibrille molto sottili, organizzate in lamine. Le fibre granulari hanno un diametro tra i 13 ed i 38 µm e sono caratterizzate dalla presenza, nel citoplasma, di miofibrille dalla morfologia irregolare, organizzate quasi a formare una rete.

Le estremità dei muscoli oculari, in prossimità dell'origine, presentano una predominanza delle fibre spesse. La porzione centrale del muscolo, al contrario, possiede un maggiore numero di fibre granulari. Le fibre sottili, in-

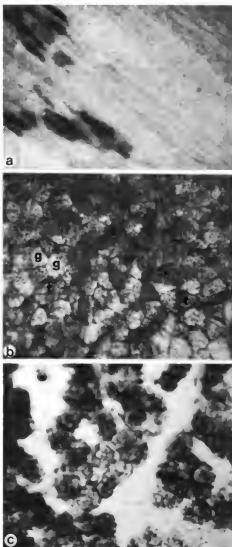



Fig. 4. *a*) Muscolo oculare di ratto trattato per la dimostrazione istochimica dell'acetilcolinesterasi. Mediante l'impiego di tale tecnica è possibile evidenziare le terminazioni nervose che appaiono come un precipitato brunastro rotondeggiante (680 ×). *b*) Muscolo oculare di ratto. Attività succinicodeidrogenasica. Le fibre muscolari presentano, rispettivamente, un elevato contenuto (fibre spesse, s), un moderato contenuto (fibre sottili, t), ed uno scarso contenuto enzimatico (fibre granulari, g) (380 ×). *c*) Muscolo retto laterale di ratto. Succinicodeidrogenasi. La microfotografia mostra una porzione periferica del muscolo, in cui osserviamo una preponderanza di fibre muscolari spesse, ad elevato contenuto enzimatico (680 ×). (*Originale Amenta*).

Digitized by Google

TAB. I. PERCENTUALE DEI VARI TIPI DI FIBRE MUSCOLARI PRESENTI NEI MUSCOLI ESTRINSECI DEL GLOBO OCULARE UMANO (*)

Muscolo	Zona periferica – Tipo di fibre			Zona centrale – Tipo di fibre		
	spesse	sottili	granulari	spesse	sottili	granulari
Retto superiore	93,0	1,5	4,6	31,2	12,5	56,3
Retto laterale	86,3	1,4	12,3	37,5	11,1	51,4
Retto mediale	97,3	1,2	1,5	38,7	11,5	50,3
Retto inferiore	90,9	0,7	9,5	32,7	13,9	55,5
Obliquo superiore	95,3	0,8	3,9	30,9	13,0	78,6
Obliquo inferiore	89,4	1,8	11,0	36,7	13,1	56,5

(*) La tabella è stata ricavata in base ai risultati di Ringel e coll., 1978. I valori stessi presentano, mediamente, una deviazione standard del 9% in ±.

vece, sono poco rappresentate in tutte le porzioni del muscolo.

Relativamente all'innervazione ogni fibra granulare o sottile è provvista di un'unica terminazione nervosa, mentre le fibre spesse sono provviste di terminazioni nervose multiple (fig. 4, *a*).

La percentuale dei vari tipi di fibre muscolari nei 6 muscoli extraoculari umani è riportata nella tab. I.

Oltre che per l'innervazione o per l'organizzazione delle miofibrille, i 3 diversi tipi di fibre muscolari presentano importanti differenze metaboliche. Le fibre spesse e granulari dimostrano un elevato contenuto di ATPasi alcalina; quelle sottili un elevato contenuto di ATPasi acida. Le fibre spesse dimostrano un elevato contenuto di enzimi correlati al metabolismo ossidativo (succinicodeidrogenasi [fig. 4, *b*, *c*] e NADH-diaforasi) e della latticodeidrogenasi (correlato alla via glicolitica); le fibre sottili presentano una moderata reattività per questi tre enzimi, mentre le fibre granulari sono caratterizzate da un elevato contenuto di α-glicerolfosfatodeidrogenasi.

Azione dei muscoli del bulbo oculare

I muscoli retti, avendo il punto fisso sul fondo dell'orbita e l'inserzione sul globo, portano quest'ultimo indietro, mentre gli obliqui, avendo l'inserzione sulla parte anteriore dell'orbita (l'obliquo superiore per via della riflessione sulla troclea), portano il globo oculare in avanti. Dunque, nel gioco reciproco del tono muscolare, i due gruppi sono antagonisti, e cioè i retti (fig. 5) sono retrattori e gli obliqui (fig. 6) sono protrattori; l'occhio sta in equilibrio tra le due forze.

Esamineremo il movimento determinato dai singoli muscoli e la maniera di spostamento della cornea rispetto agli assi orizzontale e verticale. Senza entrare in particolari, si comprenderà questo movimento se si terrà presente: 1) che il globo oculare esegue movimenti di rotazione attorno a un centro di rotazione che è fisso ed è situato 2 mm dietro il punto di mezzo dell'asse anteroposteriore dell'occhio; 2) che il movimento di ogni muscolo è legato alla direzione e alla sede dell'inserzione del muscolo stesso sulla sclera.

L'occhio, inoltre, sotto l'azione di un muscolo o di un gruppo di muscoli, ruota nella fascia del bulbo, che è a forma di coppa, come avviene nelle enartrosi in cui una sfera ossea ruota nella cavità articolare.

Il muscolo retto mediale fa ruotare il globo all'interno, sicché la cornea è portata medialmente (adduzione); inoltre ha un effetto inibitore analogo a quello del retto laterale.

Il muscolo retto laterale fa ruotare soprattutto il globo all'esterno, sicché la cornea è portata lateralmente (abduzione); inoltre ha un lieve effetto inibitore sui movimenti verticali.

Il muscolo retto superiore esegue il movimento di sola elevazione soltanto quando l'occhio è addotto di 25°; ha pura funzione di rotatore interno quando l'occhio è abdotto; in tutte le posizioni intermedie ha una funzione mista di rotatore ed elevatore.

Il muscolo retto inferiore fa ruotare l'occhio in basso quando è abdotto; è un puro rotatore esterno quando l'occhio è addotto e ha una funzione mista nelle posizioni intermedie.

Il muscolo obliquo superiore è un abbassatore quando l'occhio è addotto di 50°; in abduzione è un rotatore esterno in modo che l'estremità superiore del meridiano

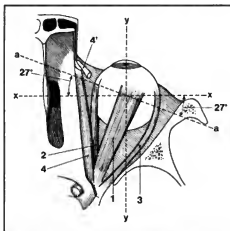



Fig. 5. Rappresentazione schematica degli assi di rotazione dei 4 muscoli retti dell'occhio. Occhio destro visto dall'alto. 1) Muscolo retto superiore; 2) muscolo retto mediale; 3) muscolo retto laterale; 4) muscolo grande obliquo con 4') suo tendine sezionato subito dopo la troclea di riflessione. x-x) Asse trasversale dell'occhio; a-a) asse di rotazione dei muscoli retto superiore e retto inferiore spostato di 27° sull'asse trasversale (x-x); y-y) asse anteroposteriore dell'occhio. (*Da Testut-Latarjet, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

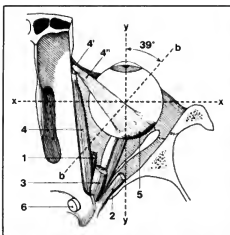



Fig. 6. Schema del meccanismo di azione dei muscoli obliqui dell'occhio (orbita destra vista dall'alto). 1) Muscolo retto superiore sezionato; 2) muscolo retto laterale sezionato; 3) muscolo retto mediale sezionato; 4) muscolo grande obliquo con 4') sua troclea di riflessione e 4'') suo tendine; 5) inserzione sulla sclerotica del tendine del muscolo piccolo obliquo; 6) nervo ottico. x-x) Asse trasversale dell'occhio; y-y) asse anteroposteriore dell'occhio; b-b) asse di rotazione dei muscoli obliqui dell'occhio spostato di 39° sull'asse anteroposteriore (y-y). (*Da Testut-Latarjet, modificata e ridisegnata*).

verticale si inclina in dentro. Esso, inoltre, solleva la metà posteriore del bulbo e quindi la cornea ruota all'esterno. Complessivamente ruota, abbassa e abduce il bulbo.

Il muscolo obliquo inferiore è un puro elevatore in adduzione; in abduzione è un rotatore esterno in modo che l'estremità superiore del meridiano verticale si inclina in fuori; inoltre esso attira in basso la metà posteriore del bulbo e quindi la cornea si innalza; inoltre attira in dentro la metà posteriore del bulbo e quindi abduce il bulbo.

Si ammette quindi che il muscolo retto mediale e il muscolo retto laterale sono antagonisti; che il muscolo retto superiore e il muscolo retto inferiore sono antagonisti per il movimento di elevazione e di abbassamento e per la rotazione, ma entrambi sono adduttori; che i muscoli obliqui superiore e inferiore sono antagonisti per la rotazione, per l'elevazione e l'abbassamento, ma entrambi sono abduttori.

Da queste premesse si possono trarre le seguenti conclusioni:

1) l'adduzione del bulbo è determinata dai muscoli: retto mediale, retto superiore e retto inferiore;

2) l'abduzione del bulbo è determinata dai muscoli: retto laterale, obliquo superiore e obliquo inferiore;

3) l'elevazione del bulbo è determinata dai muscoli: retto superiore e obliquo inferiore;

4) l'abbassamento del bulbo è determinato dai muscoli: retto inferiore e obliquo superiore.

Quando si contraggono i muscoli estrinseci di un occhio, quelli dell'altro occhio compiono un movimento identico; ciò costituisce l'*associazione dei movimenti oculari nella visione binoculare*. In condizioni normali le immagini si sovrappongono e si ha la visione unica binoculare e anche la visione stereoscopica. Quando, invece, si ha un disturbo nella visione binoculare, come avviene nella paralisi dei muscoli estrinseci dell'occhio (*strabismo paralitico*), si manifesta la *diplopia binoculare*, nella quale, come apprezzamento subiettivo, si hanno 2 immagini invece di una sola; tali immagini possono essere inclinate e a differenti altezza e distanza.

Nel gioco muscolare dei muscoli estrinseci dell'occhio entrano anche i cosiddetti *tendini orbitali*, o *tendini di arresto* (fig. 7). Sono un ispessimento della parte orbitale della capsula del bulbo (v. ORBITA). Questa costituisce la parte più spessa di tutta la fascia e si estende dal contorno dell'orbita alla superficie del globo oculare, ove si continua con la porzione bulbare della stessa fascia. È però diversamente spessa nelle sue diverse parti; difatti si ispessisce in 4 strisce a livello di ciascuno dei 4 muscoli retti; tra una striscia e l'altra il sepimento resta sottile. A queste strisce di ispessimento, che si estendono dalla guaina dei muscoli al contorno dell'orbita, si dà il nome di *tendine di arresto*, o *tendine orbitale*, o *ala legamentosa*. Esse devono essere descritte singolarmente (fig. 7).

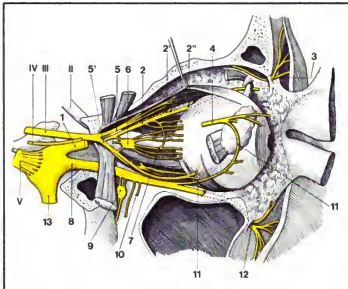
1) Il tendine orbitale del muscolo retto superiore si unisce con quello del muscolo elevatore della palpebra e si fissa al contorno superiore dell'orbita; è per questo che si stabilisce solidarietà funzionale tra i due muscoli, e quindi, quando si contrae il muscolo retto superiore, anche la palpebra si solleva.

2) Il tendine orbitale del muscolo retto inferiore si fissa al contorno inferiore dell'orbita dopo aver avvolto il muscolo obliquo inferiore: poiché manda una sua espansione al tarso della palpebra inferiore, quando il muscolo retto inferiore si contrae e l'occhio ruota, anche la palpebra inferiore si abbassa.

3) Il tendine orbitale dei due muscoli retti laterale e mediale è,

Fig. 7. Schema rappresentante l'azione dei tendini di arresto sui muscoli retto mediale e retto laterale. *A sinistra*: tendini di arresto allo stato di riposo. *A destra*: gli stessi durante la contrazione del muscolo retto laterale. y-y) Asse anteroposteriore dell'occhio. 1) Globo oculare; 2) nervo ottico; 3) muscolo retto mediale; 4) tendine di arresto del muscolo retto mediale; 5) muscolo retto laterale; 6) tendine di arresto del muscolo retto laterale. Durante la contrazione del muscolo retto laterale (5), il suo tendine di arresto (6) è teso, mentre quello del muscolo retto mediale (4) è rilasciato. (*Da Testut-Latarjet, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

Fig. 8. Rapporti nella cavità orbitaria del nervo oculomotore comune e del ganglio ciliare. La cavità orbitaria è stata aperta lateralmente. II) Nervo ottico; III) nervo oculomotore comune; IV) nervo trocleare o patetico; V) nervo trigemino. 1) I branca del trigemino o nervo oftalmico; 2) nervo nasale con 2') nervo nasale interno e 2'') nervo nasale esterno; 3) nervo frontale; 4) nervo lacrimale; 5) ramo superiore del nervo oculomotore comune con 5') suo ramo inferiore; 6) ganglio ciliare con le sue 3 radici; 7) nervi ciliari; 8) II branca del trigemino o nervo mascellare superiore; 9) ganglio sfenopalatino; 10) nervi dentali posteriori; 11) ramo orbitario del nervo mascellare superiore che si anastomizza in 11') con il nervo lacrimale; 12) nervo sottorbitario; 13) III branca del trigemino o nervo mandibolare. (*Da Testut-Latarjet, modificata e ridisegnata*).

al contrario dei precedenti, molto robusto. Quello che proviene dal muscolo retto laterale si fissa al contorno dell'orbita dietro al legamento palpebrale esterno; quello che proviene dal muscolo retto mediale si fissa alla parete mediale dell'orbita, immediatamente dietro al sacco lacrimale.

Nel muscolo obliquo superiore manca il tendine di arresto.

La struttura dei tendini orbitari è fibromuscolare (a fibre lisce).

Questi tendini orbitari, estendendosi dalla guaina dei muscoli estrinseci al contorno della cavità orbitaria, impediscono che il muscolo faccia ruotare completamente l'occhio; da ciò deriva il nome di tendine di arresto. Difatti, se si recide un tendine di arresto, la rotazione dell'occhio è più ampia che nelle condizioni normali.

Innervazione

Tre nervi provvedono all'innervazione dei muscoli oculari: nervo oculomotore comune, nervo trocleare e nervo abducente (fig. 8).

Nervo oculomotore comune

Il nervo oculomotore comune (III paio dei nervi cranici) è il nervo motore puro somatico (innervazione dei muscoli estrinseci del bulbo oculare) e viscerale (innervazione dei muscoli lisci ciliare e sfintere della pupilla). Il nervo oculomotore comune provvede all'innervazione di tutti i muscoli oculari estrinseci con l'eccezione dell'obliquo superiore e del retto laterale.

Il nucleo di origine del nervo oculomotore comune è posto nel mesencefalo (fig. 9) anteriormente all'acquedotto cerebrale ed è costituito da grossi neuroni multipolari (da cui originano le fibre effettrici somatiche) e da piccoli neuroni multipolari (da cui originano le fibre effettrici viscerali). Solo grazie a ricerche condotte nell'ultimo decennio è stata possibile una migliore conoscenza ed una più razionale suddivisione del complesso nucleare dell'oculomotore comune. Il complesso nucleare dell'oculomotore comune può essere suddiviso in nuclei dorsolaterale, intermedio, ventromediale e centrale caudale che presiederebbero, rispettivamente, all'innervazione dei muscoli retto superiore, retto inferiore, obliquo inferiore, retto mediale ed elevatore della palpebra superiore.

Dorsalmente ai nuclei sopra descritti si trovano due nuclei accessori destro e sinistro, rispettivamente detti anche nuclei di Edinger e Westphal, da cui originano le fibre pregangliari parasimpatiche destinate al ganglio ciliare e che provvedono al controllo della muscolatura liscia intraoculare. I nuclei del nervo oculomotore comune (porzione somatica) ricevono afferenze provenienti dalla corteccia cerebrale omo- e controlaterale tramite il fascio genicolato o corticonucleare e dai tubercoli quadrigemini superiori tramite il fascio tettobulbare. Inoltre il complesso nucleare dell'oculomotore comune è connesso con gli altri nuclei dei nervi motori dei muscoli oculari (trocleare e abducente), con i nuclei vestibolari e con il nucleo del nervo accessorio spinale (XI paio dei nervi cranici) mediante un eterogeneo fascio di fibre nervose, il *fascicolo longitudinale mediale*, che si estende dalle porzioni superiori del mesencefalo fino ai primi 5 mielomeri del midollo cervicale.

Il nucleo di Edinger e Westphal riceve fibre provenienti dal nucleo pretettale omo- e controlaterale (fibre nervose che rappresentano la base anatomica del riflesso pupillare, v. PUPILLA E PUPILLARI RIFLESSI) nonché fibre nervose di origine ipotalamica, destinate al controllo dell'attività di tutti i nuclei del parasimpatico cervicale. Le fibre nervose somatiche e vegetative originatesi dal nucleo oculomotore (ca. 24.000) attraversano la calotta (o tegmento) del mesencefalo e il nucleo rosso, contraggono rapporto con la porzione mediale della sostanza nera di Sömmering e fuoriescono dal nevrasse (origine apparente) in corrispondenza del margine mediale del peduncolo cerebrale. Alla propria emergenza dal nevrasse le

Digitized by Google

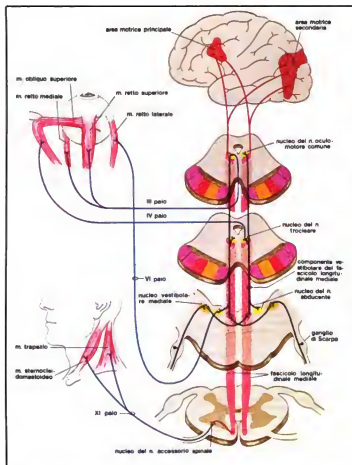



Fig. 9. Via cortico-oculo-cefalogira o via della motilità oculare. Nell'illustrazione sono rappresentati, schematicamente, il decorso intranevrassiale delle fibre nervose che compongono la via, la localizzazione dei nuclei dei nervi (n.) cranici coinvolti nella regolazione automatica dei movimenti oculari ed i muscoli (m.) da essi innervati. Nelle sezioni condotte a livello del mesencefalo (dove sono localizzati i nuclei dell'oculomotore e del trocleare) sono state rappresentate *in viola* le fibre motrici extrapiramidali dei fasci fronto-, parieto-, temporo- ed occipitopontini, *in arancione* quelle del fascio corticonucleare ed *in rosso* quelle del fascio corticospinale. (*Da Cavallotti e Amenta*).

fibre dell'oculomotore comune, che sono riunite in un unico cordoncino, decorrono lateralmente all'arteria comunicante posteriore, quindi perforano la dura madre disposta lateralmente al processo clinoideo posteriore e attraversano la volta del seno cavernoso. A livello del seno cavernoso il nervo oculomotore comune decorre dapprima al di sopra dei nervi trocleare e oftalmico (ramo del nervo trigemino) quindi al di sotto di questi. Sempre nel proprio decorso lungo il seno cavernoso riceve fibre dal plesso carotideo del simpatico. Attraversata la fessura orbitaria superiore e l'anello dello Zinn il nervo oculomotore comune penetra nella cavità orbitaria, dove si risolve nei suoi rami terminali. I rami terminali del nervo oculomotore comune sono un ramo superiore, che provvede all'innervazione dei muscoli retto superiore ed elevatore della palpebra superiore, e un ramo inferiore, che si suddivide, a sua volta, in tre ramoscelli per i muscoli retto mediale, retto inferiore e obliquo inferiore.

Dal nervo, per il muscolo obliquo inferiore, origina un corto e spesso ramo nervoso, costituito da sottili fibre mielinizzate, che raggiunge la porzione inferiore del ganglio ciliare. Le fibre nervose in questione sono originate dal nucleo di Edinger e Westphal e costituiscono la radice parasimpatica (o motrice) del ganglio ciliare.

Il *ganglio ciliare* è un piccolo ganglio della grandezza di una testa di spillo, localizzato nel tessuto adiposo dell'orbita, tra nervo ottico e muscolo retto laterale. Esso è un ganglio parasimpatico a elevato contenuto di acetilcolinesterasi, costituito da voluminosi neuroni multipolari. Le fibre della radice parasimpatica penetrate nel ganglio contraggono sinapsi con i neuroni di esso. Le fibre postgangliari (che per oltre il 90% sono destinate al muscolo ciliare e per il restante 5-10% innervano lo sfintere della pupilla) lasciano il ganglio dando luogo alla formazione di 6-10 esili filamenti (i cosiddetti nervi ciliari brevi) che raggiungono i muscoli lisci suddetti.

Digitized by Google

Recenti studi avrebbero rilevato che nel nervo oculomotore comune decorrono anche fibre afferenti originatesi da propriocettori posti nella compagine dei muscoli extraoculari. Tuttavia il decorso di tali fibre nel nervo e le modalità di terminazione di esse nel nevrasse sono tuttora oggetto di studi.

Nervo trocleare

Il nervo trocleare o patetico rappresenta il IV paio dei nervi cranici. È un nervo motore somatico puro e provvede all'innervazione del muscolo obliquo superiore.

Il nucleo di origine del nervo trocleare è posto nel mesencefalo a livello dei tubercoli quadrigemini inferiori, proprio al di sotto del complesso nucleare dell'oculomotore comune.

Il nucleo trocleare riceve afferenze dalla corteccia cerebrale omo- e controlaterale tramite il fascio corticonucleare o genicolato e dai tubercoli quadrigemini superiori tramite il fascio tettobulbare. È inoltre connesso agli altri nuclei dei nervi motori oculari e ai nuclei dei nervi vestibolare e accessorio tramite il fascicolo longitudinale mediale già descritto.

Le fibre del nervo trocleare sono in numero di ca. 3400 ed emergono dalla superficie dorsale del tronco cerebrale, al di sotto dei tubercoli quadrigemini inferiori, dopo essersi incrociate in corrispondenza del velo midollare.

È bene sottolineare che il nervo trocleare è l'unico nervo cranico a emergere dalla superficie dorsale dell'encefalo e a subire un incrociamento intranevrassiale.

Il nervo si dirige quindi lateralmente, contrae rapporto con il peduncolo cerebrale che circonda, raggiunge il margine superiore del ponte, perfora la dura madre dietro al processo clinoideo posteriore, attraversa lo spessore della parete laterale del seno cavernoso dove contrae rapporto con i nervi oculomotore e oftalmico. Penetrato nella cavità orbitaria attraverso la fessura orbitaria superiore (al di fuori dell'anello dello Zinn) si dirige medialmente e si distribuisce nel muscolo obliquo superiore.

Nervo abducente

Il nervo abducente rappresenta il VI paio dei nervi cranici. È un nervo motore somatico puro che provvede all'innervazione del muscolo retto laterale del bulbo oculare. L'origine del nervo è rappresentata dal nucleo dell'abducente, localizzato nel pavimento del IV ventricolo in corrispondenza dell'*eminentia teres* o *colliculus facialis*. Qui i suoi neuroni sono compresi nel ginocchio che le fibre del nervo facciale descrivono prima di raggiungere la loro emergenza (V. FACCIALE NERVO). Il nucleo del nervo abducente è formato da neuroni multipolari il numero dei quali è valutato intorno ai 20.000. In considerazione del fatto che le fibre nervose che compongono l'abducente sono ca. 6000 è stato supposto che la maggior parte dei neuroni del nucleo dell'abducente abbia funzione associativa.

Il nucleo dell'abducente riceve afferenze provenienti dalla corteccia cerebrale omo- e controlaterale tramite il fascio genicolato o corticonucleare e dai tubercoli quadrigemini superiori tramite il fascio tettobulbare. Il nucleo dell'abducente è connesso anch'esso, tramite il fascicolo longitudinale mediale, ai nuclei degli altri nervi motori oculari e al nucleo dei nervi vestibolare e accessorio.

Il nervo abducente emerge in corrispondenza del margine bulbopontino, medialmente rispetto all'emergenza dei nervi facciale e statoacustico. Attraversa dapprima la cisterna del ponte, posto dorsalmente all'arteria cerebellare inferiore anteriore, perfora la dura madre, contrae rapporto con la piramide dell'osso temporale e raggiunge il lume del seno cavernoso. Qui descrive due curve, una posteriore, a concavità inferiore, e una anteriore a concavità mediale. A livello del seno cavernoso contrae rapporto con la carotide interna, disposta medialmente e con il nervo oftalmico disposto lateralmente. Il nervo abducente penetra nella cavità orbitaria attraverso la porzione più mediale della fessura orbitaria superiore. Passato dentro l'anello dello Zinn si porta in avanti e lateralmente, decorre per ca. 1 cm e termina infine nella faccia mediale del muscolo retto laterale.

Bibliografia

Cavallotti C., Amenta F., *Vie e centri nervosi*, 1982, USES, Firenze.
Crosby E., Humphrey T., Lauer E., *Correlative Anatomy of the Nervous System*, 1962, Macmillan, New York.
Dietert S. E., *Invest. Ophthalmol.*, 1965, 4, 51.
Drachman D. A., Wetzel N., Wasserman M., *Arch. Neurol.*, 1968, **21**, 170.
Fumagalli Z., *Guida allo studio dell'anatomia dell'uomo*, 1975, 2 ed., Vallardi, Milano.
Jennekens F. G. I., Tan K. E. W. P., Hoogenraad T. V., *Ophthalmologica*, 1976, **173**, 326.
Mayr R., *Tissue Cell*, 1971, **3**, 433.
Pearse A. G. E., *Istochimica*, 1, 1978, Piccin, Padova.
Ringel S. P. *et al.*, *Arch. Ophthalmol.*, 1978, **96**, 1067.
Testut L., Latarjet A., *Anatomia umana*, 1971, UTET, Torino.
Warwick R., Williams P. L., *Gray's Anatomy*, 1973, 35 ed., Langman, London.

FRANCESCO AMENTA

FISIOLOGIA

SOMMARIO

Generalità

La motilità oculare comprende gli spostamenti del globo oculare (o. estrinseca), il controllo del diametro pupillare (o. intrinseca), i movimenti palpebrali.

Una bilaterale integrazione delle attività oculomotorie fa sì che i due occhi costituiscano una singola unità funzionale e realizzino insieme una sorta di occhio ciclopico, capace di provvedere alla visione unica e stereoscopica degli oggetti.

I movimenti coniugati degli occhi possono essere paralleli (movimenti orizzontali, verticali, di torsione sull'asse anteroposteriore) o controsenso (movimenti di convergenza-divergenza); essi mostrano di dover soddisfare molteplici esigenze, quali: mantenere stabile l'asse visivo, rintracciare, inseguire, fissare gli oggetti che entrino nel campo di sguardo, fornire una visione unica stereoscopica e permettere una esplorazione attenta dell'ambiente. Questi obiettivi vengono raggiunti mediante un complesso meccanismo coordinativo che, integrando le attivazioni e le inibizioni originate dai labirinti, dalle articolazioni e dai muscoli del collo, dalla retina, specificamente dalla *macula* e dalle terminazioni sensoriali in genere, correla i movimenti oculari fra di loro e con le restanti attività motorie somatiche.

La sperimentazione fisiologica e la patologia clinica dimostrano che numerosi circuiti neuronici con funzioni

Digitized by Google

specifiche convergono sull'apparato oculomotore; questo realizza atti molteplici e diversamente finalizzati utilizzando due fondamentali, elementari modalità di risposta, le attività lente e le attività rapide, cui debbono aggiungersi delle attività oscillatorie che derivano dal combinarsi delle attività precedenti.

Mediante questi fondamentali modelli di risposta vengono pertanto portati a termine movimenti oculari spontanei finalizzati, movimenti spontanei casuali, movimenti di attrazione verso uno stimolo, movimenti di inseguimento di uno stimolo in movimento lento, movimenti di controrotazione ai movimenti del capo, movimenti di convergenza, movimenti originati dall'attività ipnica o dalla chiusura della palpebra al di fuori dell'attività ipnica, movimenti oscillatori aventi finalità diverse, che, nel loro insieme, configurano tutta la gamma delle attività oculomotorie.

Una visione d'insieme di queste varie funzioni e della gerarchia delle loro interdipendenze è data dallo studio della o. in rapporto alla filogenesi. Nei pesci, che sono privi di fovea (cioè che non hanno, nell'ambito della retina, una zona specializzata per la visione distinta), vi è già evidenza di un sistema di stabilizzazione delle immagini proiettate sulla retina, che fornisce costantemente lenti e proporzionati movimenti oculari in direzione opposta agli spostamenti del capo. Si tratta di una primordiale attività oculomotoria lenta di compenso ai movimenti del capo e del corpo che mantiene stabile l'asse di sguardo (stadio dei *movimenti oculari lenti di compensazione*).

Con i mammiferi inferiori compare la fovea e l'o. appare nettamente asservita allo scopo di mantenere su questa la proiezione sia di un oggetto fermo (*attività primordiale di fissazione*) che di un oggetto in movimento lento (stadio dei *movimenti lenti di inseguimento* correntemente denominati con il termine francese *pursuites*).

La *pursuite* ha dei limiti meccanici di velocità; di fronte a oggetti-stimolo che si muovano a velocità maggiori compaiono movimenti rapidi « saltanti » di refissazione dell'oggetto, che riportano, cioè, la proiezione di questo sulla fovea (stadio dei *movimenti rapidi saltanti*, correntemente denominati con il termine francese *saccades*).

Molto presto i movimenti rapidi assumono la funzione di riportare al centro dell'orbita l'asse visivo che sia divenuto eccentrico per un'attività lenta di durata e intensità eccessive; pertanto, movimenti di compensazione che superino determinati limiti di velocità e di ampiezza provocano l'insorgenza di movimenti rapidi in direzione contraria: si ha così una attività oscillatoria bifasica costituita da movimenti lenti di compensazione in una direzione interrotti da *saccades* in direzione contraria (stadio del *nistagmo vestibolare*).

L'esigenza di effettuare una migliore esplorazione dell'ambiente viene soddisfatta dalla capacità di liberarsi dall'asservimento al meccanismo di fissazione-inseguimento di un bersaglio: l'animale, di fronte a una serie di stimoli che gli passino davanti a velocità lenta e uniforme in una direzione, può rinunziare all'inseguimento di uno di essi, per « refissare » lo stimolo successivo con una *saccade* in direzione contraria.

Anche in questo caso gli occhi appaiono sollecitati da un'attività oscillatoria bifasica (stadio del *nistagmo ottocinetico*), costituita da *pursuites* nella direzione degli stimoli interrotte da *saccades* in direzione contraria.

Nei mammiferi superiori si manifesta con maggiore evidenza la capacità di sottrarsi agli automatismi della compensazione (stadio della *integrazione visuo-oculo-cefalica*), dell'inseguimento, del nistagmo ottocinetico e si acquisisce la facoltà di operare una scelta del bersaglio (stadio dei *movimenti volontari*).

L'esigenza di una visione binoculare unica di un oggetto (*funzione fusionale*) viene esaltata dalla comparsa, accanto ai movimenti oculari coniugati in parallelo, di movimenti controsenso, strettamente connessi ai movimenti dell'iride e ai movimenti di accomodazione, devoluti alla messa a fuoco degli oggetti (stadio dell'*accomodo-convergenza* e della reazione d'avvicinamento).

Alla sopra menzionata fissazione primordiale (funzione del sistema di inseguimento relativa a un bersaglio in stato di quiete) si sostituisce la *fissazione attenta*, resa possibile dall'innescarsi di una ricca attività oculomotoria costituita da piccoli ripetuti movimenti oculari (*movimenti oculari in miniatura*) che rendono possibile un'esplorazione prolungata e dettagliata dei singoli oggetti.

Questo stadio raggiunge la sua massima espressione nell'uomo, ove compaiono (o quanto meno divengono particolarmente evidenti), durante la fissazione attenta, piccole peculiari escursioni oculari rapide (le cosiddette *microsaccades*).

Le attività lente elementari

I movimenti lenti esigono stimoli che operino sui recettori specifici in continuo per tutta la loro durata; essi non possono essere pertanto del tutto volontari in quanto necessitano dell'attivazione di recettori vestibolari (movimenti di controrotazione degli occhi ai movimenti del capo) e di recettori maculari (movimenti di inseguimento, movimenti di convergenza). Alcuni movimenti lenti, la cui natura non è ancora ben precisata, si osservano durante il sonno (nella fase ad EEG sincrono) (fig. 19, coll. 1483 e 1484) e in associazione alla chiusura della palpebra (il cosiddetto fenomeno di Bell).

Le attività lente orizzontali sono ottenute grazie all'elaborazione di un messaggio tonico che attiva il motoneurone dell'abducente e l'interneurone che correla monosinapticamente questo nucleo al nucleo del retto interno controlaterale passando attraverso il fascicolo longitudinale posteriore.

Il movimento lento verticale è organizzato analogamente: il messaggio tonico specifico è fornito dalla formazione reticolare mesencefalica, probabilmente in collaborazione con la formazione reticolare pontina (King e coll., 1976), ai nuclei del III di entrambi i lati, resi sinergici attraverso la commessura bianca posteriore (Pasik e coll., 1969).

Le derivazioni a singole cellule (Keller, 1974) effettuate sulla scimmia in stato di veglia hanno dimostrato la presenza nella formazione reticolare pontina di specifiche unità cellulari toniche (*tonic units*) la cui attività è caratterizzata da scariche a lento accrescimento (scariche a rampa) correlate al mantenimento della posizione dell'occhio durante la fissazione e, in alcuni casi, alla velocità dei movimenti orizzontali lenti di compensazione o di inseguimento.

I movimenti di compensazione (cfr. sopra a proposito della filogenesi) hanno lo scopo di mantenere stabile l'asse visivo durante gli spostamenti della testa e consistono, pertanto, in deviazioni lente degli occhi uguali e contrarie agli spostamenti del capo (fig. 10). Si osserva che i movimenti di compensazione possono raggiungere anche velocità elevate sino a 400°/sec (cfr. Raphan e Cohen, 1978).

Le informazioni che provocano questi movimenti derivano, fondamentalmente, dai labirinti, che vengono attivati sia per spostamenti isolati del capo che per spostamenti del capo e del corpo insieme; secondariamente, dai recettori articolari e muscolari del collo, la cui azione è dimostrata dall'evocabilità di movimenti di compenso con la manovra (peraltro del tutto non fisiologica) di ruotare il tronco a capo immobile, per evitare l'attivazione labirintica, e in ambiente buio, per evitare ingerenze dei recettori maculari (Meiry, 1971; Wilson e coll., 1975 a; Wilson e coll., 1975 b). L'apparato otolitico (costituito dal sacculo e dall'otricolo) è attivato dalle accelerazioni lineari, cioè dalle variazioni di velocità di un moto rettilineo sul piano orizzontale (otricolo) o verticale (sacculo). I canali semicircolari sono, all'inverso, attivati dalle accelerazioni angolari, cioè inerenti a un moto rotatorio sugli assi perpendicolari ai loro piani.

Il sistema vestibolare raccoglie informazioni permanenti su questi movimenti e, assicurando una prima integrazione, trasmette il messaggio per un circuito rapido al motoneurone oculare specifico del movimento oculare opposto al movimento del capo e, nel contempo, al cervelletto, che, sistemato in parallelo su questo circuito, determina un corretto adattamento temporale

Digitized by Google

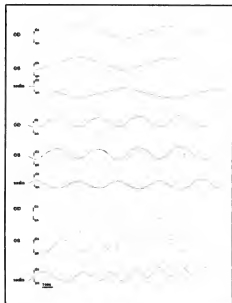



Fig. 10. Elettroculografia: amplificazione arbitraria. Movimenti orizzontali di compensazione (le due tracce superiori) di soggetto normale durante rotazione della sedia (traccia inferiore) di 30° verso destra (dx) e verso sinistra (sn) a velocità in aumento (da 6°/sec a 24°/sec). Si osserva che i movimenti oculari seguono fedelmente l'andamento degli spostamenti della sedia. (*Osservazione Laterza*).

tra i movimenti del capo e quelli degli occhi (cfr. Raphan e Cohen, 1978; Mihout e Louarn, 1980).

Ad uno stadio evolutivo successivo a quello dei movimenti di compensazione è la percezione visiva, che assume il ruolo di sovrintendere ai movimenti oculari: compaiono, così, l'attività di mantenimento della fissazione e l'attività di inseguimento lento (o *pursuite*) che ha lo scopo di mantenere la fovea « incollata » sul bersaglio inibendo anche eventuali movimenti di compensazione in direzione contraria (cfr. Benson e Barnes, 1979).

L'attività di inseguimento è provocata da informazioni che originano dalla fovea, e vengono trasmesse e integrate nella corteccia occipitale, nel collicolo superiore e nel cervelletto che, a loro volta, forniscono alla formazione reticolare pontina (e forse anche a quella mesencefalica per i movimenti verticali, cfr. Raphan e Cohen, 1978) informazioni inerenti alla posizione del bersaglio, alla velocità di spostamento di questo, alla posizione dei globi oculari. La formazione reticolare provvede a integrare questi dati e a fornire, a sua volta, ai motoneuroni oculari un'attività tonica che realizza un movimento oculare avente la direzione, la velocità e la durata dello stimolo (cfr. Raphan e Cohen, 1978; Mihout e Louarn, 1980).

I movimenti di inseguimento sono diretti verso la corteccia occipitale, che li organizza, e non superano la velocità di 30-40°/sec. Bersagli che si spostino a velocità maggiori richiedono l'intervento di un movimento rapido (fig. 11).

Le attività rapide elementari

Una stimolazione retinica extrafoveale o una stimolazione sensitivo-sensoriale d'altro genere (acustica, tattile, etc.) provoca un movimento oculare rapido che ha lo scopo evidente di dirigere la fovea sull'oggetto-stimolo.

Il movimento rapido viene sovente descritto come «balistico» in quanto dopo una latenza di preparazione, corrispondente all'atto di prendere la «mira», l'occhio viene « sparato » sull'obiettivo mediante uno spostamento « saltante » per il quale viene diffusamente usato il termine francese *saccade*. Le latenze sono dell'ordine di 100-250 ms; le velocità angolari massimali (velocità di picco) riportate dai diversi AA. variano, anche in relazione alle metodiche di rilevazione usate, tra valori di 400° e 700°/sec. (Baloh e coll., 1975).

L'occhio può essere mantenuto nella posizione raggiunta solo se persiste un'attività posturale che contrasti con le forze che tendono a riportarlo in una posizione di equilibrio, la cosiddetta posizione di riposo, tra sollecitazioni di ordine diverso, gravitarie, visco-elastiche, etc.

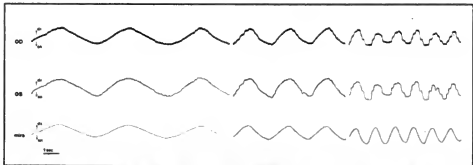



Fig. 11. Elettroculografia: amplificazione arbitraria. Movimenti di inseguimento (tracce superiori) per spostamenti della mira (traccia inferiore) di 30° verso destra e verso sinistra a velocità in aumento (da 12°/sec a 55°/sec). Si osserva che i movimenti oculari inseguono fedelmente la mira sino a velocità di ca. 20°/sec; a velocità superiori divengono frammentati per sostituzione dei movimenti lenti di inseguimento con piccoli movimenti rapidi « saltanti ». (Per ulteriori spiegazioni v. testo). (*Osservazione Laterza*).

Digitized by Google

La *saccade* appare pertanto costituita da due componenti (Robinson, 1964) che entrano in funzione successivamente: la prima, dovuta a un'attivazione di motoneuroni a elevata frequenza di scarica, è la cosiddetta componente *pulse*, che mediante una accelerazione rapida, dirige l'occhio sull'obiettivo; la seconda è la cosiddetta componente *step*, che decelera e mantiene l'occhio nella posizione raggiunta. Concorre, con ruolo determinante, all'attivazione delle fasi *pulse-step* un'inibizione dei motoneuroni antagonisti contemporanea e proporzionale alle scariche *pulse-step* dei motoneuroni agonisti.

Alle alterazioni delle sequenze *pulse-step* vengono attribuite alcune espressioni semeiologiche della patologia clinica e sperimentale (v. *fisiopatologia*).

Utilizzano il modello di scarica del movimento rapido i movimenti spontanei, sia chiaramente finalizzati che casuali, i movimenti di attrazione verso uno stimolo, sia visivo che acustico, che di altro genere, le fasi rapide di alcune attività oscillatorie (nistagmi, etc.), i movimenti del sonno, a EEG asincrono, correntemente indicati con la sigla REM (*Rapid Eye Movements*), le fasi rapide dei movimenti oculari in miniatura.

Le *saccades* possono assumere forme diverse e le terminologie usate per distinguerle sono, ora del tutto descrittive (come, ad es., *saccade* ipo-ipermetrica, etc.), ora relative a interpretazioni fisiologiche e fisiopatologiche (come, ad es., *pulseless saccade* o *saccade* priva della fase *pulse* [v. *fisiopatologia*, col. 1474]). Le descrizioni generalmente si basano sulle traiettorie, che possono essere normali, varianti delle normali indicanti particolari condizioni fisiologiche (ad es. l'affaticamento, v. sotto *tecnica semeiologica, elettroculografia*), decisamente patologiche (Bahill e Stark, 1979; Bahill e Troost, 1979).

Quando la *saccade* non colpisca il bersaglio, viene immediatamente programmata una seconda *saccade* diretta sullo stesso obiettivo (fig. 13, col. 1474).

Si noti, per la terminologia (che rappresenta sovente motivo di confusione), che il termine « movimento di rifissazione », viene usato, sia per denominare queste *saccades* di correzione, sia per indicare ogni *saccade* da attrazione visiva.

I movimenti rapidi sembrano richiedere stimoli che siano attivi per il tempo molto limitato necessario a prepararne la programmazione: sono, cioè, l'espressione funzionale di un sistema che opera su informazioni ottenute a distinti intervalli di tempo: i cosiddetti « dati presi a campione ».

Senza presumere di fare il punto sui numerosi lavori clinici e sperimentali dedicati negli ultimi anni allo studio dell'organizzazione delle *saccades* (cfr. Raphan e Cohen, 1978), lavori da cui si traggono miriadi di dati, talvolta contrastanti tra di loro, e che attendono interpretazioni sicure e conferme, si esporranno in forma semplificativa alcune delle acquisizioni più significative e verosimilmente più accertate.

Tutti i movimenti oculari rapidi per ogni direzione dello sguardo sembrano originare da una singola regione della formazione paramediana reticolare pontina; la via finale comune per i movimenti coniugati orizzontali ipsilaterali, il cui percorso coincide con quello dei movimenti lenti, appare contigua al nucleo del VI paio di nervi cranici; vie « internucleari », attivate dalla formazione reticolare paramediana pontina, si incrociano a livello del nucleo dell'abducente e salgono nel fascicolo longitudinale mediale portando al retto interno, omolaterale al fascicolo stesso, le attivazioni responsabili delle fasi *pulse-step* del movimento rapido; la via finale comune dei movimenti di verticalità decorre nel mesencefalo (cfr. Bender e coll., 1980; Büttner-Ennever, 1981).

Le derivazioni a singole cellule (Keller, 1974) hanno dimostrato che ogni tipo di movimento rapido orizzontale si articola sull'attività di alcune unità cellulari, le cosiddette *burst units*, e sul cessare dell'attività di alcune altre unità cellulari, le cosiddette *pause units*, riscontrate nella formazione reticolare pontina in prossimità del nucleo dell'abducente (2 mm anteriormente e posteriormente ai suoi poli rostrale e caudale). Si distinguono *medium lead burst units*, che iniziano a essere attive 7-12 msec prima di ogni *saccade* con frequenza di scarica proporzionale alla velocità (non all'ampiezza) del movimento oculare, e *long lead burst units*, attive 30-300 msec prima di ogni *saccade*: la scarica di queste ultime interromperebbe la scarica delle *pause units* attive solo tra una *saccade* e l'altra; l'interruzione della scarica delle *pause units* renderebbe possibile l'innescarsi della scarica delle *medium lead burst units*. Ogni *saccade* appare pertanto determinata da una sequenza di eventi correlabile alla successione temporale delle scariche di queste diverse unità cellulari.

Si osserva che nella formazione reticolare mesencefalica sono state riscontrate, con tecniche analoghe, unità toniche per le attività lente e *burst units* per le attività rapide; non sono state però identificate, come nella formazione reticolare pontina, *long lead burst units* e *pause units*: queste sembrano conferire alla formazione reticolare pontina il ruolo di mettere in moto le unità cellulari pontine e mesencefaliche responsabili, rispettivamente, dei movimenti rapidi orizzontali e verticali.

Si rileva, inoltre, che la stimolazione della formazione reticolare pontina permette di ottenere nella scimmia delle *saccades* seguite da un periodo di fissazione, il che fa supporre (Mihout e Louarn, 1980) che la formazione reticolare pontina non sia solo la sede di un'attività promonitrice, ma, verosimilmente, anche di una vera integrazione della strategia oculomotoria.

Le attività oscillatorie elementari (il nistagmo vestibolare ed il nistagmo ottocinetico)

Quando l'accelerazione angolare di uno spostamento del capo venga mantenuta oltre i limiti della possibile compensazione oculare, si verifica, come sopra detto, il nistagmo vestibolare (fig. 12); questo si configura come un meccanismo automatico di centramento dello sguardo per il quale un'attività di compensazione eccessiva che tenda a mantenere lo sguardo in posizione eccentrica viene interrotta da *saccades* in direzione contraria. I recettori vestibolari responsabili dei movimenti di compensazione possono essere anche stimolati con modalità non fisiologiche (stimoli termici, elettrici, etc.).

Lo stimolo adeguato a provocare il nistagmo ottocinetico è costituito da una sfilata di oggetti in una direzione; questi vengono « inseguiti » l'uno dopo l'altro con *pursuites* successive interrotte da altrettante *saccades* in direzione contraria. Gli occhi risultano deviati al di là della linea mediana in direzione delle scosse rapide (Dix e Hood, 1971); non sembra, pertanto, che questo nistagmo sia, come quello vestibolare, espressione di un meccanismo primitivo automatico che utilizza le *saccades* per il centramento dello sguardo, essendo le *saccades* dirette verso la periferia.

Verosimilmente, accanto a un nistagmo ottocinetico automatico « sottocorticale », ve ne è uno « corticale » o « collicolare » che richiede un certo grado di attentività e di partecipazione da parte del soggetto (v. NISTAGMO).

Più argomenti indicano che la *macula* non è necessariamente il punto di partenza di ogni nistagmo ottocinetico: per primo si rileva che all'inversione di direzione degli stimoli consegue un'inversione del nistagmo, la quale ha inizio con una scossa rapida (Dix e Hood, 1971), che, ovviamente, non può scaturire dalla *macula*; in secondo luogo si può riscontrare la presenza del nistagmo ottocinetico in soggetti del tutto privi di visione maculare, ma non ciechi (Bender, 1969); inoltre si è dimostrato di poter provocare un nistagmo sovrapponibile a quello ottocinetico suscitando, mediante ipnosi, l'immagine degli stimoli (Brady, 1973).

Nelle condizioni suesposte le scosse rapide non possono essere che attrattive o intenzionali, mentre le scosse lente non sem-

Digitized by Google

brano attribuibili a un'attività di inseguimento, inconcepibile senza *macula* o senza stimoli concreti e adeguati.

Alcuni dati significativi sulla natura del nistagmo ottocinetico si deducono dalla sperimentazione fisiologica. In animali con debole o assente capacità di visione binoculare, come il coniglio, il piccione, etc., il nistagmo ottocinetico è provocabile, se si stimoli un solo occhio, solo facendo sfilare gli oggetti-stimolo in direzione temporonasale, cioè nel campo di sguardo con minima o nessuna attività fusionale (Braun e Gault, 1969). Nel gatto, dotato, all'inverso, di vivace attività fusionale, la corticectomia occipitale bilaterale lascia integro il nistagmo ottocinetico provocato da stimoli in direzione temporonasale, mentre determina un cospicuo rallentamento patologico di quello provocato da stimoli in direzione nasotemporale, cioè nel campo di sguardo pertinente alla massima attività fusionale (Spear e Braun, 1969; Wood e coll., 1973).

Anche queste esperienze inducono a pensare che un nistagmo ottocinetico sia integrato a livello sottocorticale e uno a livello corticale, correlato alla visione binoculare.

L'integrazione visuo-oculo-cefalica

È possibile inseguire un oggetto con una *pursuite* o raggiungerlo con una *saccade* e, nel contempo, effettuare un movimento del capo atto a provocare un movimento di compensazione nella stessa direzione o in senso contrario.

Se lo sguardo è mantenuto fisso su un oggetto fermo, qualsiasi movimento del capo provoca insieme una attività maculare di inseguimento e un'attività vestibolare di compenso sinergiche, cioè che spingono gli occhi nella stessa direzione (che è quella opposta al movimento del capo). Se, all'inverso, l'oggetto è in movimento lento, l'inseguimento « maculare » attuato dagli occhi può essere eventualmente prolungato dalla contemporanea rotazione del capo. L'attività di compensazione che tenderebbe a spingere gli occhi in direzione contraria viene, in questo caso, inibita dall'attivazione maculare. I limiti di questa capacità inibitoria coincidono con i limiti dinamici delle attività di inseguimento (eventualmente abbassati da condizioni patologiche; v. *fisiopatologia*, col. 1473): quando questi limiti vengono superati, delle *saccades* interrompono il movimento di compensazione, non più inibito dalla *pursuite*, e si ha un nistagmo vestibolare (fig. 12).

La sperimentazione fisiologica e la patologia clinica permettono di collocare nei centri responsabili dei movimenti oculari di inseguimento la sede di questi complessi meccanismi integrativi che sovraintendono alla coordinazione tra movimenti del capo e movimenti lenti degli occhi.

Studi sperimentali sono stati effettuati sulla scimmia (Bizzi e coll., 1972) per identificare la sequenza coordinativa relativa al raggiungimento di un bersaglio mediante movimenti del capo e movimenti rapidi degli occhi; questa sequenza aveva inizio con una *saccade* quando lo stimolo oggetto dell'interesse dell'animale era improvviso e inaspettato, mentre aveva inizio con il movimento del capo quando era prevedibile, in quanto parte di una sperimentata serie di stimoli.

Appare pertanto evidente che la coordinazione tra *saccades* e movimenti del capo si attua con comportamenti diversificati in rapporto a specifiche situazioni ambientali, comportamenti indicanti verosimilmente livelli integrativi diversi, forse uno corticale e uno sottocorticale, attualmente non identificati.

I movimenti volontari

I movimenti volontari consistono in movimenti rapidi che si differenziano dagli altri precedentemente descritti per essere organizzati senza l'evidente partecipazione di uno stimolo sensoriale che li inneschi; essi indicano, pertanto,

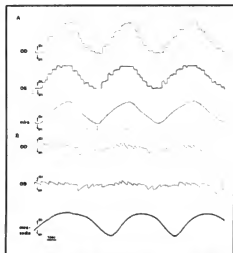



Fig. 12. Elettroculografia: amplificazione arbitraria. Soggetto con marcato deficit dei movimenti di inseguimento che (*A*) anche a velocità angolari molto basse (dell'ordine di 4°/sec) sono completamente sostituiti da movimenti rapidi « saltanti » (traccia superiore) e che (*B*) non riescono ad inibire, pertanto, contemporanei movimenti di compensazione provocati da spostamenti della sedia paralleli a quelli della mira (traccia inferiore); si evidenzia così un nistagmo « vestibolare » (tracce superiori). (*Osservazione Laterza*).

la capacità di sottrarsi agli effetti degli stimoli sensoriali che attivano i movimenti lenti, i movimenti rapidi di attrazione, il nistagmo ottocinetico, etc.

Devono esistere livelli integrativi diversi per i movimenti volontari chiaramente intenzionali, e per quelli apparentemente casuali, in quanto la patologia ha determinato più volte la scomparsa dei primi e la persistenza dei secondi (v. *semeiotica generale; quadri semeiologici e clinici specifici*).

Sono assimilabili a questa categoria i movimenti rapidi del sonno (REM) che si verificano nella fase sognante a EEG desincronizzato e che sembrerebbero orientati secondo un ordine precostituito nei diversi soggetti (Jacobs e coll., 1971).

Tutte le attività rapide sembrano organizzate da un comune sistema funzionale che comprende i centri frontali, il braccio anteriore della capsula interna, i centri pontomesencefalici.

I movimenti controsenso (convergenza-divergenza) e la reazione di avvicinamento

I movimenti di convergenza si configurano come parte di un atto complesso, la reazione di avvicinamento, che comprende la convergenza in senso stretto (cioè l'attivazione dei due retti mediali), l'accomodazione della leote e la costrizione pupillare.

Si tratta di una reazione scatenata dalla mancanza di nitidezza dell'immagine retinica, *convergenza di accomodazione*, o dalla mancanza di corrispondenza delle immagini foveali, *convergenza di fusione*, che comporta uno spostamento degli assi visivi lungo la bisettrice di un angolo con vertice sul bersaglio e lati passanti per le fovee.

Digitized by Google

L'accomodazione appare regolata da un *feedback* negativo che automaticamente determina la curvatura del cristallino mediante contrazioni e decontrazioni del muscolo ciliare rapportate alla migliore messa a fuoco degli oggetti.

È possibile che il messaggio, atto a determinare se il muscolo ciliare debba essere rilasciato o ulteriormente contratto, si realizzi mediante piccoli spostamenti dell'immagine dal centro della fovea verso la periferia e viceversa. Verrebbe utilizzata la circostanza che la fovea giace su un piano posteriore rispetto alla retina: una maggiore nitidezza ottenuta con gli spostamenti dal centro verso la periferia della fovea indicherebbe che il piano focale cade troppo in avanti; una maggior nitidezza, ottenuta con gli spostamenti in senso contrario, indicherebbe, all'inverso, che il piano focale cade troppo all'indietro. Una integrazione adeguata regolerebbe il potere accomodativo della lente, così da mantenere le immagini proiettate in una permanente condizione di corretta focalità tra il centro e i margini delle fovee.

All'integrazione di questi segnali visivi provvedono le aree 18-19 di Brodman, mentre la risposta del muscolo ciliare si realizza attraverso l'area pretettale, le fibre parasimpatiche del nucleo di Edinger-Westphal, il III nervo cranico, il ganglio ciliare, i nervi ciliari (cfr. Glaser, 1980).

La fusione delle immagini visive viene, probabilmente, realizzata mediante segnali che da corrispondenti punti retinici si trasferiscono a corrispondenti strati nucleari del corpo genicolato laterale: quando gli occhi sono correttamente orientati, i segnali da essi provenienti si sovrappongono l'un l'altro in questa formazione e si avrà una visione unica dell'oggetto che li ha determinati.

Il corretto orientamento degli assi ottici si attua attraverso una distribuzione del tono nei diversi muscoli oculomotori (ed eventualmente nei muscoli cervicali) regolamentata da un meccanismo a retroazione in cui la diplopia è il segnale di errore. La risposta consiste nell'innescarsi di movimenti controsenso (movimenti di convergenza-divergenza) che rendono possibile la visione binoculare unica di un oggetto la cui immagine si trovi sulla fovea a opera di un precedente movimento di rifissazione ed eventualmente di un concomitante movimento di inseguimento. Il sistema dei movimenti controsenso, definito correntemente *sistema di vergenza*, manifesta la possibilità unica di generare movimenti monoculari e appare, inoltre, asimmetrico, nel senso che la velocità della convergenza è maggiore di quella della divergenza. Si tratta di movimenti con velocità dell'ordine di 10-20°/sec che hanno molte prerogative delle attività lente.

Accomodazione, convergenza, motilità pupillare si configurano come movimenti associati, così che, automaticamente, a un determinato livello accomodativo corrispondono un determinato livello di convergenza e un determinato diametro pupillare: accomodazione e convergenza sono proporzionate alla distanza dall'oggetto; il diametro pupillare è correlato sia alla distanza dell'oggetto che alla quantità di luce che viene a concentrarsi sulla fovea; entrambe queste condizioni sono in stretto rapporto con la maggiore o minore curvatura della lente. La convergenza non esiste presso i mammiferi inferiori: essa costituisce un'acquisizione filogenetica recente, parallela allo sviluppo della corteccia occipitale. Questa ultima circostanza, unitamente al fatto che la stimolazione dell'area 18 di Brodman attiva la triade convergenza-accomodazione-miosi, induce a pensare che la corteccia occipitale sia la sede dei processi integrativi che organizzano la reazione; il tetto mesencefalico ne conterrebbe solo i neuroni terminali, costituiti da frammenti del nucleo del III paio di nervi cranici (cfr. Glaser, 1980).

La fissazione attenta e l'attività oculomotoria in miniatura

Fissazione è un termine ambiguo (Mihout e Louarn, 1980) che si riferisce, quanto meno, a due condizioni: 1) uno stato molto transitorio intercalato tra due *saccades*, che costituisce la modalità abituale di esplorazione visiva e che corrisponde a un livello di attività degli stessi neuroni responsabili delle *pursuites*, correlato a bersagli in stato di quiete; 2) uno stato di analisi fine di un bersaglio in permanente collaborazione con la vergenza (fissazione attenta).

Durante la fissazione attenta, gli occhi appaiono sollecitati da piccolissime oscillazioni, *miniature eye movements*, costituite da deviazioni rapide (*microsaccades*), deviazioni lente (*microdrifts*), tremore oculare (*nistagmo fisiologico*), che si incrementano in rapporto all'attentività del soggetto.

Le *microsaccades* hanno una frequenza di 3/sec e un'ampiezza dell'ordine di 6' di arco; esse si effettuano in direzioni diverse non evidentemente preordinate; i *microdrifts* si verificano negli intervalli tra le *microsaccades*; il *tremore oculare*, all'inverso, si sovrappone con una frequenza di 50-100 Hz e con oscillazioni, secondo alcuni, di 2' di arco per sec, secondo altri, minori di 1' di arco.

Considerando che la zona della visione distinta, il cosiddetto *foveal bouquet*, ha un diametro di ca. 20' di arco, ne deriva che i movimenti « in miniatura » lasciano l'immagine del bersaglio fissato entro i confini di essa (Steinman e coll., 1973). È oggetto di discussione se le *microsaccades* effettuino l'esplorazione del bersaglio e i *microdrifts* siano «movimenti» di ritorno, o se sia vero l'inverso (Ditchburn, 1980; Kowler e Steinman, 1980). Per quanto riguarda il tremore, se si tiene conto che nella fovea vi sono solo 3 coni per 1' di arco, le sue oscillazioni appaiono troppo piccole per spostare l'immagine su un'apprezzabile popolazione di neuroni. È pertanto poco credibile l'ipotesi corrente che attribuisce al tremore oculare lo scopo di alterare i recettori così da evitare fenomeni di adattamento.

Le *microsaccades* correlate alla fissazione sembrano una prerogativa degli esseri umani: né il coniglio né il gatto le presentano; la scimmia Rhesus esibisce, durante la fissazione, delle piccole *saccades* che tendono a divenire meno ampie dopo un prolungato apprendimento, pur non raggiungendo le dimensioni limitate delle *microsaccades* umane (cfr. Kowler e Steinman, 1980).

Osservazioni elettrofisiologiche e cliniche indicano che il lobo parietale contiene i meccanismi devoluti alla scelta degli eventi degni di interesse su cui focalizzare l'attenzione visiva. Si distinguerebbero pertanto, nell'ambito delle funzioni integrative superiori responsabili della percezione visiva, due sistemi funzionali: il sistema genicolostriato, devoluto all'identificazione degli oggetti, e il sistema collicolo-*pulvinar*-lobo parietale, che effettuerebbe un confronto (la cosiddetta *matching function*) tra gli oggetti identificati dal precedente sistema e « lo stato interno » dell'individuo; confronto atto a conferire a una stimolazione il carattere di un evento meritevole di richiamare in maggiore o in minore misura l'attentività del soggetto (Zihl e Cramon, 1979).

FISIOPATOLOGIA

SOMMARIO

I meccanismi fisiopatogenetici

La fisiopatologia dimostra che, nei movimenti oculari, è insita un'elevata plasticità, intesa come tendenza a restaurare un perduto livello funzionale, cosicché l'organismo può attuare i programmi devoluti all'o. supplendo alle funzioni deficitarie con l'attivazione, nell'ambito delle

Digitized by Google

funzioni residue, di alcuni modelli aspecifici di reazione, e molto spesso con la sostituzione di un sistema funzionale con altro sistema funzionale. Le disfunzioni provocate dalle patologie delle vie e dei centri dell'o. sono pertanto espressione, nella gran parte dei casi, della carenza di determinate funzioni e dei compensi alle carenze suddette. Queste carenze e questi compensi appaiono strettamente correlati ai diversi livelli di lesione che danno luogo a quadri semeiologici specifici. Prima di trattare della fisiopatologia di livello è opportuno illustrare in generale i caratteri e la natura delle manifestazioni oculomotorie che più frequentemente conseguono alla soppressione dei diversi sistemi funzionali.

Un modello di reazione che si riscontra in diverse condizioni patologiche consiste nell'effettuare piccole successive *saccades* in luogo di una *pursuite* o di un'ampia *saccade* (fig. 12). Si ha una *frammentazione* che può interessare solo i movimenti lenti di inseguimento, come accade nel Parkinson e nelle emisferectomie, o coinvolgere anche i movimenti di compensazione, come accade nelle malattie cerebellari.

La carenza o l'assenza di un'attività rapida possono venire inoltre compensate, oltre che dalla frammentazione, dall'attivazione sostitutiva di un movimento lento. Questa modalità di compenso appare particolarmente evidente nella paralisi internucleare anteriore, dove il movimento di adduzione rapida di un occhio è sostituito da un movimento lento che secondo alcuni sarebbe un movimento lento di convergenza (Stroud *et al.*, 1974).

La condizione inversa, cioè la sostituzione di una *pursuite* con una *saccade*, è verosimilmente all'origine del nistagmo provocabile, in diverse condizioni patologiche, facendo inseguire con il capo e gli occhi (fig. 12) un oggetto in movimento: in condizioni normali la *pursuite* inibisce il movimento di compensazione che porterebbe gli occhi in direzione contraria; nelle lesioni emisferiche o cerebellari le *pursuites* omolaterali, cioè dirette verso il lato leso, non sarebbero più in grado di inibire l'attività di compensazione, verrebbero sostituite da delle *saccades* e si avrebbe così il nistagmo (Halmagyi e Gresty, 1979). Nella complessa strategia dei compensi è pertanto difficile leggere una sicura costante gerarchia tra disponibilità di uno specifico movimento lento o di un movimento rapido, attività queste che manifestano la capacità di sostituirsi vicendevolmente.

Si rileva inoltre che la fisiopatologia dell'o. non dà prova di tener molto conto della gerarchia tra i vari sistemi funzionali, quale si desume dalla filogenesi, e non mostra pertanto la usuale maggiore vulnerabilità delle funzioni acquisite più recentemente. Si osserva infatti nella rovina determinata da una encefalite (Lhermitte, 1921), il soccombere di funzioni arcaiche come i movimenti di compensazione e di inseguimento e il sopravvivere, all'inverso, dei movimenti di convergenza, di acquisizione molto più recente (quadro dell'oftalmoplegia internucleare dell'adduzione; v. *quadri semeiologici e clinici specifici*).

Direttamente alla carenza delle attività rapide in una direzione sembrano attribuibili i quadri fisiopatologici del *nistagmo sguardoparetico* o della *deviazione dello sguardo*, concepibili, rispettivamente, come espressione di un'incompleta o del tutto assente inibizione di attività oculomotorie lente automatico-riflesse che si oppongono al movimento volontario deficitario: la fase rapida del nistagmo rappresenterebbe ciò che resta di quest'ultimo.

Alcune alterazioni della morfologia e della dinamica dei movimenti oculari sembrano dovute, non tanto alla carenza di un sistema funzionale responsabile di una specifica attività oculomotoria, quanto alla carenza dei processi integrativi che organizzano in diversi livelli la corretta programmazione del movimento nel suo insieme e che provvedono, soprattutto, a determinare una corretta sequenza tra le varie componenti di esso.

Sembra di poter attribuire a condizioni del genere numerose attività oscillatorie oculari che insorgono in diversi stati patologici e peculiari modificazioni della traiettoria delle *saccades* (Bahill e Stark, 1979). Molti di questi meccanismi fisiopatogenetici sono stati dedotti dallo studio delle prerogative di modelli concettuali dell'o. costruiti su dati funzionali forniti dalla sperimentazione fisiologica.

Il *flutter* oculare e l'opsoclono (v. *quadri semeiologici e clinici specifici*) potrebbero, ad es., essere generati da un'alterazione delle sequenze organizzative delle *saccades* a livello dei neuroni oculomotori terminali e preterminali; essi indicherebbero, infatti, una carenza a livello pontomesencefalico delle cosiddette *pause units* (Zee e Robinson, 1979), che non modulerebbero le unità attivanti, le cosiddette *burst units* (v. *fisiologia*, col. 1467).

A una non corretta organizzazione delle sequenze *pulse-step* (v. *fisiologia*, col. 1467) sembrano attribuibili alcune modificazioni della traiettoria dei movimenti rapidi, agevolmente individuabili mediante le registrazioni oculografiche. La fase *pulse* può essere troppo breve o del tutto assente e il movimento oculare apparire di conseguenza completato o del tutto effettuato dalla fase *step*: nel primo caso, l'occhio si dirige verso il bersaglio con un'escursione iniziale rapida « ipometrica », dovuta alla fase *pulse* insufficiente, e successivamente con una escursione lenta nella stessa direzione, dovuta alla fase *step*; nel secondo caso si avrà uno spostamento lento lineare dell'occhio verso il bersaglio, espressione funzionale di una componente *step* che surroga del tutto la fase *pulse* (fig. 13).

Le *saccades* ipometriche completate da un movimento spontaneo lento, i cosiddetti *glissadic undershoots*, si riscontrano nelle oftalmoplegie da malattie muscolari, da miastenia, da lesioni tronculari, nelle oftalmoplegie internucleari, negli stati di eccessivo affaticamento. Le *saccades* lente, cosiddette *pulseless saccades* (fig. 13), si riscontrano nella miastenia, nelle degenerazioni spinocerebellari, nella paralisi sopranucleare progressiva, nelle oftalmoplegie internucleari dell'adduzione e nella paralisi

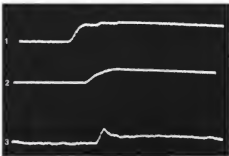



Fig. 13. Alcuni tipi di *saccade*. Elettrooculografia di movimenti a traguardo orizzontali di 30°. Amplificazione arbitraria. Scorrimento 1 sec. 1) *Saccade* effettuata con tre refissazioni successive. 2) *Saccade* lenta (*pulseless saccade*). 3) *Saccade* ipermetrica con deflessione di ritorno lenta (*glissadic overshoot*). (*Osservazione Laterza*).

Digitized by Google

dei nervi oculomotori estrinseci (Bahill e Stark, 1979). Quando la fase *pulse* è, all'inverso, eccessiva, si ha un movimento oculare ipermetrico che può venire corretto da un'escursione rapida immediata in direzione contraria, il cosiddetto *dynamic overshoot,* o da un'escursione lenta, il cosiddetto *glissadic overshoot.* Il *dynamic overshoot* è un fenomeno monoculare fisiologico dovuto, proprio in quanto monoculare, a delle prerogative funzionali intrinseche dei neuroni oculomotori terminali; una di tali prerogative potrebbe essere la tendenza a sprigionare una scarica al cessare della inibizione: il cosiddetto *post inhibitory rebound* (Bahill e coll., 1975). Il *glissadic overshoot* appare attribuibile a un'iniziale eccessività della fase *pulse* e lo si riscontra nell'oftalmoplegia internucleare dell'adduzione o internucleare anteriore (v. *quadri semeiologici e clinici specifici,* col. 1486), nei movimenti di abduzione controlaterali al retto mediale interessato (Bahill e Troost, 1979) e particolarmente nell'affaticamento miastenico (Bahill e Stark, 1975) (figg. 13 e 20).

Il verificarsi di singole *saccades* ipometriche o ipermetriche, corrette dopo una latenza di 100-200 msec da successive *saccades* (fig. 13), è riscontrabile in soggetti normali in condizioni di scarsa attentività o di affaticamento, e indicherebbe un errore di programmazione del movimento rapido. Alcune condizioni patologiche (malattie cerebellari e del tronco encefalico) sono caratterizzate dall'abnorme frequenza di *saccades* di questo tipo (Bahill e Stark, 1979).

Un costante verificarsi di *saccades* ipermetriche, in un senso o nell'altro, con intervalli di 100-200 msec (cioè adeguati alla programmazione di una normale *saccade*) costituisce il quadro della *dismetria oculare* e indicherebbe un'alterazione globale del sistema di programmazione delle *saccades* (Zee e Robinson, 1979).

Al verificarsi di scariche involontarie in soprannumero nei centri sopranucleari di programmazione delle *saccades* sembrano attribuibili le cosiddette « scosse a onde quadre » (*square wave jerks*) che si riscontrano nella patologia cerebellare e del tronco encefalico: si tratta di oscillazioni oculari involontarie che spingono gli occhi fuori dal bersaglio e sono seguite, dopo 100-200 msec, da *saccades* correttive (Dell'Osso e coll., 1975; Dell'Osso e coll., 1977; Zee e Robinson, 1979).

In sintesi: le manifestazioni della patologia delle vie oculomotorie si configurano, o come modelli aspecifici preordinati di reazione (quali la *frammentazione* dei movimenti rapidi o dei movimenti lenti [fig. 12] e la *sostituzione* di un'attività oculomotoria perduta con una residua), o come dirette espressioni della carenza di una specifica attività oculomotoria (*paralisi di sguardo, nistagmo sguardoparetico* [fig. 22], *deviazioni coniugate dello sguardo*), o come alterazioni delle sequenze di scarica delle unità *burst* e delle unità *pause* a livello dei neuroni preterminali (*flutter oculare, opsoclono*) o come alterazioni delle sequenze *pulse-step* (*saccades ipo- ipermetriche*), o come errori della programmazione globale dei movimenti rapidi (*saccades correttive, dismetria oculare, scosse a onde quadre,* etc.).

Fisiopatologia di livello

I dati ottenuti sulle scimmie e su altri animali da esperimento non permettono una definitiva conoscenza delle vie responsabili dell'attività oculomotoria e non sono inoltre direttamente omologabili al sistema nervoso dell'uomo. Da ciò deriva la necessità di arguire dati fisiologici validi per l'uomo dallo studio della patologia umana e dalle correlazioni anatomocliniche.

Tuttavia, la sperimentazione animale e la patologia clinica mostrano che i diversi tipi di movimento oculare possono essere soppressi secondo una sequenza gerarchica (Kestenbaum, 1961) che vede scomparire per primo un gruppo di attività rapide e lente comprendente i movimenti volontari (finalizzati e casuali), i movimenti d'attrazione, le fasi rapide dei nistagmi, verosimilmente i movimenti rapidi del sonno e le *pursuites*; quindi, in successione, vengono perduti i movimenti lenti di compensazione, e per ultimi, sul piano orizzontale, i movimenti di convergenza e sul piano verticale i movimenti associati alla chiusura della palpebra (Bender e coll., 1980). Per quanto riguarda il primo gruppo di attività, compreso nella sequenza sopra descritta, si deve rilevare che la patologia ha dimostrato la possibilità che vengano perdute le *saccades* e restino conservate le *pursuites* e la possibilità inversa che vengano a mancare le *pursuites* e persistano le *saccades.*

Non è ancora stabilito con precisione che posto occupino in questa sequenza i movimenti oculari lenti del sonno. È però probabile che essi possano sopravvivere alla perdita dei movimenti vestibolari. In mancanza di dati anatomici definitivi, questa sequenza indica attendibilmente la relativa disposizione degli specifici circuiti neuronici che utilizzano la via finale comune della o. Anche questi livelli funzionali, le loro correlazioni e i loro rapporti con i vari sistemi afferenziali sono stati arguiti da una mole di studi bioingegneristici effettuati su modelli teorici dell'apparato oculomotorio.

I diversi quadri fisiopatologici di livello relativi alle lesioni lungo le vie dell'o. mostrano la validità della sopra illustrata gerarchia funzionale e permettono di descrivere forme periferiche, a loro volta distinte in «nucleari», «tronculari», «muscolari», e forme dei motoneuroni centrali che vengono distinte come «internucleari» e «sopranucleari».

Le lesioni del livello periferico dell'o. interrompono la via finale comune che convoglia ai singoli muscoli oculari le fibre responsabili di ogni forma di attività oculomotoria; i deficit che conseguono sono, pertanto, di tipo globale e distribuiti ai singoli muscoli: l'equilibrio muscolare, su cui si basa il meccanismo fusionale, ne risulta interrotto e si hanno strabismo e diplopia (v. DIPLOPIA; OFTALMOPLEGIA; STRABISMO).

Bielschowsky (1935) intuì che le fibre rigenerate dal segmento prossimale del III paio di nervi cranici interrotto possono non ritrovare le guaine originarie ed effettuare percorsi anomali che le portano a innervare muscoli diversi. Questa rigenerazione anomala delle fibre del III, successivamente confermata da studi clinici, sperimentali, anatomopatologici ed elettromiografici (cfr. Schatz e coll., 1977), dà luogo a sincinesie patologiche che associano generalmente l'elevazione della palpebra, più raramente l'abbassamento della palpebra o la costrizione della pupilla, a un movimento di adduzione o, meno frequentemente, di abduzione dell'occhio interessato.

Le lesioni del livello centrale dell'o. sono ubicate al di sopra della via finale comune nel tronco, nel mesencefalo e nella corteccia e sopprimono pertanto solo alcune modalità di movimento.

Come sopra detto, molte correlazioni anatomofunzionali sono a tutt'oggi presuntive; di conseguenza, denominazioni quali «internucleare», «sopranucleare» si riferiscono più che a intrinseci significati anatomici, a corrispettivi semeiologici codificati dall'uso corrente. Si ritiene pertanto opportuno illustrare queste varie forme nei paragrafi della semeiotica clinica.

SEMEIOTICA GENERALE

SOMMARIO

Classificazione delle paralisi dell'oculomozione (col. 1477). - **Terminologia** (col. 1477). - **Diagnosi di livello** (col. 1478).

Classificazione delle paralisi dell'oculomozione

Una prima distinzione deve essere fatta tra le paralisi periferiche e quelle centrali dell'o. Per i caratteri delle forme periferiche si rimanda alle voci DIPLOPIA, OFTALMOPLEGIA, STRABISMO e a quanto detto nel capitolo *fisiopatologia*.

Le paralisi centrali comprendono tutte quelle paralisi in cui solo alcune modalità di movimento sono perdute; il che accade generalmente nel rispetto di una sequenza di funzioni precostituita correlata agli ingressi a diverso livello degli specifici circuiti neuronici che convergono sui motoneuroni oculomotori. Tenendo conto di questa sequenza, Kestenbaum (1961) distingue forme di paralisi con sola convergenza conservata (paralisi di sguardo completa), con movimenti vestibolari anche conservati (forma di Roth-Bielschowsky), con movimenti di conduzione, movimenti vestibolari e di convergenza conservati (forma di Oppenheim).

In questa ultima forma l'attività rapida può persistere sotto forma di scosse nistagmiche (quadro del nistagmo sguardoparetico) di movimenti rapidi spontanei casuali (quadri della aprassia dello sguardo e forme correlate).

Come integrazione indispensabile allo schema suddetto si sottolinea, sul piano semeiologico, la necessità di studiare anche il comportamento dell'attività oculomotoria ipnica (Brogi e Laterza, 1976) e nelle forme verticali quello del fenomeno di Bell.

Dell'attività oculomotoria ipnica ha importanza, sul piano semeiologico, non tanto la fase REM, in cui, sino a prova contraria, i movimenti oculari si comportano come i movimenti rapidi della veglia, quanto la fase dei movimenti lenti: in tutte le paralisi centrali dell'o., infatti, il movimento oculare perduto compare tra i movimenti lenti del sonno a indicare che l'ignoto livello integrativo di questa attività oculomotoria deve essere ubicato funzionalmente a valle di quelli che organizzano la convergenza, i movimenti vestibolari e i movimenti di inseguimento. Anche il livello integrativo del fenomeno di Bell non è ben noto. Si osserva che la rotazione dell'occhio verso l'alto, provocata dalla chiusura della palpebra, può manifestarsi anche in paralisi centrali monoculari dell'elevazione (v. *quadri semeiologici e clinici specifici*, col. 1486); la manovra, pertanto, interviene certamente a valle della separazione delle vie per i movimenti verso l'alto di un occhio e dell'altro.

Le paralisi centrali dell'o. si distinguono in forme coniugate o sconiugate, a seconda che un movimento di sguardo sia coinvolto in egual misura o in diversa misura nei due occhi, e cioè che i due occhi risultino essere appaiati, o spaiati, o dissociati.

Terminologia

Le forme coniugate sono note come *paralisi coniugate dello sguardo*, orizzontale o verticale, di destra o sinistra, verso l'alto o verso il basso; all'inverso, è abbastanza confusa la terminologia delle forme sconiugate, particolarmente delle forme orizzontali, denominate *oftalmoplegie internucleari* (Lhermitte) nel presupposto che la lesione sia ubicata nelle vie di connessione tra i nuclei del III e VI paio di nervi cranici. Lutz (1923), sulla base di un'ipotetica topografia anatomica, denominò *anteriori* le forme internucleari descritte da Lhermitte, con interessamento esclusivo o prevalente di un retto mediale, e ipotizzò forme analoghe dell'abducente, che denominò *internucleari posteriori*.

Cogan (1956) espresse molte riserve sull'esistenza di queste ultime e denominò *posteriori* alcune delle forme denominate da Lutz anteriori. A rendere maggiore la confusione terminologica, uno stesso tipo di oftalmoplegia internucleare dell'adduzione è stata definita *destra* da alcuni e *sinistra* da altri, a seconda dall'aver preso come punto di riferimento l'occhio prevalentemente interessato o la direzione del movimento di sguardo interessato. Non ha poi aggiunto certamente chiarezza l'uso diffuso della denominazione di *oftalmoplegia internucleare*, senza ulteriori specificazioni, per indicare la forma dell'adduzione, tanto più che contributi anatomoclinici (Rothstein e Alvord, 1971) ed elettroculografici (Brogi e Laterza, 1977b) hanno dimostrato la validità dell'ipotesi di Lutz (1923) circa l'esistenza anche di forme *posteriori*, o dell'abduzione.

Per evitare equivoci bisogna, a nostro avviso, aggiungere alle denominazioni di *oftalmoplegia internucleare* il movimento interessato e l'occhio interessato: infatti, esprimendosi con i termini di *oftalmoplegia internucleare dell'adduzione* o dell'*abduzione di occhio destro* (*OD*) o *di occhio sinistro* (*OS*) non si corrono rischi di esser fraintesi.

Diagnosi di livello

La distribuzione «coniugata» dei deficit indica un livello centrale che potrà essere meglio delimitato a seconda del comportamento della convergenza dei movimenti di conduzione e delle altre attività oculomotorie.

Le oftalmoplegie sconiugate, delle quali sono ben individuate una forma dell'adduzione, una dell'abduzione, una dell'elevazione, possono simulare, all'inverso, delle paralisi del tutto periferiche. Queste forme hanno in comune, nella direzione del movimento interessato, la perdita dei movimenti volontari, dei movimenti di inseguimento e dei movimenti di compensazione; si distinguono dalle paralisi periferiche per l'eventuale persistenza della convergenza (criterio valido per la forma dell'adduzione), del fenomeno di Bell (valido per la forma dell'elevazione), dei movimenti lenti del sonno (valido per tutte queste forme), o per circostanze collaterali (cfr. sotto i paragrafi specifici).

TECNICA SEMEIOLOGICA

SOMMARIO

Semeiotica ispettiva (col. 1478). - **Semeiotica strumentale** (col. 1482): *Elettroculografia*. - *Elettromiografia dei muscoli oculari.*

Con i soli mezzi ispettivi è possibile ottenere una valutazione abbastanza approfondita delle varie attività oculomotorie; tuttavia alcune funzioni possono essere esplorate solo mediante tecniche strumentali.

Semeiotica ispettiva

L'ispezione ha inizio con lo studio della motilità palpebrale, mirato particolarmente ad accertare la presenza di manifestazioni paralitiche (ptosi) o discinetiche (quali si osservano nella rigenerazione paradossa; v. *fisiopatologia*). I dati ispettivi sono generalmente sufficienti a distinguere una ptosi palpebrale paralitica da una ptosi simpatica e da una ptosi spastica.

La ptosi simpatica è sempre incompleta, generalmente è minima (cosicché è possibile evidenziarla solo mediante confronto con l'occhio sano), associata a miosi simpaticoparalitica (con reazioni pupillari conservate) e a una leggera elevazione della palpebra inferiore per contrazione dell'orbicolare; nella paralisi del III paio di nervi cranici, all'inverso, la ptosi è generalmente completa, vi si associa eventualmente midriasi con rigidità pupillare, non vi è il fenomeno dell'orbicolare sopra descritto.

Fig. 14. Elettroculografia: amplificazione arbitraria; 0,5 cm = 1 sec. Miastenia oculare. Registrazione in continuo dell'elevazione massimale dell'OS mantenuta. Lo sguardo verso l'alto determina in 20 sec una cospicua caduta della palpebra sinistra la quale non influenza l'elettroculogramma. (*Osservazione Laterza*).

La ptosi spastica, frequentemente sintomo isterico, è ben riconoscibile perché il sopracciglio omolaterale è più basso, la palpebra mostra numerose pieghe cutanee, piccole scosse da contrazione dell'orbicolare, e oppone all'elevazione passiva notevole resistenza; nella ptosi paralitica, invece, il sopracciglio omolaterale è eventualmente più alto per il tentativo di supplire alla funzione dell'elevatore della palpebra con quella del muscolo frontale; inoltre la palpebra è flaccida e liscia e si lascia sollevare con facilità.

Un deficit dell'elevatore della palpebra (in specie se miastenico) può essere compensato da uno sforzo innervatorio che comporta un eccessivo sollevamento sincinetico della palpebra controlaterale (retrazione paradossa); nella miastenia, la ptosi può essere provocata od accentuata dallo sguardo prolungatamente mantenuto verso l'alto (fig. 14); può, all'inverso, essere ridotta dallo sguardo mantenuto verso il basso con palpebra socchiusa.

Le reazioni pupillari alla luce e alla convergenza devono essere attentamente rilevate: se l'eventuale lesione interrompe la sezione afferente dell'arco riflesso, stimolando un occhio non si provoca nessuna risposta (né diretta, né consensuale), mentre si hanno normali risposte per stimolazione dell'occhio controlaterale; se la lesione è, invece, sulla sezione afferente, la stimolazione luminosa in un occhio dà luogo solo alla risposta consensuale; nell'altro, solo alla risposta diretta.

La posizione dei globi oculari nell'orbita, l'orientamento degli assi visivi, i limiti dell'escursione possibile di ciascun occhio devono essere soddisfacentemente rilevati. Per ottenere delle misure confrontabili negli esami successivi è opportuno basarsi su punti di riferimento, quali i margini dell'iride, i vasi della congiuntiva bulbare, il canto interno ed esterno e i margini palpebrali; per stabilire quale sia il muscolo responsabile del deficit è necessario ricordare le funzioni dei singoli muscoli (v. DIPLOPIA; OFTALMOPLEGIA). Un eventuale nistagmo fasico deve essere classificato, secondo il piano delle oscillazioni e secondo la direzione delle scosse rapide, in: nistagmo orizzontale (destro o sinistro); nistagmo verticale (verso l'alto o verso il basso); nistagmo rotatorio (orario o antiorario); nistagmo misto, risultante dall'associarsi di più componenti direzionali.

Il nistagmo fasico è tanto più ampio quanto più gli occhi sono rivolti in direzione della fase rapida; da ciò proviene l'usuale metodica di quantificazione in 3 gradi: nistagmo di 1° grado, quando compaia solo ad occhi rivolti in direzione della fase rapida (ad es., nistagmo orizzontale destro, evidente solo nello sguardo verso destra); di 2° grado, quando sia presente anche a sguardo in avanti; di 3° grado, quando compaia anche a occhi rivolti in direzione opposta a quella della scossa rapida.

Di un nistagmo pendolare può risultare utile rilevare l'ampiezza e la direzione delle scosse (fig. 15).

È fondamentale stabilire se un eventuale deficit interessi ogni modalità di movimento o se sia riferibile solo ad alcune attività oculomotorie. L'esame deve peraltro comprendere lo studio: dei movimenti intenzionali; di quelli spontanei occasionali; di quelli d'attrazione; di quelli di inseguimento; del nistagmo ottocinetico; dei movimenti di controrotazione degli occhi alla rotazione del capo; dei movimenti di convergenza e dei movimenti provocati dalla chiusura della palpebra.

Uno studio accurato del nistagmo ottocinetico richiede una registrazione oculografica e l'utilizzazione di stimoli calibrati (quali quelli di un cilindro a strisce, ruotante a velocità regolabile). Quando questi ausili strumentali non siano disponibili, il nistagmo può essere molto semplicemente rilevato ispettivamente osservando gli occhi del paziente mentre conta delle righe tracciate su una sottile striscia di carta che gli si fa scorrere davanti.

I movimenti oculari di compensazione vengono generalmente provocati mediante movimenti passivi del capo (rotazione laterale per i movimenti orizzontali, di fles-

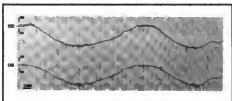



Fig. 15. Elettroculografia: amplificazione arbitraria. Nistagmo pendolare congenito che si presenta nelle estreme direzioni di sguardo e che appare leggermente più evidente nell'occhio abdotto. (*Osservazione Laterza*).

Digitized by Google

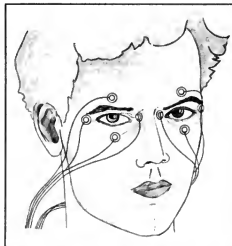



Fig. 16. Schema della posizione degli elettrodi per elettroculografia (EOG) per la registrazione simultanea degli occhi nelle direzioni orizzontale e verticale.

soestensione per i movimenti verticali, di flessione laterale per quelli di torsione).

Queste manovre possono presentare delle difficoltà di esecuzione in rapporto alle condizioni del malato, che, eventualmente, possono controindicare la mobilizzazione del capo. In questo caso i movimenti di compensazione possono essere provocati mettendo il paziente supino su una barella con ruote girevoli e sostituendo i movimenti del capo con quelli del corpo, ottenuti mediante spostamenti della barella.

I movimenti oculari (generalmente di rotazione verso l'alto e verso l'esterno) che si accompagnano alla chiusura dell'occhio (fenomeno di Bell) vengono osservati invitando il paziente a serrare energicamente le palpebre contro la resistenza offerta da due dita dell'osservatore.

Quando il paziente collabori scarsamente, o il fenomeno di Bell sia molto rapido, o non si riesca a evitare che la palpebra copra l'occhio, si possono visualizzare i movimenti del globo appoggiando sul canto esterno una sorgente luminosa a fascio sottile.

Semeiotica strumentale

Le tecniche strumentali comprendono le varie metodiche di registrazione dei movimenti oculari, l'esame della diplopia (v.) e l'elettromiografia dei muscoli oculari (marginalmente la tonografia usata nella miastenia oculare in quanto può dare una indiretta e globale valutazione dell'energia dei muscoli oculari e dell'effetto degli anticolinesterasici).

Elettroculografia

Delle varie metodiche di registrazione dei movimenti oculari trova attualmente applicazione clinica solo l'elettroculografia. (EOG). Questa utilizza le modificazioni del campo elettrico periorbitario determinate dagli spostamenti del globo oculare, il quale si configura come un bipolo con cornea positiva e retina negativa.

Quattro elettrodi posti attorno a ciascun occhio (fig. 16), uno superiore, uno inferiore, uno interno, uno esterno, e connessi con un amplificatore, sono in grado di registrare ogni spostamento di questo asse bipolare corneo-retinico: tutti i movimenti oculari orizzontali e verticali sono agevolmente registrati: restano invece esclusi i movimenti di torsione sull'asse anteroposteriore in quanto non modificano l'orientamento del bipolo e non determinano differenze di potenziale sugli elettrodi di derivazione.

Gli elettrodi di registrazione sono preferibilmente d'argento, a piastra, da applicarsi in superficie col tramite di una pasta conduttrice, mediante un cerotto, o meglio con collodio quando si prevedano registrazioni particolarmente lunghe.

La registrazione dei movimenti rapidi richiede amplificatori con costanti di tempo brevi (0,3-1 sec). Per i movimenti lenti, in specie per l'attività lenta del sonno, è necessario registrare in continuo o usare costanti di tempo sufficientemente lunghe (6-20 msec), per non tagliare i movimenti più lenti.

Nella scelta dell'amplificazione da usare si tenga conto che i segnali ottenuti sono, generalmente, dell'ordine di 0,1-1 mV; occasionalmente si possono riscontrare ampiezze sensibilmente maggiori o minori. Si tenga conto che il potenziale corneo-reti-

Fig. 17. Elettroculografia (EOG) standard dei movimenti a traguardo; soggetto normale. Amplificazione arbitraria. Al di sotto di ogni striscia vi sono le indicazioni della direzione e dell'ampiezza del movimento oculare effettuato. In ogni striscia le due tracce superiori sono pertinenti ai movimenti orizzontali; le due tracce inferiori sono pertinenti a quelli verticali. (*Osservazioni Laterza e Brogi*).

Digitized by Google

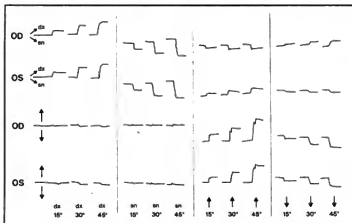
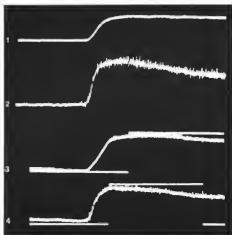



Fig. 18. Fenomeno di Bell in soggetto con paralisi facciale destra. Elettroculografia: amplificazione arbitraria. 1) Occhio destro (OD); 2) occhio sinistro (OS); 3) occhio destro (OD); 4) occhio sinistro (OS). 1) e 2) Derivazione convenzionale: elettrodi sopra e sotto l'orbita. Si osserva in OS una maggiore deflessione della traccia e presenza di attività muscolare, dovute all'orbicolare ed assenti in OD per la paralisi facciale. 3) e 4) Derivazione con elettrodo derivatore sotto l'orbita ed elettrodo indifferente sul mento (cfr. testo). Le due deflessioni sono di uguale ampiezza (come dimostra il sovrapposto segnale di taratura). Persiste l'attività muscolare in OS per attivazione della muscolatura facciale. (*Osservazione Laterza*).

nico ha una sua variabilità in relazione alle condizioni di luminosità; pertanto, quando si vogliano effettuare raffronti tra le ampiezze dei movimenti della veglia e del sonno, è indispensabile effettuare le misurazioni della veglia subito prima dell'addormentamento e dopo aver tenuto il paziente in ambiente oscuro per ca. 1 h, usando per i movimenti a traguardo delle mire luminose molto deboli (cfr. Jacobs *et al.*, 1973).

Per individuare ampiezza e velocità dei movimenti di rifissazione, necessitano apparati di amplificazione con oscilloscopio (quelli in uso per l'elettromiografia sono generalmente ben adattabili). Nelle registrazioni prolungate, miranti a individuare la presenza o meno di un determinato movimento oculare e che richiedono valutazioni più approssimative dell'ampiezza e della velocità del singolo movimento, una soddisfacente veduta d'insieme può essere ottenuta anche con apparati a penne scriventi come quelli in uso per l'EEG. L'attività oculomotoria rapida può essere valutata nei movimenti spontanei, nei movimenti schematici, nei movimenti a traguardo (fig. 17) e nelle fasi rapide dei nistagmi. I movimenti a traguardo possono essere provocati mediante un perimetro dotato di mire luminose disposte a diversi gradi angolari e attivabili in sincronismo con la partenza della traccia sull'oscilloscopio: è così possibile valutare, oltre che l'ampiezza e la durata del movimento oculare effettuato, anche la latenza tra segnale e risposta.

I segnali possono venire elaborati al fine di individuare alcuni aspetti specifici: un aspetto molto significativo sul piano semeiologico è quello della velocità di picco ottenibile effettuando la derivata della curva relativa al movimento in esame: operazione, questa, che può essere espletata anche automaticamente da apparati appositi connessi all'amplificatore.

Le attività oculomotorie lente sono studiate provocando movimenti di inseguimento (ad es. la fase lenta di nistagmo ottocinetico), movimenti di compensazione, movimenti integrati visuo-oculo-cefalici, movimenti di convergenza, il fenomeno di Bell e i movimenti lenti del sonno.

Per lo studio dei movimenti verso l'alto e, in particolare, del fenomeno di Bell (fig. 18), si deve tener presente che, usando le convenzionali derivazioni bipolari con un elettrodo al di sopra e uno al di sotto dell'occhio, si deriva un artefatto, dovuto allo spostamento del sopracciglio (Barry e Jones, 1965), che si aggiunge alla traccia dell'elettroculografia e che rende praticamente impossibile una corretta attribuzione della risposta all'attività muscolare responsabile (fig. 18). Questo artefatto dipende da cospicue differenze individuali (quali la mobilità del sopracciglio e, verosimilmente, la maggiore o minore costituzionale profondità dell'occhio nell'orbita); per eliminarlo si deve ricorrere a una derivazione monopolare: l'elettrodo derivatore viene situato al di sotto dell'orbita, nell'usuale posizione intermedia tra canto interno ed esterno; l'elettrodo indifferente può essere sistemato nel mento, avendo cura di farlo cadere sulla retta verticale che passa, a occhio, nel centro dell'orbita, sulla pupilla e sull'elettrodo derivatore per evitare che si registrino contemporaneamente anche eventuali spostamenti orizzontali del globo. I movimenti lenti del sonno (fig. 19) devono essere registrati in continuo o con costanti di tempo particolarmente lunghe; quando si richieda un confronto della loro ampiezza con quella dei movimenti della veglia questi debbono essere registrati in condizione di illuminazione (v. sopra) che garantiscano una relativa stabilità del potenziale corneo-retinico. Indagini così condotte possono risultare di rilevante utilità diagnostica di livello in quanto la comparsa del movimento deficitario durante l'attività oculomotoria lenta del sonno indica l'integrità della via finale comune ed esclude tassativamente una lesione a livello periferico.

Per uno studio accurato dei movimenti di compensazione o dell'integrazione visuo-oculo-cefalica è indispensabile disporre:

1) di una sedia girevole dotata di un efficiente reggicapo e di un supporto che permetta, eventualmente, di spostare un bersaglio nella stessa direzione e nella stessa misura degli spostamenti della sedia;

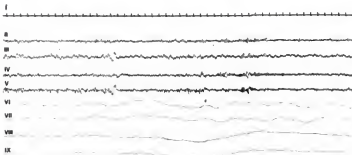



Fig. 19. Movimenti lenti del sonno. I: traccia marcatempo (segnali di 1 sec). II-III-IV-V: tracce elettroencefalografiche (II e IV: derivazioni frontotemporali destra e sinistra; III e V: derivazioni temporo-occipitali destra e sinistra). VI-VII-VIII-IX: tracce elettroculografiche, amplificazione arbitraria, costante di tempo 20 sec (VI-VII: tracce dei movimenti orizzontali di OD e di OS; VIII-IX: tracce dei movimenti verticali di OD e di OS). Nell'EEG frequenze 5-6 cps frammiste a frequenze 9-10 cps da ingresso del sonno. Nell'EOG movimenti lenti prevalentemente orizzontali.

Digitized by Google

2) di un apparato che permetta di registrare contemporaneamente i movimenti oculari, gli spostamenti della sedia e quelli della mira bersaglio.

Effettuando registrazioni al buio vengono studiati esclusivamente i movimenti oculari di compensazione agli spostamenti della sedia; in condizioni di illuminazione a occhi aperti si registrano contemporaneamente i movimenti di inseguimento «agonisti», rispetto a quelli di compensazione, se il soggetto fissa una mira immobile; quelli «antagonisti», se la mira si sposta insieme alla sedia.

Quando non si richiedano valutazioni molto precise, i movimenti di compensazione possono essere più semplicemente ottenuti mediante spostamenti manuali del capo, e quelli di inseguimento, contemporanei, utilizzando sia una mira fissa che una mira in movimento con il capo, situata in cima a una sottile bacchetta (un lapis, un abbassalingua di legno, etc.) tenuta all'altra estremità tra i denti del paziente (Halmagyi e Gresty, 1979).

Anche una metodica così approssimativa può fornire utili indicazioni circa l'efficienza dei movimenti di compensazione, dei movimenti di inseguimento e dell'integrazione visuo-oculo-cefalica.

L'elettroculografia è inoltre una metodica incruenta ed efficiente per lo studio dell'affaticamento miastenico (fig. 20). Questo si evidenzia registrando ripetuti movimenti di rifissazione in successione rapida e si manifesta con uno o più dei seguenti aspetti: 1) riduzione progressiva della velocità (*saccades* rallentate o *pulseless saccades*; v. *fisiopatologia*, col. 1474); 2) riduzione progressiva dell'ampiezza del movimento; 3) evidenza nei movimenti verso l'alto dell'artefatto dovuto al sovrapporsi sulla traccia elettroculografica dell'attività derivante dal muscolo frontale, tanto più attivo quanto più diviene limitato il movimento oculare; 4) presenza di *glissadic overshoots* (fig. 13) e, in minor misura, di *glissadic undershoots* (v. *fisiopatologia*); 5) presenza di frequenti *saccades* correttive di *saccades* ipometriche; 6) attenuazione o scomparsa delle precedenti manifestazioni dopo medicazione anticolinesterasica (Baloh e Keesey, 1976; Bahill e Stark, 1975; 1979; Metz *et al.*, 1972; Schmidt *et al.*, 1980a; b).

Elettromiografia dei muscoli oculari

La registrazione con ago dell'attività elettromiografica dei muscoli oculari comporta rischi e inconvenienti generalmente maggiori dei vantaggi pratici derivanti dalle informazioni ottenute e pertanto occupa un posto molto limitato nella semeiologia neuroftalmologica clinica. Come singole indicazioni cliniche di una indagine elettromiografica sui muscoli oculari citiamo le esigenze di meglio definire un'oftalmoplegia cronica progressiva, di accertare la natura miastenica di una oftalmoplegia o di differenziare una vera paralisi oculomotoria da una falsa paralisi dovuta all'incarceramento di un tendine (nell'ambito di una frattura dell'orbita o di un edema infiammatorio, etc.).

L'efficacia dell'elettromiografia degli oculomotori è in parte vanificata dalla difficoltà di ottenere una condizione di riposo (si può al più ricorrere allo studio di un muscolo durante la contrazione del suo antagonista) e dalla presenza nei muscoli oculari di numerose piccole unità motorie (dell'ordine di 0,2-0,6 mV per 1-2 msec) ad alta frequenza di scarica che danno luogo a un tracciato interferenziale anche per media attivazione volontaria: di conseguenza, un deficit del reclutamento è generalmente apprezzabile solo in paralisi di notevole entità.

Trattandosi di muscoli molto delicati è necessario usare aghi molto sottili (dell'ordine degli 0,25 mm).

Per lo studio dei muscoli retti la tecnica consiste nel sollevarne con una pinzetta i tendini, attraverso il sacco congiuntivale previamente anestetizzato, e quindi nell'inserire l'ago nel ventre muscolare parallelamente alle fibre. Il muscolo obliquo inferiore può essere raggiunto per via percutanea inserendo l'ago nella palpebra inferiore a livello del canto interno. Il muscolo obliquo superiore risiede molto all'indietro: la sua infissione, attuabile per via transcongiuntivale, può risultare molto indaginosa e richiedere un ago abbastanza lungo.

L'elevatore della palpebra viene raggiunto a palpebra superiore ribaltata, inserendo l'ago nel cul di sacco congiuntivale superiore; si tratta di un muscolo molto sottile la cui attivazione si dissocia malamente da quella del retto superiore, che, peraltro, può essere infisso dall'ago mirato all'elevatore della palpebra: questa circostanza va tenuta presente per cautelarsi da errori di interpretazione.

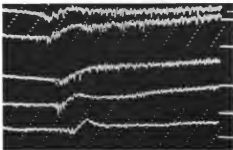



Fig. 20. Elettroculografia: amplificazione arbitraria; 5 movimenti oculari successivi di elevazione (dal basso verso l'alto nella figura) in un miastenico. Nella I traccia una tipica *saccade* ipermetrica con deflessione di ritorno lenta (*glissadic overshoot*); nelle successive: progressivo decremento dell'ampiezza e della velocità delle escursioni e notevole incremento dell'attività muscolare frontale sovrapposta. Le tracce III-IV-V mostrano il tipico andamento della cosiddetta *pulseless saccade*. (*Osservazione Laterza*).

L'umidificazione con soluzione fisiologica rende la cornea meno suscettibile a eventuali scalfitture. Una crema grassa oftalmica può assolvere allo stesso scopo protettivo.

QUADRI SEMEIOLOGICI E CLINICI SPECIFICI

SOMMARIO

Aprassie oculari e forme correlate (pseudo-oftalmoplegie, paralisi psichiche dello sguardo, atassie ottiche, spasmi della fissazione)

Queste denominazioni sono state usate dai vari AA. con scarsa uniformità. La denominazione *aprassia oculare* è correttamente applicabile a casi come quello di Herzog (1901), che, unitamente a un'aprassia faciolinguale, presentava impossibilità di eseguire movimenti oculari intenzionali mentre persistevano movimenti oculari casuali, oltre che quelli più propriamente riflessi. Cogan (1956) usa il termine di *aprassia oculomotoria congenita* per un disturbo dei movimenti volontari di lateralità: il soggetto, per spostare lo sguardo verso un bersaglio eccentrico, socchiude gli occhi, verosimilmente per escludere eventuali movimenti di inseguimento, quindi ruota il capo in eccesso verso la direzione voluta; gli occhi, per il meccanismo di compenso vestibolare (in questi casi eccessivo),

Digitized by Google

Fig. 21. Aprassia oculare di Cogan: si osservi la evidente eccessività dei movimenti di compensazione oculo-cefalica (per la spiegazione v. testo). (*Osservazione Bini e Paolella*).

vengono portati in direzione opposta ai movimenti del capo sino a livello del bersaglio; il bersaglio viene fissato, e gli occhi, mediante una nuova rotazione del capo, questa volta in direzione contraria, vengono portati verso il centro dell'orbita (fig. 21). Con questa elaborata manovra, finalmente occhi e capo sono rivolti entrambi verso la direzione voluta; i movimenti di verticalità e di convergenza sono normali.

Sono riportati casi con assenza anche dei movimenti di inseguimento. In conclusione, si tratta di forme caratterizzate dall'assenza di ogni attività rapida orizzontale (mancano, infatti, anche movimenti rapidi casuali) e per le quali la denominazione di *aprassia*, come osservano Daroff e Troost (1980), non appare, in senso stretto, corretta.

Si tratta di un disturbo congenito transitorio: infatti, questi soggetti raggiungono, con gli anni, una motilità oculare pressoché normale. Forme analoghe sono riportate per i movimenti di verticalità (Sanders e Bird, 1970).

La denominazione *aprassia* è stata inoltre usata, a nostro avviso del tutto ingiustificatamente, per forme caratterizzate da perdita di ogni attività rapida e lenta evocata da stimoli visivi e da persistenza delle restanti attività oculomotorie, compresi i movimenti evocati da un ordine verbale. Queste forme sono state riscontrate in lesioni occipitali, particolarmente nella malattia di Minamata (Tsutsui e coll., 1980).

Con il termine di *pseudo-oftalmoplegia di Wernicke* (cfr. Holmes, 1930) vengono descritti difetti pluridirezionali della motilità oculare volontaria in corso di paralisi pseudobulbari (anche nella paralisi sopranucleare progressiva di Steele e coll., 1964) associati a una particolare facilità di evocazione delle deviazioni lente di compensazione (fenomeno degli occhi di bambola) e all'impossibilità di rintracciare un soggetto situato nella periferia del campo visivo per fissarlo. Su quest'ultimo disturbo ha richiamato l'attenzione Balint (1909) usando i termini di *paralisi psichica dello sguardo* e di *atassia ottica* (cioè atassia dei movimenti degli arti guidati dalla visione).

In questi casi, un oggetto può essere rintracciato nel campo visivo se localizzato con una mano o se ha determinato uno stimolo uditivo (casi di Holmes, 1930) e può verificarsi una fissazione spasmodica (il paziente ha la necessità di chiudere gli occhi per poterli spostare su un altro oggetto), attribuita da Holmes (1930) a un fenomeno di liberazione.

Le denominazioni eponimiche *pseudo-oftalmoplegia di Wernicke* e *spasmo della fissazione di Holmes* hanno scarsa giustificazione in quanto si riferiscono a segnalazioni successive a un lavoro di Gowers (1879) descrittivo di queste forme (come rileva lo stesso Holmes, 1930).

Sulla falsariga dell'interpretazione di Holmes (1930), le forme descritte possono essere, nel loro insieme, concepite come un difetto dei movimenti rapidi intenzionali (casi come quello di Herzog, 1901) e d'attrazione (difficoltà di rintracciare un oggetto nel campo visivo nell'atassia oculare di Balint) con corrispondente attivazione dei movimenti lenti di inseguimento e di fissazione (spasmo di fissazione) e dei movimenti lenti eccitovestibolari e di compenso ai movimenti del capo (eccessività dei riflessi oculocefalici nelle cosiddette pseudo-oftalmoplegie e nell'aprassia congenita di Cogan, etc.).

Queste forme si differenziano agevolmente dalla paralisi di sguardo di lateralità o di verticalità (anche se pluridirezionali ed associate) in quanto in queste ultime il deficit interessa anche i movimenti spontanei occasionali, oltre che quelli schematici; non vi sono né spasmo della fissazione né deviazioni oculari spasmodiche da controrotazione del capo, e generalmente non manca un nistagmo sguardoparetico.

La differenziazione delle paralisi di sguardo isteriche (cfr. Laterza e coll., 1966) può apparire più complessa; generalmente, in queste ultime, vi sono delle « incongruità » irrealizzabili dalle lesioni organiche, quali: la mancanza, al tempo stesso, di convergenza e di diplopia per oggetti ravvicinati e la mancanza di « inseguimento » dietro oggetti in movimento con possibilità di « inseguimento » tenendo fisso l'oggetto e facendo ruotare lentamente il capo; l'interessamento dei movimenti riflessi secondo una distribuzione non rispondente alla sequenza sopra citata di Kestenbaum.

Osserviamo, inoltre, che l'assenza di un nistagmo sguardoparetico o di sintomatologia extraoculare pseudobulbare sono due ulteriori criteri indicativi per differenziare una paralisi isterica, rispettivamente, da una sguardoparalisi e da un'aprassia oculare.

Paralisi coniugata dello sguardo orizzontale

La forma completa (v. *semeiotica generale*, col. 1477) è determinata da lesioni protuberanziali e comprende la perdita di tutte le attività rapide e lente omolaterali alla sede di lesione, a eccezione dei movimenti di convergenza e dei movimenti lenti del sonno. Vi si possono associare la paralisi del VI paio di nervi cranici omolaterale, denunciata dalla presenza di strabismo e dall'as-

Digitized by Google

senza di attività ipnica dell'abducente interessato, la paralisi facciale periferica omolaterale, deficit sensitivo-motori crociati.

Le lesioni responsabili possono essere primitive (vasculopatie, tumori infiltranti, malattie demielinizzanti) o secondarie a compressioni estrinseche del tronco encefalico (tumori cerebellari, etc.). Non infrequentemente la lesione responsabile coinvolge il neurone «internucleare» a livello del fascicolo longitudinale mediale e determina contemporaneamente un'oftalmoplegia internucleare dell'adduzione (v. sotto) dell'occhio ipsilaterale: si ha la cosiddetta « sindrome e mezzo » di Fisher (1967).

Le sindromi di Roth-Bielschowsky e di Oppenheim (v. *semeiotica generale*), che prevedono, rispettivamente, la persistenza dei movimenti di compensazione e la persistenza sia dei movimenti di compensazione che di quelli di inseguimento nella direzione della paralisi, sono da considerarsi forme incomplete della paralisi di sguardo di lateralità: si tratta, nella gran parte dei casi, di forme transitorie, o determinate da affezioni sistemiche degenerative (malattia di Friedreich), o infiammatorie (malattie demielinizzanti), genericamente ubicabili nel tronco encefalico, che non permettono correlazioni anatomocliniche molto precise.

Il nistagmo sguardoparetico consiste in una incapacità a mantenere lo sguardo eccentrico nella direzione interessata e si manifesta con deviazioni lente a velocità decrescente dirette verso il centro, interrotte da brevi scosse rapide in senso contrario; lo si riscontra come fenomeno isolato o associato a una paralisi di sguardo (fig. 22).

Paralisi coniugata dello sguardo verticale

In queste forme i differenti tipi di movimenti oculari sono interessati secondo una sequenza analoga a quella delle paralisi orizzontali, che vede soccombere, in successione, le *saccades*, le *pursuites*, i movimenti di compensazione e, per ultimi, il fenomeno di Bell (cfr. Bender *et al.*, 1980) e i movimenti lenti del sonno (Brogi e Laterza, 1976; 1977a).

Una paralisi completa di verticalità può associarsi a una paralisi della convergenza (sindrome di Parinaud), anche essa completa (assenza di costrizione pupillare nei tentativi di convergenza).

Nelle paralisi di sguardo verso l'alto, i tentativi di deviare gli occhi determinano, generalmente, un nistagmo sguardoparetico (analogo a quello descritto nelle paralisi orizzontali: v. sopra) e, occasionalmente, un movimento sostenuto di convergenza con miosi (spasmo tonico di convergenza di Bielschowsky), un nistagmo controsenso adduttorio («nistagmo retrattorio»), la cui fase rapida comporta adduzione ed enoftalmo e la cui fase lenta comporta protrusione dei globi oculari, un fine tremore palpebrale.

Il nistagmo adduttorio è di oscura patogenesi (Bender *et al.*, 1980): non è certamente dovuto all'attivazione dei meccanismi di convergenza; secondo alcuni AA. (Gay e coll., 1963) è attribuibile all'attivazione delle stesse vie responsabili delle fasi rapide del nistagmo ottocinetico. Risulta evocabile da stimolazioni ottocinetiche dall'alto verso il basso (Smith, 1962). Con la stessa manovra si possono evidenziare anche lo spasmo di convergenza e i tremori palpebrali.

La paralisi dello sguardo verso il basso dà luogo più frequentemente al nistagmo adduttorio; meno frequentemente ad alterazioni della motilità pupillare.

Correlazioni anatomocliniche e dati sperimentali (Bender, 1980; Büttner-Ennever, 1981) indicano che le paralisi verso l'alto sono dovute a lesioni mesencefaliche, quelle verso il basso a lesioni più rostrali di livello diencefalico.

L'etiologia delle paralisi verso l'alto è costituita da tumori mesodiencefalici, vasculopatie, stenosi acqueduttali; l'ipertensione endocranica può, di per sé, disturbare le vie dello sguardo verticale: infatti, è stata più volte riscontrata la regressione di una paralisi di sguardo verso l'alto dopo un intervento derivativo. In questi casi la ricomparsa di nistagmo sguardoparetico verso l'alto deve, per prima cosa, far pensare a un cattivo funzionamento delle valvole di derivazione.

Le paralisi isolate verso il basso sono dovute a vasculopatie e molto raramente a tumori. Malattie con interessamento encefalico diffuso (encefalopatie demielinizzanti, paralisi sopranucleare progressiva di Steele e coll., 1964, malattie di Tay-Sachs o di Nieman-Pick) tendono a dare paralisi dei movimenti verticali in entrambe le direzioni.

Paralisi di sguardo coniugate pluridirezionali

Le forme sopra descritte di paralisi di sguardo possono essere bilaterali e insieme orizzontali e verticali; in questi casi si tratta generalmente di malattie diffuse del tronco encefalico (leucoencefaliti disseminate, malattia di Friedreich, etc.); in una minoranza di casi, di tumori e di vasculopatie. Un nistagmo sguardoparetico bilaterale di eguale entità nei due lati può associarsi a un nistagmo verticale (eventualmente solo verso l'alto); non è nota la sede di lesione responsabile di questo quadro, denominato da alcuni AA., *nistagmo simmetrico*; l'etiologia di elezione è costituita dalla sclerosi multipla; lo si riscontra occasionalmente in neurinomi dell'acustico.

Oftalmoplegia internucleare dell'adduzione

Questa forma è caratterizzata da: 1) deficit dell'adduzione volontaria e di quella provocata dagli stimoli di inseguimento e vestibolo-fusali; 2) persistenza dell'adduzione provocata dalla convergenza e dai movimenti lenti

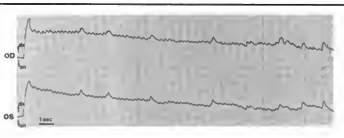



Fig. 22. Elettroculografia: amplificazione arbitraria. Movimento di 45° verso destra. Nistagmo sguardoparetico verso destra. (*Osservazione Laterza*).

Digitized by Google

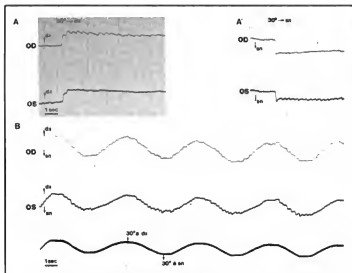



Fig. 23. Elettroculografia: amplificazione arbitraria. Paralisi internucleare dell'adduzione (o anteriore di Lutz) bilaterale. Nistagmo fasico dell'occhio abdotto nei movimeoti a traguardo (*A* e *A'*) e nei movimenti di conduzione (*B*). (*Osservazione Laterza*).

del sonno; 3) presenza di nistagmo orizzontale dissociato, esclusivo o prevalente nell'occhio controlaterale abdotto (fig. 23); 4) rallentamento del movimento deficitario, assenza di strabismo, eventuale storia di transitoria paralisi coniugata dello sguardo nella direzione del movimento deficitario.

Alcuni ne distinguono varie sottoforme a seconda della presenza di uno o più degli aspetti sopra menzionati (cfr. Fotzsch, 1971). Smith e David (1964) ne descrivono forme in cui il deficit di adduzione è rilevabile solo nella fase rapida del nistagmo ottocinetico (cfr. anche Dell'Osso e coll., 1974). Rileviamo che forme bilaterali, frequenti nella sclerosi disseminata, si riscontrano anche nelle vasculopatie, nei traumi, nei tumori del tronco encefalico. Frequente è l'associazione con un nistagmo verticale (Schiffter, 1975), con una paralisi coniugata dello sguardo orizzontale (v. sopra, col. 1488) in direzione ipsilaterale all'occhio interessato, indice che le lesioni responsabili di queste varie forme devono essere molto vicine (v. sotto).

Paralisi internucleari bilaterali dell'adduzione con il consueto nistagmo dell'occhio abdotto sono state sperimentalmente prodotte (Burde e coll., 1977) mediante uoa separazione longitudinale dei fascicoli longitudinali mediali, lasciati per ogni altro riguardo integri: le scimmie così trattate hanno inoltre mostrato, nei movimenti orizzontali, ritardata o assente inibizione del retto mediale e del retto esterno fungenti da antagonisti (analogamente a quanto osservato mediante studio elettromiografico — Loeffler e coll., 1966 — di casi clinici con paralisi internucleare dell'adduzione) e qualche evidenza di restringimento pupillare asimmetrico durante la fase adduttoria del nistagmo dissociato, che lascerebbe arguire un'attivazione della convergenza. Il nistagmo dissociato potrebbe pertanto derivare dalla competizione tra retto esterno e retto interno dell'occhio abdotto per mancata inibizione del retto interno o per attivazione di questo stesso muscolo a opera della convergenza. Il movimento di adduzione interessato nelle paralisi internucleari dell'adduzione, che appaiono incomplete, è costantemente rallentato (Cogan, 1970); secondo alcuni (Stroud e coll., 1974), perché un movimento di convergenza sostituisce il movimento rapido perduto; secondo altri (Dell'Osso e coll., 1974), per un'insufficienza della fase *pulse* (v. *fisiopatologia*).

Oftalmoplegia internucleare dell'abduzione

Questa forma è caratterizzata da: 1) deficit dell'abduzione volontaria e di quella provocata dagli stimoli di inseguimento e vestibolo-fusali (come nella precedente); 2) persistenza dell'abduzione provocata dai movimenti lenti del sonno; 3) dalle circostanze menzionate al n. 4 della forma precedente. Tra queste, la più significativa per la diagnosi di livello è che il deficit dell'abducente intervenga come fase di transizione nel decorso di una paralisi di sguardo coniugata ipsilaterale. Rothstein e Alvord (1971) hanno tassativamente dimostrato, con lo studio anatomopatologico di uno di questi casi, che, quando ciò accade, la lesione (come già arguito da Lutz, 1923) può essere sopranucleare.

Il criterio semeiologico più valido, che conferma questo tipo di oftalmoplegia e la distingue dalle paralisi del tutto periferiche del VI paio di nervi cranici, è quello dell'attivabilità dell'abducente paretico durante il sonno (Brogi e Laterza, 1977b).

Riteniamo che la gran parte delle paralisi dell'abducente che si riscontrano nella sclerosi multipla siano, in effetti, oftalmoplegie internucleari di questo tipo.

A un livello lesionale diverso, verosimilmente più elevato, bisogna attribuire i singoli casi descritti (Lemere, 1943; Canestrini, 1956; Larmande e Tardieux, 1969) con deficit dell'abduzione volontaria e possibilità di abduzione per stimoli vestibolo-fusali e di conduzione. Rileviamo che uno spasmo isterico della convergenza può essere asimmetrico e così simulare un deficit di un abducente di tipo centrale, in quanto la rotazione brusca del capo o uno stimolo ottocinetico possono interrompere lo spasmo stesso. In questi casi, la miosi che si accompagna allo spasmo permette di attuare una corretta diagnosi.

Digitized by Google

Paralisi monoculare sopranucleare dell'elevazione e forme di dissociazione verticale degli occhi

La paralisi monoculare sopranucleare dell'elevazione è caratterizzata da: 1) deficit dell'elevazione di un occhio, volontaria e provocata, come nelle precedenti oftalmoplegie internucleari; 2) persistenza dell'elevazione provocata dal fenomeno di Bell (Bini e Paolella, 1968) e dai fenomeni lenti del sonno (Brogi e Laterza, 1977a); 3) facoltativamente da: *a*) nistagmo verticale verso l'alto, eventualmente asimmetrico; *b*) deficit associato dell'elevatore della palpebra; *c*) diplopia verticale nello sguardo in alto con immagini parallele e distanza verticale uniforme a occhio addotto e abdotto, come per contemporaneo interessamento del retto superiore e del piccolo obliquo (Fells e Jampel, 1970); 4) dalle stesse circostanze menzionate al n. 4 del paragrafo *oftalmoplegia internucleare dell'adduzione*.

Una particolare forma di dissociazione verticale degli occhi è la cosiddetta *skew deviation* o *fenomeno di Hertwig-Magendie*, in cui vi è deviazione in basso di un occhio e in alto dell'altro. Si tratta, generalmente, di malati in gravi condizioni con diffuse lesioni del tronco encefalico e dei peduncoli cerebrali. Le lesioni responsabili (Keane, 1975) sono, ora bulbari, ora pontine, ora mesencefaliche, generalmente ipsilaterali all'occhio più basso, sempre ipsilaterali all'occhio più alto quando associate a oftalmoplegia internucleare dell'adduzione ipsilaterale; ciò dimostra ulteriormente che tutto il tronco encefalico è coinvolto nell'organizzazione dei movimenti verticali degli occhi.

Un nistagmo pendolare dissociato in senso verticale è il cosiddetto «nistagmo ad altalena» (*see-saw nystagmus*): un occhio è spinto in alto (è generalmente anche intrarotato), l'altro è spinto in basso (è generalmente anche extrarotato); lo si riscontra in adenomi ipofisari, in craniofaringiomi, e comunque in malattie che danno luogo, generalmente, a emianopsie bitemporali, vicine al peduncolo ipofisario, con o senza evidente interessamento del tronco encefalico (cfr. Fein e Williams, 1969). Non è molto chiaro se questo fenomeno derivi da lesioni del nervo ottico, del chiasma, del III ventricolo o da associate lesioni mesencefaliche (cfr. Regli e coll., 1971). Vi è pertanto sufficiente evidenza che le vie per i movimenti verticali dei due occhi decorrano separate al di sopra dei nuclei, per quanto non sia nota la sede di questa separazione.

Deviazioni spasmodiche dello sguardo, movimenti involontari patologici e discinesie oculari in senso lato

Come accade nei restanti distretti motori, anche in quello oculare la terminologia inerente i movimenti involontari patologici è scarsamente precisa e uniforme.

I tentativi di classificazione su dati parametrici inequivocabili, quali ritmo-ampiezza-frequenza dei movimenti, rapporti temporali con concomitanti attività oculomotorie volontarie e riflesse, influenzamento da farmaci, etc., hanno scarse possibilità di riuscita in quanto molte di queste condizioni discinetiche sono note con le denominazioni descrittive, sovente pittoresche, usate dagli AA. che ritennero di osservarle per primi e che, generalmente, non eseguirono precisi rilievi strumentali cui far riferimento.

Piuttosto che attuare una classificazione su dati frammentari e insicuri, ci limiteremo a una semplice elencazione delle forme più salienti.

Molte delle condizioni che fanno parte di questo argomento sono state trattate altrove: si rimanda, per la deviazione coniugata orizzontale degli occhi, al capitolo *l'oculomozione nelle lesioni emisferiche*; per quella verso l'alto, al capitolo *paralisi coniugata dello sguardo verticale*; per lo spasmo di convergenza, ai capitoli *paralisi coniugata dello sguardo verticale* e *oftalmoplegia internucleare dell'abduzione*; per le *skew deviation* e il nistagmo *seesaw*, al capitolo *paralisi monoculare sopranucleare dell'elevazione*; per il nistagmo sguardoparetico, ai capitoli *paralisi coniugata dello sguardo orizzontale* e alla voce CERVELLETTO.

Nelle encefaliti e nel quadro di una *dystonia musculorum deformans*, in concomitanza o meno a spasmi di torsione, si verificano delle crisi oculogire che comportano generalmente deviazione dello sguardo verso l'alto, meno frequentemente verso il basso o di lato. Si tratta di movimenti lenti, spesso massimali, per cui resta visibile solo la sclera. Nistagmi di 2-3° grado, con più componenti direzionali (frequentemente nistagmo orizzontale giratorio), associati costantemente a vertigini e a molto evidente difficoltà di porre il baricentro corporeo entro la base d'appoggio (atassia del tronco, pulsioni laterali o all'indietro, etc.), possono derivare da malattie a livello labirintico periferico.

Il nistagmo asimmetrico dell'occhio abdotto può osservarsi anche per lesioni a livello neuromuscolare, come nella miastenia oculare (Glaser, 1966).

Il nistagmo pendolare patologico (fig. 15) è stato più volte attribuito a un'«atassia» dei muscoli oculari per mancanza del controllo tonico da parte degli impulsi maculari, e denominato *nistagmo ambliopico* o *nistagmo di fissazione* (v. NISTAGMO). Si tratta di oscillazioni pendolari ampie, coniugate o dissociate (talvolta monoculari), orizzontali o verticali o rotatorie, o con più componenti direzionali frammiste. Ogni causa di ambliopia può provocarlo: opacità corneali o del cristallino, aniridia, marcati difetti di refrazione, atrofie ottiche, etc.; sovente è congenito e associato a oscillazioni del capo sincrone e in direzione opposta, aventi, verosimilmente, lo scopo di stabilizzare le immagini retiniche.

Un nistagmo pendolare a scosse minime e rapide è riscontrabile nella sclerosi in piastre (anche senza evidente neurite retrobulbare); vi si associa frequentemente oscillopsia (illusione di movimento rapido oscillatorio degli oggetti), e lo si evidenzia molto bene durante l'esame oftalmoscopico, che mostra un fine continuo tremore « a gelatina » della retina (il cosiddetto *nistagmo retinico*).

Lo *spasmus nutans* è una forma non congenita di nistagmo pendolare rapido, prevalentemente monoculare e orizzontale, associato a movimenti rapidi di flessoestensione del capo (il cosiddetto *head nodding*): si tratta, con ogni probabilità, di uno stadio transitorio, anomalo, dello sviluppo dei movimenti degli occhi e del capo, in quanto si osserva in bambini e scompare nell'età adulta. Questa evoluzione benigna è un carattere distintivo molto valido nei confronti del nistagmo congenito che è stabile.

Gliomi del chiasma, tumori ipotalamici, tumori della fossa cranica posteriore del bambino possono simulare uno *spasmus nutans* per la presenza di nistagmo asimmetrico, tremore del capo e decorso con fasi transitorie di remissione o attenuazione che mascherano l'andamento inesorabilmente progressivo della malattia di base (Antony e coll., 1980).

Movimenti irregolari, generalmente coniugati, in sequenze caotiche, interessanti tutti i piani di sguardo e associati frequentemente ad altre discinesie, sono stati riportati, con i termini di *opsoclonie*, *movimenti caotici*, *flutter-like movements* (cfr. Pasik e coll., 1969), in bambini con neuroblastomi occulti (il disturbo oculare può rappresentarne il solo segno clinico), in varie forme di encefaliti, in sclerosi disseminate, nell'atassia di Friedreich, in cerebellopatie paraneoplastiche (cfr. Sandok e Kranz, 1971).

L'ACTH ha prodotto vantaggio sintomatico sull'opsoclonia in corso di neuroblastomi come in forme di oscura etiologia (cfr. Kinsbourne, 1962).

Digitized by Google

La fisiopatogenesi di questi movimenti caotici non è molto chiara: un caso di Ross e Zeman (1967) indicherebbe una compromissione anatomofunzionale del nucleo dentato; lavori sperimentali di Pasik e coll. (1969) dimostrano che movimenti caotici molto rapidi (i cosiddetti *lightning* o *flutter-like movements*) possono derivare anche da lesioni pretettali bilaterali, oltre che da lesioni cerebellari.

Movimenti similari si osservano sovente in sincronia col cosiddetto *mioclono palatale* (cfr. Tahmoush e coll., 1972), generalmente dovuto a sclerosi disseminata.

In malattie encefaliche diffuse, generalmente con interessamento cerebellare, si descrivono oscillazioni oculari di diverso tipo (cfr. Daroff, 1977), delle quali non si conoscono le sedi lesionali responsabili.

Fanno parte di questo gruppo eterogeneo: le *square wave jerks* o *Gegenrücke*, o *scosse quadre* (deviazioni brusche di 1-3° di ampiezza che spostano entrambi gli occhi dalla fissazione e sono seguite, dopo 200 msec di latenza, da una *saccade* di ritorno); le *macrosquare wave jerks* o *Kippdeviationen* (analoghe alle precedenti, di ampiezza molto maggiore: 20-50°); le *macrosaccadic oscillations* (analoghe alle precedenti, di ampiezze gradualmente crescenti e decrescenti); più specificatamente a lesioni cerebellari si attribuiscono la dismetria oculare (v. *fisiopatologia*, col. 1475) ed il *rebound nystagmus* (nistagmo che cambia direzione quando si prolunghi una posizione eccentrica di sguardo, e/o nel movimento di rifissazione verso il centro; mentre a lesioni diffuse del tronco encefalico è attribuibile l'*ocular bobbing* consistente in brusche deviazioni degli occhi verso il basso seguite da un lento movimento di ritorno verso il centro.

L'oculomozione nelle lesioni emisferiche

L'emisferectomia può essere utilizzata come modello sperimentale utile per la comprensione delle turbe oculomotorie dovute alle malattie degli emisferi.

Nel soggetto emisferectomizzato, una volta superata la fase traumatica acuta, si osservano: 1) deficit delle *saccades* dirette verso il lato opposto alla lesione; 2) deficit delle *pursuites* dirette verso il lato della lesione, che appaiono generalmente frammentate da piccole successive *saccades* sostitutive (v. *fisiopatologia*); 3) eccessività dei movimenti di compensazione rivolti verso il lato opposto alla lesione.

In alcuni casi (Estañol e coll., 1980) questo ultimo aspetto ha determinato una deviazione dello sguardo verso il lato opposto alla lesione e un conseguente nistagmo sguardoparetico diretto verso il lato della lesione.

Del tutto conseguente ai punti 1-2 appare l'assenza o la notevole carenza del nistagmo ottocinetico per stimoli diretti verso il lato della lesione.

Lesioni limitate emisferiche posteriori danno luogo a deficit dei movimenti di inseguimento diretti verso il lato della lesione che appaiono frammentati come nelle emisferectomie; restano, invece, integri i movimenti rapidi in ogni direzione, a eccezione delle fasi rapide del nistagmo ottocinetico per stimoli diretti verso il lato della lesione; nistagmo improvocabile in quanto mancano, in questa direzione, le *pursuites*.

Nelle malattie acute degli emisferi si osserva frequentemente la deviazione coniugata degli occhi, condizione per cui i globi oculari sono forzatamente deviati verso un lato e non possono essere riportati volontariamente sulla linea mediana (a differenza delle paralisi di sguardo in cui gli occhi possono essere tenuti in posizione primaria). Questo disturbo è dovuto, generalmente, a lesioni frontali, che possono determinare transitoriamente deviazione «irritativa» verso il lato opposto o deviazione «paralitica» verso lo stesso lato del focolaio lesivo cerebrale. Occasionalmente, deviazioni «paralitiche» (meno transitorie) sono state descritte in lesioni pontine controlaterali al senso della deviazione. Queste condizioni sono dovute a vasculopatie (emorragie, malacie, etc.) e, comunque, a malattie acute (encefaliti, occasionalmente tumori). La deviazione coniugata degli occhi può associarsi alla deviazione del capo nella stessa direzione: in questo caso si tratta generalmente di focolai irritativi frontali e il fenomeno può essere parte di una crisi epilettica avversativa.

Descritta con la denominazione di *spasticità dello sguardo*, una deviazione laterale degli occhi, di solito diretta verso il lato opposto a una lesione emisferica, può essere provocata dalla manovra di Bell.

L'oculomozione nelle malattie del cervelletto

Nella clinica, le lesioni cerebellari pure sono rare; la patologia del cervelletto (neoplasie, vasculopatie, malattie demielinizzanti, malattie degenerative) coinvolge, infatti, generalmente, il tronco encefalico, per cui, come osservano Daroff e Troost (1980), la denominazione di *sistema cerebellare* è usata, nella clinica, per comprendere il cervelletto vero e proprio e/o le connessioni cerebellari con il tronco encefalico.

Anche per la carenza dei riscontri anatomoclinici di lesioni limitate, non è in pratica possibile stabilire quale componente di un disturbo oculomotorio, generalmente complesso, attribuire al cervelletto e quale, verosimilmente, al tronco encefalico.

Solo come punti di riferimento possono essere utilizzati alcuni dati forniti da esperimenti di ablazione (cfr. Daroff e Troost, 1980) effettuati sul cervelletto di animale, che ovviamente non sono del tutto omologabili all'uomo. Tenendo conto dei dati clinici e sperimentali nel loro insieme, si possono attribuire a una disfunzione cerebellare: 1) l'incapacità a mantenere lo sguardo eccentrico (quadro del nistagmo sguardoparetico, v. paragrafo *paralisi coniugata dello sguardo orizzontale*); 2) l'assenza o la frammentazione dei movimenti di inseguimento a opera di brevi successive *saccades* sostitutive (v. *fisiopatologia*) anche quando l'inseguimento sia contemporaneo e agonista di un movimento di compensazione; 3) la mancata o insufficiente inibizione dei movimenti di compensazione da parte dei movimenti di inseguimento e conseguente nistagmo vestibolare provocato da rotazione del capo (o del corpo su una sedia girevole) nella stessa direzione di un movimento di inseguimento (v. *fisiologia*; *fisiopatologia*; *tecnica semeiologica, elettroculografia*); 4) *saccades* generalmente precise e di normale velocità, in alcuni casi rallentate (*pulseless saccades*, v. *fisiopatologia*, col. 1474).

Tutti i fenomeni sopra riportati si presentano esclusivamente o prevalentemente nei movimenti oculari omolaterali alla lesione cerebellare.

Nel corso di malattie cerebellari si verificano, inoltre, movimenti oculari involontari degli occhi di diverso tipo (v. *fisiopatologia*, col. 1475; v. sopra).

L'oculomozione nella malattia di Parkinson

L'assenza o la rarità dell'ammiccamento è generalmente la manifestazione più precoce ed evidente dell'acinesia parkinsoniana. Vengono riportate, inoltre, con frequenza elevata: retrazioni palpebrali, ptosi, blefarospasmi (Corin e coll., 1972). I movimenti oculari manifestano, pressoché costantemente, la frammentazione delle *pursuites* (v. *fisiopatologia*, col. 1473), che, diversamente da quanto accade nelle malattie cerebellari (v. sopra), non si manifesta (Teräväinen e Calne, 1980) quando le *pursuites* siano contemporanee a un sinergico movimento di compensazione (v. *tecnica semeiologica, elettroculografia*).

Le *saccades* vengono riportate come rallentate (Corin e

Digitized by Google

coll., 1972; Shibasaki e coll., 1979), di ampiezza ridotta (tendenza a effettuare *saccades* piccole, successive: Jones e De Jong, 1971) e a latenze allungate (Corin e coll., 1972; Shibasaki e coll., 1979) o normali (Jones e De Jong, 1971).

Di frequente riscontro sono, inoltre, le limitazioni dello sguardo verso l'alto e le alterazioni della motilità pupillare e della convergenza (Corin e coll., 1972).

Non vi è stretta correlazione tra gravità della malattia e disturbi oculari, la L-DOPA ha scarso effetto sull'o. anche quando è efficace sulla restante sintomatologia (Corin e coll., 1972).

La paralisi sopranucleare progressiva (malattia di Steele-Richardson-Olszewski)

La paralisi sopranucleare progressiva (cfr. Daroff e Troost, 1980) è una malattia degenerativa dell'anziano caratterizzata da limitazione progressiva dei movimenti oculari, che inizia generalmente da quelli verso il basso, paralisi pseudobulbare, disartria, rigidità muscolare (particolarmente dei muscoli del collo), iperreflessia, demenza, *obitus* in pochi anni.

Le *saccades* di rifissazione sono notevolmente rallentate o assenti; le *pursuites*, frammentate; i movimenti di compensazione, eccessivi (fenomeno degli occhi di bambola, v. sopra). Possono comparire *square wave jerks* (v. sopra, coll. 1475 e 1495) di piccola ampiezza.

Col progredire della malattia si arriva, in fase preterminale, alla perdita di ogni forma di attività oculomotoria volontaria e riflessa. Il quadro anatomopatologico consiste in una perdita di cellule nervose, degenerazione vacuolare e reazioni gliali nei gangli della base, nel sottotalamo, nel tegmento mesencefalico e nel grigio periacqueduttale.

Il trattamento è solo sintomatico; la L-DOPA può migliorare la rigidità muscolare, ma ha scarso o nessuno effetto sui movimenti oculari.

Bibliografia

Antony J. H., Ouvrier R. A., Wise G., *Arch. Neurol.*, 1980, **37**, 373.
Bahill A. T., Clark M. R., Stark L., *Exp. Neurol.*, 1975, **48**, 107.
Bahill A. T., Stark L., *Exp. Neurol.*, 1975, **48**, 95.
Bahill A. T., Stark L., *Sci. Am.*, 1979, **240**, 108.
Bahill A. T., Troost B. T., *Neurology*, 1979, **29**, 1150.
Balint R., *Monatsschr. Psychiatr. Neurol.*, 1909, **25**, 51.
Baloh R. W., Konrad H. R. *et al.*, *Neurology*, 1975, **25**, 1071.
Baloh R. W., Keesey J. C., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1976, **274**, 631.
Barry W., Jones G. M., *Aerospaz. Med.*, 1965, **36**, 855.
Bender W. B., Pasik P. *et al.*, *Neurophthalmology*, 1980, **1**, 79.
Benson A. J., Barnes G. R., *Medicine*, 1978, **49**, 565.
Bielschowsky A., *Arch. Ophthalmol.*, 1935, **13**, 33.
Bini A., Paolella P., *Riv. Neurol.*, 1968, **38**, 627.
Bizzi E., Kalil R. E., Morasso P., *Brain Res.*, 1972, **40**, 45.
Brady J. P., *Physiological Implications of Hypnotic Visual Allucinations*, in Zikmund V., *The Oculomotor System and Brain Functions*, 1973, Butterworths, London.
Braun J. J., Gault F. P., *J. Comp. Physiol., Psychol.*, 1969, **69**, 12.
Brogi M., Laterza A., *Riv. Neurobiol.*, 1976, **22**, 158.
Brogi M., Laterza A., *Acta Neurol.*, 1977a, **32**, 729.
Brogi M., Laterza A., *Acta Neurol.*, 1977b, **32**, 738.
Burde R. M., Lehman R. A. W. *et al.*, *Br. J. Ophthalmol.*, 1977, **61**, 233.
Büttner-Ennever J. A., *Neurophthalmology*, 1981, **1**, 163.
Canestrini L., *Riv. Neurol.*, 1956, **26**, 597.
Cogan D. G., *Neurology of the Ocular Muscles*, 1956, Thomas, Springfield.
Cogan D. G., *Arch. Ophthalmol.*, 1970, **84**, 583.
Cogan D. G., Yee R. D., Gittinger J., *Arch. Ophthalmol.*, 1976, **94**, 1083.
Corin M. S., Elizan T. S., Bender W. B., *J. Neurol. Sci.*, 1972, **15**, 251.
Daroff R. B., *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1977, **86**, 1.
Daroff R. B., Troost B. T., *Disturbi sopranucleari dei movimenti oculari*, in Glaser J. S., *Neurooftalmologia*, 1980, Gaggi, Bologna.
Dell'Osso L. F., Robinson D. A., Daroff R. B., *Arch. Neurol.*, 1974, **31**, 138.
Dell'Osso L. F., Troost B. T., Daroff R. B., *Neurology*, 1975, **25**, 975.
Dell'Osso L. F., Abel L. A., Daroff R. B., *Ann. Neurol.*, 1977, **2**, 57.
Ditchburn R. W., *Vision Res.*, 1980, **20**, 271.
Dix M. R., Hood J. D., *Acta Laryngol.*, 1971, **71**, 217.
Estañol B., Romero R. *et al.*, *Arch. Neurol.*, 1980, **37**, 365.
Fein J. M., Williams R. D. B., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1969, **32**, 202.
Fells P., Jampel R. S., *Trans. Ophthalmol. Soc. UK*, 1970,
Fisher C. M., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1967, **30**, 383.
Fotzsch R., *Ophthalmologica*, 1971, **162**, 331.
Gay A. J., Brodkey J., Miller J. E., *Arch. Ophthalmol.*, 1963, **70**, 456.
Glaser J. S., *Arch. Ophthalmol.*, 1966, **75**, 363.
Glaser J. S., *Neuro-oftalmologia*, 1980, Gaggi, Bologna.
Halmagyi G. M., Gresty M. A., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1979, **42**, 934.
Holmes G., *Trans. Ophthalmol. Soc. UK*, 1930, **50**, 253.
Jacobs L., Feldman M., Bender M. B., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1971, **25**, 151; 212.
Jacobs L., Feldman M. *et al.*, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1973, **34**, 579.
Jones G. M., De Jong J. D., *Exp. Neurol.*, 1971, **31**, 17.
Keane J. R., *Arch. Neurol.*, 1975, **32**, 185.
Keller E. L., *J. Neurophysiol.*, 1974, **37**, 316.
Kestenbaum A., *Clinical Methods of Neuro-ophthalmological Examination*, 1961, Grune & Stratton, New York.
King W. M., Lisberger S. G., Fuchs A. F., *J. Neurophysiol.*, 1976, **39**, 1135.
Kinsbourne M., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1962, **25**, 271.
Kowler E., Steinman R. M., *Vision Res.*, 1980, **20**, 273.
Larmande A. M., Tardieux C., *Bull. Soc. Belge Ophtalmol.*, 1969, **152**, 433.
Laterza A., Paolella P., Valassi F., *Riv. Neurol.*, 1966, **36**, 658.
Lemere F., *Arch. Neurol. Psychiatr.*, 1943, **50**, 585.
Lhermitte J., *Arch. Ophtalmol.*, 1921, **38**, 11.
Loeffler J. D., Hoyt W., Slatt B., *Arch. Neurol.*, 1966, **15**, 664.
Lutz A., *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, 1923, **70**, 213.
Meiry J. L., *Vestibular and Proprioceptive Stabilization of Eye Movements*, in Bach-Y-Rita P., Collins C. C., Hyde J. E. eds., *The Control of Eye Movements*, 1971, Academic Press, New York, p. 483.
Metz H. S., Scott A. B., O'Mears D. M., *Arch. Ophthalmol.*, 1972, **88**, 9.
Milhout B., Louarn F., *L'oculomotricité*, 1980, Masson, Paris.
Pasik P., Pasik T., Bender M. B., *Brain Res.*, 1969, **92**, 521.
Raphan T., Cohen B., *Annu. Rev. Physiol.*, 1978, **40**, 527.
Regli F., Gerber N., Fisch V., *Nervenarzt*, 1971, **42**, 316.
Robinson D. A., *J. Physiol. (Lond.)*, 1964, **174**, 245.
Robinson D. A., *J. Neurophysiol.*, 1970, **33**, 393.
Ross A. T., Zeman W., *Arch. Neurol.*, 1967, **17**, 546.
Rothstein T. L., Alvord E. C. jr., *Arch. Neurol.*, 1971, **24**, 191.
Sanders M. D., Bird A. C., *Trans. Ophthalmol. Soc. UK*, 1970, **90**, 433.
Sandok B. A., Kranz H., *Arch. Ophthalmol.*, 1971, **86**, 235.
Schatz N. J., Savino P. J., Corbett J. J., *Arch. Neurol.*, 1977, **34**, 29.
Schiffter R., *Nervenarzt*, 1975, **46**, 116.
Schmidt D., Dell'Osso L. F. *et al.*, *Exp. Neurol.*, 1980a, **68**, 346.
Schmidt D., Dell'Osso L. F. *et al.*, *Exp. Neurol.*, 1980b, **68**, 305.
Shibasaki H., Sadatoshi Tsuji, Yoshigoro Kuroiwa, *Arch. Neurol.*, 1979, **36**, 360.
Smith J. L., *Neurology*, 1962, **12**, 48.
Smith J. L., David N. J., *Neurology*, 1964, **14**, 307.
Spear P. D., Braun J. J., *Exp. Neurol.*, 1969, **25**, 331.
Steele J. C., Richardson J. C., Olszewski J., *Arch. Neurol.*, 1964, **10**, 333.
Steinman R. M., Haddad G. H. *et al.*, *Science*, 1973, **181**, 810.
Stroud M. H., Newman N. M. *et al.*, *Arch. Ophthalmol.*, 1974, **92**, 2.
Tahmoush A. J., Brooks J. F., Keltner J. L., *Arch. Neurol.*, 1972, **27**, 431.
Teräväinen H., Calne D. B., *Acta Neurol. Scand.*, 1980, **62**, 137.
Tsutsui J., Takeda J. *et al.*, *Neurophthalmology*, 1980, **1**, 149.
Wilbrand H., Saenger A., *Neurologie des Auges*, VIII, *Die Pathologie der Bahnen und Centren der Augenmuskeln*, 1921, Bergman, Munchen.
Wilson V. J., Maeda M., Franck J., *Brain Res.*, 1975a, **89**, 133.
Wilson V. J., Maeda M., Franck J., *Brain Res.*, 1975b, **96**, 357.

Digitized by Google

Wood C. C., Spear P. D., Braun J. J., *Brain Res.*, 1973, **60**, 231.
Yee R. D., Cogan D. G. *et al.*, *Arch. Ophthalmol.*, 1976, **94**, 1465.
Zee D. S., Robinson D. A., *Ann. Neurol.*, 1979, **5**, 405.
Zihl J., von Cramon D., *Brain*, 1979, **102**, 835.

ALDO LATERZA

ODONTALGIA

F. *odontalgie.* - I. *odontalgia.* - T. *Odontalgie.* - S. *odontalgia.*

SOMMARIO

Classificazione e diagnosi differenziale

In odontostomatologia, il dolore è certamente il sintomo dominante ed è sicuramente la causa che più frequentemente porta il paziente a consultare il dentista. Il paziente attribuisce al dolore maggiore importanza che non alla malattia stessa, che ne è la causa (ad es., il dolore pulpitico conseguente a un processo carioso). Il ruolo che ha il dolore, di «avvertire» che è in alto un'alterazione della struttura corporea spesso viene meno quando il paziente, cessato lo stimolo doloroso, ritiene di aver superato lo stato morboso. Lo stomatologo, per parte sua, si trova, viceversa, di fronte a un sintomo cui corrispondono numerosissime cause, che viene avvertito in modo diverso da paziente a paziente, che non è facilmente obiettivabile e riconoscibile. La conseguenza è che con troppa facilità viene formulata la diagnosi di «nevralgia», senza che vengano compiute le necessarie indagini per identificare la causa di questo stato doloroso. L'identificazione della causa non è tuttavia compito agevole, tanto che frequentemente può essere risolto *soltanto* in collaborazione con il neurologo, il radiologo, il neurochirurgo, l'otorinolaringoiatra, l'oculista e l'internista.

Per orientarsi in un campo così complesso è necessario avere presenti alcune nozioni fondamentali e, a questo proposito, è opportuno ricordare che la sede in cui si origina la sintomatologia dolorosa e la sede in cui questa viene avvertita non sono necessariamente identiche. Distinguiamo quindi:

1) il dolore localizzato, che corrisponde alla sede di provocazione (ad es., il dolore provocato dalla puntura di un ago, il dolore corrispondente a un processo infiammatorio, etc.);

2) il dolore proiettato, che viene avvertito perifericamente, in corrispondenza delle terminazioni sensitive di un tronco nervoso su cui si esercita lo stimolo irritativo (ad es., nevralgia del trigemino);

3) il dolore trasmesso, che non viene avvertito in corrispondenza della sede di insorgenza, né perifericamente o lungo il decorso di un nervo (ad es., il dolore dentale irradiato)..

Sotto il profilo della diagnosi differenziale occorre ricordare che le diverse zone di innervazione corrispondenti ai 3 rami del nervo trigemino (V paio dei nervi cranici) hanno una determinata distribuzione, cui non corrispondono le zone in cui si irradiano i dolori causati da affezioni odontogene (fig. 1). Da ciò l'importanza di conoscere le zone in cui si irradiano i dolori da cause odontoiatriche, considerando, ad es., che un dolore determinato da un'affezione come la disodontiasi del III molare inferiore può irradiarsi all'orecchio simulando un'affezione di questo organo.

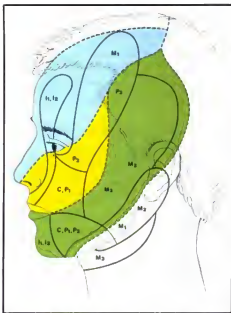



Fig. 1. Zone in cui si irradiano i dolori di origine odontogena e loro rapporto con i territori di innervazione del nervo trigemino. Prima branca del trigemino (oftalmica) *in blu*; seconda branca del trigemino (mascellare) *in giallo*; terza branca del trigemino (mandibolare) *in verde*. Zone di irradiazione dei singoli gruppi di denti: I_1) incisivo centrale; I_2) incisivo laterale; C) canino; P_1) primo premolare; P_2) secondo premolare; M_1) primo molare; M_2) secondo molare; M_3) terzo molare.

Esame del paziente

Il paziente che si rivolge al medico in quanto affetto da una sintomatologia dolorosa richiede, ovviamente, un soccorso immediato, che verrà messo in atto con la terapia. Una terapia corretta necessita della formulazione di una diagnosi, che non può essere espressa con termini generici, quali «nevralgia», «attacco nevralgico», etc., che potrebbero portare a conclusioni e interventi erronei.

La premessa di maggiore importanza per formulare correttamente una diagnosi è procedere *sistematicamente*, considerando i diversi elementi che caratterizzano il dolore.

Elementi essenziali sono: *a*) anamnesi; *b*) esame del cavo orale; *c*) controllo della sensibilità; *d*) esame radiografico.

a) *Anamnesi.* Per l'analisi e la diagnosi degli stati dolorosi, l'anamnesi rappresenta certamente uno degli elementi più importanti. Le domande che dovranno essere rivolte al paziente riguarderanno essenzialmente la localizzazione, il tipo e l'intensità del dolore. Potrà essere utile seguire il seguente schema.

1) *Sede del dolore*: si inviterà il paziente a indicare con

Digitized by Google

il dito l'area dolente con i suoi confini, a riferire se il dolore è limitato alla zona terminale di innervazione (dolore proiettato), o se la oltrepassa, se il dolore è diffuso o localizzato, se si irradia, se è superficiale o profondo.

2) *Tipo del dolore*: si indaga se il dolore è urente, ottuso, pulsante, penetrante, se insorge improvvisamente e poi scompare, sotto forma di attacco, se è duraturo, in maniera costante o variabile, etc.

3) *Periodo di insorgenza*: si indaga quando è insorto il dolore, con quale frequenza, se è continuo o periodico, se vi sono intervalli liberi, se interviene di notte o di giorno, se insorge in orto- o in clinostatismo, prima, durante o dopo i pasti, se insorge dopo affaticamento, o in occasione delle mestruazioni, etc.

4) *Intensità del dolore*: se leggero, modico, sopportabile, acuto, acutissimo, intollerabile.

5) *Fattori scatenanti*: si indaga se il dolore è spontaneo, se insorge per contatto diretto o stimolando determinate zone, se continua o scompare dopo che l'elemento scatenante ha cessato la sua azione, se insorge in relazione alla masticazione o all'assunzione di dolci, alcol, caffè; se è legato a fattori climatici, se insorge dopo attività stressanti, etc.

6) *Fattori concomitanti*: nausea, vomito, sudorazione, lacrimazione, rinorrea, arrossamento del viso, tremori palpebrali, dolori alla masticazione (prima, durante o dopo i pasti), otalgie, parestesie, etc.

7) *Affezioni diverse*: si indaga, infine, se il paziente è affetto da intossicazione (alcol, fumo, medicamenti, etc.), ipertensione arteriosa, malattie metaboliche, emicrania, tonsillite, malattie dell'orecchio, etc.

b) *Esame del cavo orale*. Verrà compiuto mediante sonda (specillo) e specchietto, sotto adeguata illuminazione e procedendo dall'esame dei denti (eventuali lesioni cariose più o meno profonde, denti fratturati, etc.), ai tessuti paradontali (colore, forma e volume delle gengive, tasche gengivali, vacillamento dei denti, infiammazioni, fistole, etc.), fornici buccali, lingua, pareti interne delle guance, etc.

c) *Controllo della sensibilità*. In odontoiatria il controllo della *sensibilità pulpare*, che si effettua mediante la prova elettrica (stimolazione con deboli correnti e appositi strumenti), o termica (calore: bastoncino di guttaperca riscaldata; freddo: batuffolo di cotone su cui si sarà portato un getto di cloruro di etile [pericolo di esplosione e di lesioni all'occhio!]). Questo esame fornirà informazioni sulla vitalità pulpare di un determinato dente. Informazioni più precise in merito alla capacità di conduzione dei rami del nervo trigemino si otterranno strisciando un batuffolo di cotone (rullo di cotone) o uno strumento smusso (compressore a palla) in corrispondenza delle diverse zone di innervazione (paziente a occhi chiusi). Normalmente il contatto viene avvertito come una sensazione di solletico: *normoestesia*. In condizioni patologiche si può avere: *anestesia*, se la sensazione non viene avvertita; *ipoestesia*, se viene avvertita con minore intensità rispetto alle zone adiacenti e soprattutto rispetto alla stessa sede controlaterale; *iperestesia*, se la sensazione è aumentata o addirittura dolorosa; *parestesia*, se si ha insorgenza spontanea di «formicolii», «punture di ago», etc.

L'ipoestesia e la parestesia sono frequentemente i segni iniziali di una perdita della sensibilità (osteomielite, distruzione di un nervo da parte di un tumore, etc.). Utile potrà essere anche un esame dei *punti di emergenza dei rami del trigemino*: 1ª branca, forame sopraorbitario; 2ª branca, forame infraorbitario; 3ª branca, forame mentoniero.

d) *Esame radiografico*. Panoramico, endorale (eventuali lesioni cariose, particolarmente nelle superfici mesiali e distali, comunicazioni con la camera pulpare, radici fratturate, granulomi apicali, cisti, comunicazioni col seno mascellare, etc.).

Etiopatogenesi delle odontalgie

Le cause principali delle algie provocate dal sistema gnatodentale sono distinguibili come segue.

Affezioni del sistema dentale

Le *affezioni della polpa* (v. POLPA DENTALE) rivestono la maggior importanza sotto forma sia di iperemia che di pulpiti. Possono essere causa di dolori continui, ma anche acuti, con intervalli liberi più o meno lunghi. Questi attacchi dolorosi, a un'analisi superficiale, possono essere scambiati anche per nevralgia del trigemino. L'indagine verrà rivolta alla messa in evidenza di lesioni cariose anche nascoste (radiografie endorali, *bite-wing*: la radiografia è munita di una linguetta che verrà stretta fra i denti, prevalentemente i molari, di cui riprodurrà particolarmente le corone; esame della vitalità pulpare, etc.). Occorrerà esaminare anche la possibilità che la sintomatologia sia dovuta ad abrasioni del colletto, con ipersensibilità, a denticoli entro il cavo pulpare, etc. L'intervento terapeutico d'urgenza mirerà a sedare il dolore: medicazione mediante batuffolo di cotone leggermente imbevuto con clorofenolo, anestetico, eugenolo; previa anestesia locale, eventuale apertura della cavità e asportazione della polpa infiammata, oppure estrazione, etc.

Anche le *affezioni del parodonto* (v. PARODONTOPATIE; PARODONTITI) possono dar luogo a una sintomatologia dolorosa quando siano dovute a gengiviti, tasche gengivali profonde, ascessi gengivali (ripulitura della tasca sotto anestesia locale, eventuale trattamento antibiotico con spiramicina: Rovamicina ®, compresse 500 mg, 1 ogni 6 h per 4-5 giorni); inoltre a lesioni gengivali per protesi mobili o fisse, otturazioni o corone con margini debordanti, etc. Le affezioni del parodonto apicale (granulomi, ascessi) possono essere causa di dolori, con andamento subacuto, periodici, ma anche con sintomatologia acuta a tipo nevralgico (esame radiografico, senso di allungamento del dente, vacillamento); l'intervento terapeutico consiste nell'apertura del dente, nella somministrazione di analgesici e di antibiotici (ampicillina, amoxicillina: 250 mg ogni 6-8 h, etc.), o nell'eventuale estrazione sotto protezione antibiotica in anestesia locale. Dopo *estrazioni dentali* si possono avere dolori, anche molto acuti, per alveolite postestrattiva, infrazioni della parete alveolare, lesioni del nervo mandibolare. In questi casi, dopo controllo radiografico, occorre talvolta revisionare la ferita postestrattiva in anestesia locale e somministrare analgesici e antibiotici. Anche i *denti inclusi* (disodontiasi del III molare inferiore, superiore, canini inclusi, etc.) possono essere causa di dolori, sia per la pressione o infiammazione causate sui tessuti vicini, sia per carie.

Infine dovranno essere presi in considerazione i *residui radicolari*, i *corpi estranei*, le *protesi mobili*, che possono causare pressione sull'arcata alveolare riassorbita e quindi sul nervo mandibolare, sul nervo mentoniero, etc., oppure decubito a livello dei tessuti molli: in questi casi occorre rimuovere la protesi, prescrivere pomate con anestetici e cortisonici a uso topico.

Cisti e tumori

Il primo sintomo di una cisti o di una neoformazione a carico delle ossa mascellari può essere costituito da un

Digitized by Google

dolore di tipo nevralgico, anche se le alterazioni della sensibilità possono intervenire tardivamente per la lenta crescita delle neoplasie o cisti. I dolori possono essere causati dalla compressione o da un'irritazione esercitata direttamente su un tronco nervoso.

Affezioni non odontogene delle strutture mascellari

Nel mascellare superiore il *seno mascellare* può essere causa di dolori nevralgici di non chiara definizione. Per la diagnosi ci si avvarrà dell'anamnesi: eventuali interventi sul seno mascellare, estrazioni dentarie con fistola orosinusale, etc.; dell'esame clinico: dolore alla pressione esercitata sulla fossa canina, dolore alla percussione dei denti, etc.; dell'esame radiografico: corpi estranei, velamento del seno mascellare, neoplasie, etc. Altre cause di dolori nevralgici, spesso non riconosciute, possono essere le affezioni croniche delle *ghiandole salivari* (sialoadeniti, calcoli salivari, etc.). Per la terapia specialistica si rimanda ai trattati.

Sindrome algico-disfunzionale dell'articolazione temporomandibolare o sindrome di Costen

Questa sindrome, descritta da Costen, è caratterizzata da disturbi a livello dell'articolazione temporomandibolare (scrosci articolari durante la masticazione, diminuzione dell'udito, ronzii, dolori all'orecchio, alla zona occipitale, etc.). È correlata alla perdita dei molari e premolari e al conseguente spostamento del condilo mandibolare in direzione craniodorsale e irritazione diretta o indiretta del nervo auricolotemporale e della corda del timpano. In questo quadro algico-disfunzionale rientra ca. il 37% delle sindromi dolorose della regione maxillofacciale. L'indagine clinica sarà rivolta al controllo radiografico dell'articolazione temporomandibolare, all'esame clinico della dentatura: assenza dei molari, otturazioni o protesi difettose, spostamento dei denti conseguente a estrazioni, diminuzione dell'altezza verticale, etc. Per la terapia specialistica si rimanda a testi specifici dei disturbi dell'articolazione temporomandibolare.

Bibliografia

Anderson D. J., Matthews B., *Pain in the Trigeminal Region*, 1977, Elsevier-North Holland, Amsterdam.

Symposium on Pain, *Dent. Clin. North Am.*, 1978, **22**, n. 1.

GIORGIO BOREA

ODONTOMA: V. DENTI (IV, 2160).

ODORATO: V. OLFATTO.

OESOPHAGOSTOMUM GENERE

È un genere dei Nematodi appartenente alla famiglia *Strongylidae* (*Strongylida, Secernentea*), che comprende specie parassite dell'intestino di vari mammiferi tra cui, tra gli animali da allevamento, suini, pecore e capre; alcune specie parassitano i primati ed occasionalmente anche l'uomo.

Sono vermi di dimensioni variabili tra 8-12 mm di lunghezza e 0,3-0,4 mm di larghezza, rivestiti da una cuticola striata trasversalmente, che, nella parte anteriore, si dilata formando un rigonfiamento ovoidale in cui si apre la capsula boccale; questa, poco profonda, è circondata esternamente da 6 papille e alloggia nella sua cavità una «corona radiata» formata da lamine o setti piramidali disposti in ordine anteroradiale, variabili per numero nelle diverse specie. Alla base della cavità orale, in corrispondenza dei 3 lobuli esofagei che delimitano il lume triradiato dell'esofago, si individuano 3 piccoli denti ricurvi. Il maschio presenta spicole copulatrici assai lunghe (ca. 1 mm) ricurve posteriormente, il *gubernaculum* e una borsa caudale campanulata, sostenuta da coste il cui numero e disposizione sono tipici del genere. Nella femmina, sempre leggermente più grande del maschio, la vulva si apre posteriormente in posizione preanale.

Il ciclo di vita è simile per le varie specie di *Oesophagostomum*: le uova del parassita vengono eliminate con le feci e, in condizioni ottimali di umidità e temperatura, dopo 24-48 h di maturazione in ambiente esterno liberano una larva di primo stadio (L_1) che, migrando tra la vegetazione, in 5-7 giorni compie due mute successive, diventando infestante. L'infestazione si contrae per ingestione di verdure contaminate, ma, secondo alcuni AA. (Brumpt), anche per penetrazione attiva delle larve (L_3) attraverso la cute, seguendo un percorso simile a quello delle larve di *Ancylostoma duodenale* (v. ANCHILOSTOMIASI). Queste pervengono nel colon e penetrano nella sua parete sino allo strato muscolare. Tale invasione tessutale causa flogosi con ammassamento intorno alla larva di linfociti, plasmacellule e polimorfonucleati, esternamente ai quali nello spessore della mucosa e sottomucosa si organizza uno strato connettivale; si formano così dei noduli, o cisti, di 1-2 cm di diametro, all'interno dei quali la larva cresce e muta in L_4. Questa erompe successivamente dal nodulo, cade nel lume intestinale e si trasforma in verme adulto. Nella prima infestazione le larve rimangono nel nodulo 6-12 giorni, mentre in quelle successive la reazione tessutale è più intensa con la formazione di noduli di dimensioni più grandi nel cui interno la larva rimane prigioniera anche per diversi mesi, immersa in un materiale purulento di color giallo-verdastro. Al momento della rottura dei noduli si può avere emorragia per l'effrazione dei vasi adiacenti con fenomeni di dissenteria; talora è segnalato qualche caso di peritonite, causata dalla rottura del nodulo verso l'esterno, nella cavità addominale.

Oe. apiostomum (*sin.*: *bifurcum, brumpti, eculiatum*) ed *Oe. stephanostomum*, solitamente parassiti di scimmie antropomorfe, sono le specie repertate nell'uomo; *Oe. apiostomum* è stato riscontrato in diversi soggetti nell'Africa orientale e occidentale, in India, in Cina, nelle Filippine e in Indonesia, mentre *Oe. stephanostomum* è stato repertato una sola volta (Thomas, 1910), in Brasile. I casi umani, peraltro, potrebbero essere molto più frequenti in quanto le uova di questi parassiti (70×40 μm) non sono distinguibili da quelle di *A. duodenale* e *Necator americanus*.

La prevenzione dovrebbe consistere, essenzialmente, nell'evitare la contaminazione dell'ambiente con feci di animali parassitati e la penetrazione delle larve attraverso la pelle.

Il trattamento con antielmintici, gli stessi usati contro *A. duodenale*, è efficace contro i vermi adulti nell'intestino, ma non è attivo nei confronti delle larve nei noduli.

Bibliografia

Chandler A. C., Read C. P., *Introduction to Parasitology*, 1967, 10 ed., Wiley, New York.

Faust E. C., Russell P. F., Jung R. C., *Craig and Faust's Clinical Parasitology*, 1970, 8 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.

GIANFRANCO BORTOLETTI

OFTALMITE

F. *ophtalmie*; *ophtalmite*. - I. *ophtalmia*; *ophthalmitis*. - T. *Ophthalmie*; *Augenentzündung*. - S. *oftalmía*; *oftalmitis*.

Etimologicamente il termine *oftalmite* definisce qualsiasi processo infiammatorio dell'occhio e degli annessi, costituendo però una denominazione impropria e antiquata, che, in pratica, oggi viene mantenuta soltanto per alcuni

Digitized by Google

determinati processi morbosi: o. dei neonati, o congiuntivite blenorragica (v. CONGIUNTIVITI; OFTALMOBLENORREA); o. delle nevi, o congiuntivite attinica (v. CONGIUNTIVITI); o. purulenta, o endoftalmite (v. UVEA); o. d'Egitto, o congiuntivite tracomatosa (v. TRACOMA); o, simpatica (v. UVEA).

RED.

OFTALMOBLENORREA

F. *ophtalmoblennorrhée.* - I. *ophthalmoblennorrhea.* - T. *Ophthalmoblennorrhöe.* - S. *oftalmoblenorrea.*

Definizione

Con questo nome si designa una congiuntivite acuta caratterizzata da secrezione purulenta, che può insorgere in ogni età con particolari caratteristiche cliniche in rapporto a quest'ultima.

La più comune causa etiologica dell'oftalmoblenorrea è (o meglio era, poiché questa forma è notevolmente diminuita di frequenza in molti paesi), sia per il neonato che per l'adulto, il gonococco (v. NEISSERIA GENERE).

Quadri clinici

Nel *neonato* la o. comincia, per lo più, al 2°-3° giorno dalla nascita in uno o in entrambi gli occhi. Nel 1° stadio (*infiltrazione*) le palpebre sono arrossate e tumefatte con cute tesa; divaricandole (il che avviene con difficoltà), fuoriesce dalla rima palpebrale un liquido sieroso, talora giallastro, con qualche fiocco di catarro. La congiuntiva bulbare appare chemotica e sollevata in cercini in corrispondenza dei fornici; quella palpebrale è tumida, iniettata, liscia. Segue, dopo alcuni giorni (5-8), lo stadio della *piorrea* (2° stadio); le palpebre, allora, si detumefanno, sono meno rosse e la secrezione da sierosa si fa francamente purulenta, mentre la congiuntiva palpebrale si ispessisce con i caratteri di una ipertrofia papillare. Nel 3° stadio o della *risoluzione*, che si osserva nel suo aspetto tipico in casi non trattati, si constata un graduale aumento dello stato ipertrofico congiuntivale, mentre la secrezione diminuisce e si fa mucopurulenta o addirittura catarrale. Gradualmente i fatti secretivi e ipertrofici si risolvono e, dopo una diecina di settimane dall'inizio della malattia, la congiuntiva ha riacquistato il suo aspetto normale. In qualche caso, tuttavia, si possono osservare tenui cicatrici e pliche provocate dal saldamento di cercini determinatisi nella fase chemotica.

Il decorso suddescritto è quello prettamente congiuntivale e benigno dell'o.; esso si può però complicare nel 2° stadio con alterazioni corneali. Queste sono rappresentate da ulcerazioni periferiche e centrali, talvolta tanto gravi da condurre a perforazione. Tali ulcerazioni sono dovute sia all'impianto di gonococchi sulla cornea, che ai disturbi di nutrizione tessutale provocati dalla notevole chemosi congiuntivale. È noto come la prognosi della malattia fosse un tempo particolarmente grave per la frequenza e la gravità della compromissione corneale che conduceva a riduzione o addirittura a perdita della visione, anche bilateralmente.

Come agenti della congiuntivite purulenta del neonato sono stati descritti, oltre al gonococco (che penetra, di regola al momento della nascita, dai genitali infetti della madre, nella rima palpebrale socchiusa; ma la contaminazione può avvenire anche nell'utero in occasione di manovre esplorative a membrane rotte, o dopo la nascita), altri batteri, quali lo pneumococco, il micrococco catarrale, *Escherichia coli* e, ancora più raramente, altri microrganismi.

Da segnalare, una particolare forma di congiuntivite purulenta di origine virale, la cosiddetta o. da inclusi (*Einschlussblennorrhöe*). Questa insorge più tardivamente della forma gonococcica, cioè verso il 6°-10° giorno, e in genere ha un decorso più mite e meno acuto, anche se più prolungato, con secrezione mucopurulenta ed esito in una ipertrofia papillare secretiva congiuntivale. Non si notano complicanze corneali salvo una lieve partecipazione epiteliale ed eccezionalmente una tenue vascolarizzazione limbare. Questa congiuntivite è provocata da un agente particolare dapprima ascritto ai virus, e successivamente, insieme con gli agenti del tracoma, della psittacosi, del linfogranuloma venereo e altri della patologia animale, alle *Chlamydiae*, organismi che si differenziano dai virus, ma anche dalle rickettsie e dai batteri, con i quali hanno in comune certe caratteristiche. L'agente dell'o. da inclusi cui si è dato il nome di *Chlamydia oculogenitalis,* si riscontra nei genitali materni, ove determina una cervicite poco appariscente, e anche nell'uretra maschile, dando luogo a un'uretrite abatterica di poca importanza; esso è morfologicamente identico a quello del tracoma, ciò che condusse (soprattutto la scuola viennese) ad affermare l'unicità dei virus dell'o. da inclusi e del tracoma. Oggi, nonostante che tali concetti siano stati ripresi dalla scuola giapponese e più tardi soprattutto da quella londinese (v. TRACOMA), si propende piuttosto a considerare le due forme solo come strettamente imparentate, ma non identiche, e la forma da inclusi viene qualificata (Lindner) come *paratracoma.*

La congiuntivite purulenta degli *adulti* (e delle bambine con vulvovaginite), quando sia sostenuta dal gonococco, ha un decorso più grave di quella del neonato, sia per la sua intensità, sia per la maggiore frequenza delle complicanze corneali. *C. oculogenitalis,* nella congiuntiva dell'adulto non provoca una forma purulenta, ma una congiuntivite ipertrofica con follicoli, simile al tracoma acuto, che, per la particolare frequenza con la quale viene constatata in frequentatori di piscine contaminate, è conosciuta col nome di *congiuntivite da piscina.*

Terapia

La *terapia* delle congiuntiviti purulente da gonococco segna l'abbandono quasi completo dei vecchi sistemi (lavaggi ripetuti con sublimato, permanganato, ossicianuro di mercurio; causticazioni col nitrato d'argento; instillazioni congiuntivali di preparati argentici; etc.) a favore del trattamento sulfamidico e antibiotico in genere (specialmente penicillina), sia generale che locale. Con questi mezzi il decorso è notevolmente abbreviato e la prognosi è favorevole in ogni caso trattato precocemente. Tale terapia è indicata anche per la o. da inclusi il cui agente è sensibile anche ad altri antibiotici (aureomicina, terramicina, cloramfenicolo, etc.).

Profilassi

La riduzione delle affezioni veneree ha reso oggi meno importante il problema della profilassi delle congiuntiviti purulente dei neonati. Ricordiamo tuttavia i meriti che spettano a Credé per avere introdotto la forma di profilassi che va sotto il suo nome e che consiste nell'instillazione di 1 goccia di nitrato d'argento al 2% nel fornice congiuntivale subito dopo la nascita. Questa tecnica ha salvato molti occhi nel secolo scorso e nel primo quarantennio dell'attuale. Oggi la profilassi può essere eseguita anche mediante chemioterapici ed antibiotici.

V. anche: CHLAMYDIA (III, 2164); CONGIUNTIVITI (IV, 940); GONORREA (VII, 582); NEISSERIA GENERE; TRACOMA.

GIAMBATTISTA BIETTI *

Digitized by Google

OFTALMODINAMOMETRIA

F. *ophtalmodynamométrie.* - I. *ophthalmodynamometry.* - T. *Ophtalmodynamometrie.* - S. *optalmodinamometria.*

L'oftalmodinamometria è una metodica di esame che permette di misurare la pressione arteriosa, sistolica e diastolica, a livello dell'arteria centrale della retina, alla sua emergenza dalla papilla ottica. I valori pressori registrati riflettono, in realtà, i livelli tensivi dell'arteria oftalmica e del territorio della carotide interna e hanno valore solo se rapportati ai valori della pressione arteriosa omerale. Infatti, le variazioni del rapporto pressione retinica/pressione omerale hanno un significato semeiologico importante in numerose sindromi vascolari cerebrali, in particolare nelle sindromi ostruttive della carotide o dei suoi rami terminali, essendo espressione di alterazioni della resistenza al deflusso nel territorio carotideo e cerebrale. Dopo il primo oftalmodinamometro di Baillart (1917) sono stati proposti numerosi altri modelli più precisi, anche se basati sullo stesso principio dinamometrico. Ricordiamo l'oftalmodinamometro a indentazione di Müller (fig. 1), quello a suzione di Mikuni e quello ad applanazione di Von Baurmann.

In tutti i casi, la misurazione della pressione arteriosa retinica (P.A.R.) si effettua mediante un dinamometro a molla applicato perpendicolarmente al bulbo oculare e la contemporanea osservazione con l'oftalmoscopio diretto delle variazioni indotte sui vasi retinici dalla compressione graduale esercitata sul guscio sclerale. Quando il progressivo aumento della pressione endoculare, determinato dall'asta dell'oftalmodinamometro, eguaglia la pressione diastolica dell'arteria centrale retinica si osserva la comparsa di una pulsazione arteriosa (valutazione della pressione diastolica) che perdura fino a quando la compressione supera la pressione sistolica; a questo punto la testa del nervo ottico appare esangue per collabimento delle pareti vasali e si registra il valore della pressione sistolica dell'arteria centrale retinica. Apposite tavole di conversione, che tengono conto del tono oculare di base, permettono quindi di valutare la P.A.R. in mmHg.

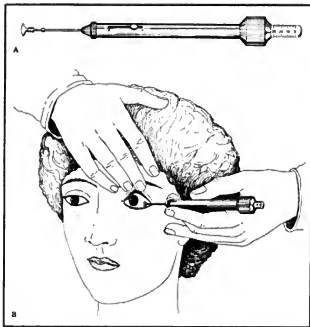



Fig. 1. *A*) Oftalmodinamometro di Müller. *B*) Applicazione dell'oftalmodinamometro di Müller sul bulbo oculare. (*Da W. Straub, modificata e ridisegnata*).

L'oftalmodinamografia, introdotta da Hager nel 1958, permette invece di registrare contemporaneamente in un unico tracciato i valori della pressione arteriosa omerale, l'oscillogramma dell'arteria oftalmica con i suoi valori pressori e il suo volume pulsatorio nel tempo, prescindendo dai valori dell'oftalmotono. Con questa tecnica è inoltre possibile misurare la P.A.R. anche quando opacità dei mezzi diottrici oculari, occlusioni dell'arteria centrale retinica, pupille miotiche, o altri impedimenti, rendano impossibile l'esecuzione dell'o.

In condizioni normali la P.A.R. è il 60-80% di quella omerale; quando il rapporto pressione retinica/pressione omerale si riduce è ipotizzabile una stenosi o un'occlusione carotidea. Ugualmente significativa è una differenza fra i due lati superiore a 15 mmHg. L'aumento della sola pressione diastolica è indicativo di un rallentamento del circolo cerebrale, mentre una diminuzione isolata di essa presuppone un acceleramento del flusso cerebrale per esclusione temporanea o definitiva di una parte del letto vascolare encefalico.

Per un'esatta valutazione del significato clinico dell'o. bisogna però tenere presente le vaste possibilità di compenso vascolare a livello del poligono di Willis. Pertanto l'o. rappresenta attualmente un esame collaterale nello studio del circolo cerebrale, senza valore diagnostico assoluto, ma utile come conferma o indirizzo verso altre indagini più precise.

Bibliografia.

Duke-Elder S., *System of Ophthalmology*, IV, 1968; VII, 1962, Kimpton, London.
Von Nielsen P., *Ophthalmodynamometrie*, in Straub W. ed., *Die ophthalmologischen Untersuchungsmethoden*, 1970, Enke, Stuttgard.

PAOLA PIVETTI PEZZI

OFTALMOPLEGIA

F. *ophtalmoplegie.* - I. *ophtalmoplegia.* - T. *Ophtalmoplegie.* - S. *optalmoplejía.*

SOMMARIO

Definizione e classificazione

Col termine *oftalmoplegia*, o *paralisi oculare*, si intende, per la maggior parte degli AA., qualunque deficit della motilità oculare di origine neurogena. Vengono esclusi tutti quei deficit in cui non siano primitivamente lese, in qualunque loro tratto, le vie nervose deputate ai movimenti dell'occhio. A seconda che siano interessati i muscoli oculari estrinseci oppure quelli intrinseci si distinguono un'*o. esterna* e un'*o. interna*.

Secondo altri AA., invece, rientrano nel termine di o. anche le affezioni del sistema neuromuscolare, cioè anche le *o. miogene*.

Le o. vengono classificate in base alla sede in cui si

estrinseca la lesione nervosa: 1) paralisi tronculari o radicolari, 2) paralisi fascicolari, 3) paralisi nucleari, 4) paralisi sopranucleari.

Paralisi tronculari o radicolari

Sono deficit della motilità oculare dovuti a una lesione situata a valle dell'emergenza del nervo dal tronco encefalico. Queste paralisi possono presentarsi sia come «paralisi isolate» di un singolo tronco nervoso, sia come «paralisi combinate».

Possono essere «monoculari» o «binoculari», a seconda che interessino la motilità di un solo o di ambedue i bulbi oculari.

Quando è interessato il III paio dei nervi cranici, si possono avere paralisi totali o paralisi parziali a seconda che tutti i muscoli innervati da questo nervo, o solo una parte di essi, presentino un deficit della motilità. Nella paralisi totale si attua l'associazione di o. esterna e o. interna (muscoli dell'iride e del corpo ciliare).

Le paralisi tronculari più frequenti sono quelle del III e del VI, assai più rare quelle del IV paio dei nervi cranici.

Le paralisi tronculari sono molteplici, e tra di esse le più comuni sono quelle di natura tossica (dismetabolica o batterica), infiammatoria, traumatica e tumorale.

Le paralisi tronculari combinate degli oculomotori hanno un notevole valore diagnostico di localizzazione. Esse realizzano, infatti, la «sindrome della fessura sfenoidale» e, se associate a lesioni del nervo ottico, la «sindrome dell'apice orbitario».

Nell'etiologia di queste due sindromi vanno ricordate le cause flogistiche (in particolare le osteoperiostiti e le osteiti di varia natura, le sinusiti sfenoidali, etc.), i traumi orbitari e soprattutto i tumori (sarcomi, meningiomi della piccola ala dello sfenoide, tumori a partenza rinofaringea).

Vanno ricordate, inoltre: la «sindrome del seno cavernoso», di natura tromboflebitica, in cui a una paralisi combinata, si associano esoftalmo e compromissione generale e nervosa, e la «sindrome petrosfenoidale», in cui sono presenti sordità e nevralgie del trigemino. In quest'ultima sindrome la lesione è situata a livello del crocevia petrosfenoidale; l'etiologia è, per lo più, tumorale, e molto spesso sono in causa tumori peritubarici di natura sarcomatosa.

Paralisi fascicolari

Sono quelle paralisi in cui la lesione è situata all'interno del tronco encefalico fra il nucleo e l'emergenza del nervo. Per tale ragione vengono interessati anche i fasci piramidali al disopra della decussazione: si realizzano, così, delle sindromi particolari dette «emiplegie alterne».

A seconda del livello della lesione nel tronco cerebrale si distinguono l'*emiplegia alterna superiore* (lesioni nei peduncoli cerebrali) e l'*emiplegia alterna inferiore* (lesioni protuberanziali).

Nell'ambito della prima si distinguono: la sindrome di Weber, caratterizzata da paralisi del III paio ed emiplegia controlaterale; la sindrome di Benedikt, in cui si hanno paralisi del III, emiplegia facciale, emicorea, emiatetosi; la *sindrome dell'arteria cerebrale posteriore* con paralisi del III, emiplegia controlaterale, emianopsia omonima.

Nelle lesioni protuberanziali possono manifestarsi: la *sindrome di Millard-Gubler* (paralisi del VI e del VII con emiplegia controlaterale); la *sindrome di Foville*, in cui ai sintomi della precedente si aggiunge una paralisi di sguardo omolaterale per interessamento dei nuclei del VI; la *sindrome dell'arteria cerebellare superiore* caratterizzata da paralisi del IV omolaterale, emisindrome cerebellare omolaterale, emianestesia termica e dolorifica controlaterale.

Nell'etiologia delle paralisi fascicolari sono essenzialmente da ricordare cause tumorali ma soprattutto vascolari, ma anche infiammatorie (ascessi cerebrali, etc.).

Paralisi nucleari

Sono quelle in cui la lesione è a livello dei nuclei: non sono di facile diagnosi e spesso è assai arduo differenziarle da quelle tronculari. Spesso, infatti, per affermarne la diagnosi è necessaria la presenza di altri segni di lesione cerebrale (ad es., encefalite, etc.).

Nelle lesioni del III, che, come è noto, ha diversi nuclei a peculiare disposizione, si possono avere varie associazioni di paralisi e anche paralisi isolate (interessanti o la muscolatura estrinseca o quella intrinseca).

Nell'ambito delle paralisi nucleari vanno ricordate le o. acute, subacute (polioencefalite superiore acuta di Wernicke [v. ENCEFALITI, V, 1684], o. nucleare subacuta) e le o. croniche, tra cui, in particolare, l'o. nucleare progressiva, denominata anche o. esterna progressiva. Quest'ultima inizia spesso in età giovanile con ptosi intermittente, cui segue lentamente, nel tempo, una paralisi atrofica bilaterale di tutti i muscoli estrinseci. Quasi costantemente risparmiata è invece la motilità oculare intrinseca.

Per l'etiopatogenesi dell'o. nucleare progressiva non è stato raggiunto ancora l'accordo in quanto alcuni tendono a farla rientrare nelle distrofie muscolari (v. DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE, V, 451; v. anche sotto, col. 1525).

Nel campo delle o. nucleari vanno inoltre fatte rientrare quelle dovute ad aplasia di nuclei per malformazioni congenite mono- o bilaterali. Ricordiamo che, secondo alcuni AA., la sindrome di Türck-Duane, caratterizzata da impossibilità più o meno completa di abdurre l'occhio, con retrazione del bulbo e restringimento della rima palpebrale durante i tentativi che il soggetto compie per addurre, rientrerebbe in queste forme. Per quest'ultima sindrome, alcuni AA., come è noto, prospettano, invece, una possibile etiologia muscolare (fibrosi del retto esterno).

Un accenno merita pure la paralisi ciclica degli oculomotori, affezione congenita della prima infanzia, in cui si alternano paresi e iperfunzioni dei muscoli oculari; alla base di questa caratteristica forma starebbero disturbi di irrorazione nucleare di origine neurovegetativa.

Nell'etiologia delle paralisi nucleari entrano in particolar modo le forme infiammatorie, i disturbi di irrorazione e i tumori. Assai frequente, un tempo, la natura luetica.

Paralisi sopranucleari

Sono interessate le vie coordinatrici o i centri corticali della motilità oculare, per cui si vengono a realizzare dei deficit di funzione (funzione del guardare in alto, in basso, di convergere, etc.). Tali paralisi vengono infatti anche dette di funzione o di sguardo (v. OCULOMOZIONE).

In tutte queste forme è bene ricercare la motilità volontaria e quella riflessa che possono essere colpite separatamente e contemporaneamente.

Si distinguono le paralisi di verticalità, di lateralità, di convergenza. Nelle prime si possono avere, oltre alle forme pure, quelle associate a paralisi della convergenza (sindrome di Parinaud); se i movimenti riflessi sono conservati (paralisi dissociata), generalmente la lesione è

Digitized by Google

nel fascio genicolato; se la paralisi è totale la lesione è a livello, o in vicinanza, dei tubercoli quadrigemini anteriori.

Anche nelle paralisi di lateralità distinguiamo forme dissociate, complete o totali; nel primo caso la lesione è nel centro oculogiro o nel fascio genicolato, nel secondo caso è a livello del mesencefalo.

Per quanto riguarda la paralisi della convergenza, essa può presentarsi in forma isolata, associata a paralisi dell'accomodazione o a paralisi di verticalità.

Le cause delle paralisi sopranucleari sono molteplici e comprendono lesioni infiammatorie, vascolari, tumorali, degenerative, etc.

Bibliografia

Guillaumat L., Morax P., Offret G., *Neuro-Ophtalmologie*, 1959, Masson, Paris.
Lawton Smith J., *Neuro-Ophthalmology*, III, IV, 1968, Mosby, St. Louis.
Morone G., *La pupilla*, 1960, Idea, Roma.
Ottonello P., Vassura G. W., *Neuroftalmologia*, 1959, Cappelli, Bologna.
Walsh F. B., *Clinical Neuro-Ophthalmology*, 1969, Williams & Wilkins, Baltimore.

GIULIO MORONE

Semeiologia e patogenesi

La paralisi dell'oculomotore comune (III paio di nervi cranici), che innerva i muscoli elevatore della palpebra, retto superiore, retto inferiore, retto interno e piccolo obliquo e che contiene fibre parasimpatiche che innervano il muscolo sfintere dell'iride e il muscolo ciliare, determina, per una lesione totale (fig. 1): ptosi palpebrale, strabismo divergente con rotazione del globo oculare verso l'esterno, per la prevalente azione funzionale del retto esterno (innervato dal VI), con diplopia crociata (v. DIPLOPIA), impossibilità a ruotare l'occhio verso l'alto, verso il basso e verso l'interno; midriasi con rigidità pupillare alla luce e all'accomodazione.

Nelle paralisi solo estrinseche, la motilità pupillare è conservata; in quelle parcellari solo alcuni muscoli sono deficitari e quindi il globo oculare è impossibilitato a muoversi limitatamente all'ambito dei muscoli colpiti. A volte può esservi solo una ptosi con motilità oculare conservata e quindi normale visione binoculare.

Nelle paralisi parcellari dei muscoli retto superiore ed inferiore vi sarà impossibilità alla vergenza verso l'alto e verso il basso del globo oculare, con diplopia verticale.

Per quanto riguarda la patogenesi più frequentemente in causa nel determinare un danno dell'oculomotore comune ai vari livelli, ricordiamo, in generale, che una lesione nucleare può essere determinata da patologia vascolare, demielinizzante, o da gliomi infiltranti; una lesione fascicolare può essere determinata da patologia vascolare (sindromi alterne) o tumorale; una lesione interpeduncolare, da aneurismi o da processi meningitici; una lesione intracavernosa da fistola carotidocavernosa, da infiammazioni granulomatose, da aneurismi, da tumori delle meningi e dell'ipofisi o da tumori metastatici; una lesione nell'orbita può essere determinata da infiammazioni non specifiche (*pseudotumor orbitae*), traumi, tumori.

Una lesione dell'oculomotore comune è spesso determinata anche dal diabete; può aversi in corso di polinevriti (sindrome di Guillain-Barré [v. GUILLAIN-BARRÉ, SINDROME DI], sindrome di Fischer), in caso di emicrania, e in particolari sindromi, come nella paralisi ciclica dell'oculomotore comune (Bielschowsky).

La paralisi del nervo trocleare o patetico (IV paio di nervi cranici), che innerva il muscolo grande obliquo, determina un lieve strabismo convergente con diplopia omonima e impossibilità a ruotare il globo oculare verso il basso e all'interno (fig. 2).

Clinicamente piuttosto raro, il deficit del nervo trocleare è il più delle volte congenito e quindi compensato da una rotazione stabile del capo sulla spalla (torcicollo oculare). Più raramente, se isolata, la paralisi è conseguente a traumi cranici, disturbi vascolari o metabolici (diabete). Associata a deficit degli altri nervi oculomotori, la paralisi del nervo trocleare è espressione di danno a livello della fessura orbitaria o dell'orbita (meningiomi, *pseudotumor orbitae*, etc.).

La paralisi del nervo abducente (VI paio di nervi cranici), che innerva il muscolo retto esterno, determina uno

A B C D E F

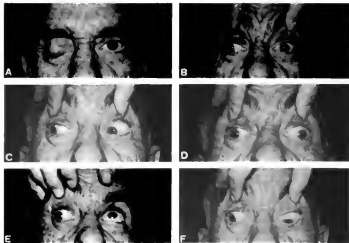



Fig 1. Paralisi totale del nervo oculomotore comune di destra. *A*) Ptosi palpebrale; *B*) in posizione primaria deviazione del globo oculare di destra verso l'esterno; midriasi paralitica; *C*) laterovergenza destra normale; *D*) laterovergenza sinistra con impossibilità alla rotazione interna del globo oculare di destra; *E*) vergenza verso l'alto con impossibilità alla rotazione del globo oculare di destra; *F*) vergenza verso il basso con impossibilità alla rotazione verso il basso dell'occhio di destra. (*Osservazione Bini*).

Fig. 2. Paralisi del nervo trocleare o patetico di destra. *A*) posizione primaria normale; *B*) nella laterovergenza verso sinistra e verso il basso deficit della rotazione interna e verso il basso dell'occhio destro. (*Osservazione Bini*).

strabismo convergente con diplopia omonima e impossibilità a ruotare il globo oculare verso l'esterno (fig. 3). La paralisi di questo nervo può non essere segno di livello di lesione, ma può essere espressione di una « patologia a distanza » come nell'idrocefalo, nello *pseudotumor*, nei tumori cerebrali e in tutte quelle condizioni che determinano un aumento della pressione endocranica. Può essere determinata dal diabete, da sindromi meningitiche, da traumi o da neuropatie parainfettive.

È indicativo di livello lesionale: un deficit dell'abducente nelle sindromi pontine di natura vascolare, demielinizzante o tumorale; nelle sindromi dell'angolo pontocerebellare di natura tumorale; nelle lesioni della fossa cranica media da tumori, apiciti della rocca, infiammazioni delle meningi; nelle lesioni della fessura sfenoidale o del seno cavernoso (associate a deficit del III e IV), da malformazioni arterovenose, da tumori e da processi flogistici.

Per quanto concerne l'innervazione intrinseca dell'occhio e i riflessi iridei (reazione all'accomodazione, reazione alla convergenza, riflesso fotomotore, etc.), con i relativi quadri patologici (rigidità pupillare, pupilla tonica, fenomeno di Argyll Robertson, etc.), si rinvia alle voci: PUPILLA E PUPILLARI RIFLESSI; ARGYLL ROBERTSON, SEGNO DI.

Le *paralisi associate*, più o meno complete, di tutti i nervi oculomotori unilaterali o bilaterali, parcellari o totali (eventi, questi, non del tutto rari) sono espressione, o di patologie non strettamente neurologiche, ma a livello della placca neuromuscolare, o del muscolo (miastenia oculare e sindromi pseudomiasteniche, o. cronica progressiva, distrofia miotonica, miopatie distiroidee e altre), o anche di una lesione delle vie sopranucleari della motilità oculare (paralisi di sguardo orizzontale e verticale, paralisi sopranucleare progressiva o sindrome di Steele-Richardson-Olszewski), sindromi pseudobulbari o sindromi parkinsoniane (v. OCULOMOZIONE).

Deficit più strettamente neurologici per lesioni combinate dei nervi oculomotori, in genere unilaterali, si verificano più frequentemente per patologie a livello dell'orbita (come nello *pseudotumor orbitae* o in tumori a invasione endorbitaria), o a livello della base (sindrome di Garcin), nei «tumori a colata» o nelle meningiti (più frequentemente quelle croniche di natura tubercolare).

V. anche: DIPLOPIA; STRABISMO.

Condizioni cliniche associate a oftalmoplegia

La paralisi oculare è senza dubbio un segno di fondamentale importanza nella diagnostica neurologica.

Per quanto riguarda le lesioni del nucleo e della porzione fascicolare è evidente come i rapporti di vicinanza con svariate strutture del S.N.C. della massima importanza, costituiscano un elemento di utile valore localizzatorio; così dicasi anche per quelle del tronco nervoso, che, attraverso il lungo percorso dalla base cranica all'orbita, condiziona una serie di rapporti con le più diverse strutture nervose, vascolari e ossee.

Le alterazioni oculomotorie di origine sopranucleare consistono invece esclusivamente in alterazioni dei movimenti coniugati, il che dimostra che l'attività delle strutture sopranucleari è correlata ai movimenti coniugati e che le vie che sottendono tale attività conservano la

Fig. 3. Paralisi del nervo abducente di sinistra. *A*) In posizione primaria, lieve adduzione del globo oculare di sinistra; *B*) laterovergenza destra normale; *C*) laterovergenza sinistra con impossibilità alla rotazione esterna del globo oculare di sinistra; *D*) ed *E*) vergenza verso il basso e verso l'alto normale. (*Osservazione Bini*).

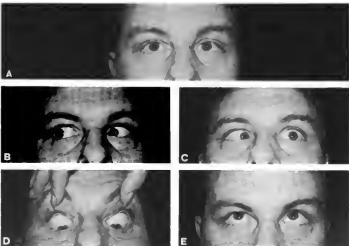
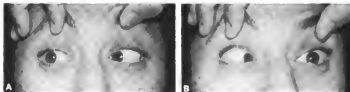



Fig. 4. Paralisi congenita bilaterale del nervo abducente con impossibilità alla laterovergenza verso destra (con l'occhio destro) e verso sinistra (con l'occhio sinistro). (*Osservazione Bini*).

loro individualità fino al motoneurone terminale. Quindi una lesione delle vie che convergono sul nucleo per regolare i movimenti associati dei due occhi provoca un disturbo di funzione e sopprime pertanto solo alcune modalità di movimento realizzando la paralisi di sguardo.

L'o. e la paralisi di sguardo indicano una diversa sede anatomica di lesione e presentano un insieme di segni clinici diversi. Nel primo caso è disturbato il processo di fusione delle immagini; la loro proiezione non cade più su punti omologhi delle due retine per la presenza di un deficit motorio e ne consegue diplopia (v.) e strabismo (v.). Nella *paralisi di sguardo* (V. OCULOMOZIONE) non si rileva alcuno di tali segni, vengono a mancare i movimenti associati dei due occhi in una direzione; saranno quindi assenti ambedue i caratteri distintivi e oggettivi della paralisi periferica.

Tenendo conto di tale distinzione tratteremo solo le o. propriamente dette e alcune o. non neurogene (ad es. miastenia), precisando inoltre che, pur essendo esse un sintomo fondamentale od occasionale di molte malattie e sindromi neurologiche (di cui daremo una sintetica elencazione), trascureremo di descrivere tutti i segni non strettamente oculari rinviando per un quadro più completo alle singole malattie, nelle quali appaia l'o.

Per quanto concerne le paralisi di sguardo, ci limiteremo a brevi incisi, laddove cioè esse si intersecano con le o. propriamente dette, rinviando per più ampi ragguagli alla voce OCULOMOZIONE.

Anomalie congenite

L'agenesia dei nervi oculomotori è infrequente. L'assenza uni- o bilaterale del VI (fig. 4) può riscontrarsi come anomalia isolata o associata a quella di altri nervi cranici.

Nella *sindrome di Möbius* (agenesia o aplasia di nuclei motori dei nervi cranici) vi è un interessamento del VI e del IV per aplasia dei nuclei, mentre un disturbo dello sviluppo del nucleo del III dà un'o. associata a paralisi di sguardo verso l'alto e, meno frequentemente, verso il basso: ciò è spiegabile in quanto, in molti casi, l'o. è dovuta a un difetto del meccanismo di sguardo e, in altri, vi è uno specifico interessamento dei nuclei degli oculomotori. Per l'associazione con altri segni neurologici viene, da alcuni AA., inquadrata tra le o. *plus* (V. OFTALMOPLEGIA PLUS; V. anche sotto, col. 1526).

Nella *sindrome di Türk-Duane* vi è una congenita insufficienza del movimento di abduzione con associata retrazione del globo oculare in adduzione. Colpisce generalmente il sesso femminile e più membri della stessa famiglia e con maggiore interessamento dell'occhio sinistro rispetto all'occhio destro. Sono state invocate varie teorie (meccanica, miogena e neurogena) per spiegarne la patogenesi, e non ultima la possibilità di un'innervazione anomala (V. TÜRK-DUANE, SINDROME DI).

Nella *platibasia* può riscontrarsi la paralisi dell'abducente (insieme ad altri segni oculari: papilledema, atrofia ottica, nistagmo, paralisi della convergenza), che può essere presente anche nella *sindrome di Arnold-Chiari* (v. co-

Fig. 5. Fenomeno di Marcus Gunn; risoluzione della ptosi dell'occhio sinistro all'apertura della bocca. (*Osservazione Bini*).

LONNA VERTEBRALE), in cui il nervo può essere stirato o compresso a livello del ponte o del *clivus*.

Nella *siringomielia* e *siringobulbia* (v. SIRINGOBULBIA E SIRINGOMIELIA) la paralisi del VI è la più frequente, ma è dubbio se sia dovuta a un aumento della pressione endocranica o a un interessamento del nucleo; nella siringomielia l'o. può essere presente, pur essendo di rarissima evenienza, quando la cavità siringomielica si estende molto cranialmente.

Tra le anomalie palpebrali, la *ptosi* è la più comune. È presente alla nascita e frequentemente ereditaria; può essere isolata o associarsi a epicanto, deficit della motilità oculare, cataratta congenita o ad anomalie che coinvolgono altri apparati (sindattilia, sordità, etc.). Si tratta, in genere, di un difetto di sviluppo o di assenza dell'elevatore della palpebra, di origine non neurogena (v. PALPEBRA).

Il fenomeno di *Marcus Gunn*, caratterizzato dal sollevamento della palpebra ptosica durante l'apertura della bocca e dall'insorgenza della ptosi durante il movimento di adduzione (dal lato della ptosi stessa) considerati anomalie congenite, è dovuto ad alterazione di innervazione (fig. 5).

Malattie da errore congenito del metabolismo

Nella *malattia di Hurler*, o *gargoilismo* (v. MUCOPOLISACCARIDOSI), dovuta ad accumulo di mucopolisaccaridi e gangliosidi, sono state descritte abbastanza frequentemente lesioni del III e del IV nervo cranico.

Nell'*amiloidosi sistemica* primaria l'o. è dovuta a ostruzione del seno cavernoso da parte di sostanza amiloide.

Nella *sindrome di Hand-Schüller-Christian* (v. ISTIOCITOSI X) la paralisi dei nervi cranici, attribuita all'interessamento osseo della base cranica, si manifesta con un'o. esterna e interna.

Nella *leucodistrofia metacromatica* (v.), classificata tra le lipidosi (v.), occasionalmente è riscontrata la paralisi degli oculomotori.

Eredoatassie

Nella maggior parte delle eredoatassie (v.), la paralisi dell'adbucente, la ptosi, la paralisi del IV e l'o. esterna, pur non rappresentando sintomi patognomonici, ricorrono con una certa frequenza.

Malattie disendocrine

Nell'*ipertiroidismo* responsabili della paralisi sono le modificazioni a carico del muscolo, consistenti in un aumento del contenuto in grasso e/o acqua e nella presenza di aggregati di linfociti, in fibrosi e atrofia. La paralisi può interessare uno o più muscoli innervati dal III; l'elevatore è il primo a essere colpito e si associa sovente una retrazione palpebrale per iperfunzione di tale muscolo nel tentativo di sguardo verso l'alto (fig. 6). L'intrinseco non è mai leso. Nell'*esoftalmo tirotropo* vi è spesso una marcata o. esterna bilaterale.

Diabete: l'o. ne è una occasionale complicanza, che colpisce soggetti adulti con una incidenza pari all'1%. Il III ed il VI sono ugualmente colpiti, raramente entrambi; l'interessamento del IV è raro, la motilità pupillare è risparmiata e il recupero avviene in qualche settimana o in 1-2 mesi. L'o. si associa spesso a dolore bulbare e dell'emicranio omolaterale e la sua incidenza non è in rapporto con la gravità del diabete. Secondo Walsh, il III è colpito più frequentemente del VI.

La patogenesi non è ancora ben definita: è stata prospettata l'importanza di una polinevrite dovuta a deficienza metabolica o a tossine sconosciute; secondo un'altra ipotesi, l'o. viene attribuita a una lesione di tipo vascolare sulla base dell'inizio acuto, del dolore, della regressione e soprattutto in relazione all'alta incidenza di malattie vascolari nei diabetici; infine, una sclerosi ischemica si prospetta anche per tali lesioni.

Fig. 6. O. ipertiroidea con deficit della rotazione verso l'alto del globo oculare di destra. (*Osservazione Bini*).

Malattie da alterato metabolismo

Porfirie: sono un gruppo eterogeneo di malattie con disturbi ereditari o acquisiti della biosintesi dell'eme. Nella *porfiria acuta intermittente*, rara è la paralisi del III, completa o parziale, con ptosi bilaterale, mentre nella *porfiria cutanea tarda* ereditaria, nel 10% dei casi è descritto l'interessamento dei nervi cranici dal III al VII (v. anche: PORFIRIE).

La *malattia di Paget*, caratterizzata da alterazione del metabolismo del calcio, dà luogo a esoftalmo, atrofia ottica e paralisi degli oculomotori per invasione ossea nella fessura orbitaria superiore, che determina spostamento del globo oculare (v. OSTEITE DEFORMANTE).

Disordini immunologici

Nella *malattia da siero* (v. SIERO, MALATTIA DA) il coinvolgimento dei muscoli oculari, associato a quello di altri nervi cranici, è dovuto, probabilmente, a un interessamento centrale poiché, di regola, vi è associata una reazione meningea.

Nell'*edema angioneurotico* (che può essere di natura allergica, congenita o da causa ignota) viene descritta un'o. a carico principalmente del III e senza interessamento pupillare, che coinvolge ora l'uno, ora l'altro, ora entrambi gli occhi.

Nella *sindrome di Guillain-Barré* (trattata in questa sezione in quanto dalla maggior parte degli AA. ritenuta malattia autoimmune), l'o. è il sintomo oculare più frequente; può essere completa, sebbene la paralisi dell'abducente si riscontri in una percentuale maggiore (v. GUILLAIN-BARRÉ SINDROME DI).

Nella *sindrome di Fisher*, da molti AA. considerata una variante della sindrome precedente, oltre a un'areflessia e ad atassia, vi è caratteristicamente un'o. esterna, in genere completa, associata a paralisi di altri nervi cranici.

Nello *scleroderma generalizzato* (sclerosi sistemica progressiva) è stata osservata un'o. esterna incompleta.

Nella *poliarterite* (periarterite nodosa) l'interessamento del sistema nervoso può dare luogo a papilledema, strabismo paralitico, paralisi della convergenza, paralisi extraoculari.

Nella *dermatomiosite* sono descritte ptosi e paralisi degli oculomotori.

Digitized by Google

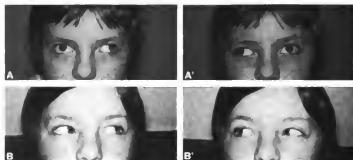



Fig. 7. Encefalopatia da varicella. *A* e *A'*) Paralisi bilaterale transitoria della rotazione interna degli occhi nella laterovergenza verso sinistra e verso destra; *B* e *B'*) risoluzione della paralisi bilaterale con normale escursione dei globi oculari. (*Osservazione Bini*).

Sindromi da malassorbimento

Tra le sindromi da malassorbimento, come nella *malattia di Whipple* (lipodistrofia intestinale), è presente diplopia, nistagmo, o., oltre ad altri sintomi.

Malattie nutrizionali e da deficienze vitaminiche

Tra le *avitaminosi*, la mancanza di *tiamina* (beri-beri [v.]) produce interessamento oculare che è dato dalla paralisi degli oculomotori, peraltro rara, da subatrofia del nervo ottico e da complicazioni corneocongiuntivali; l'assenza di ac. nicotinico (pellagra [v.]) e la deficienza di Vit. B_{12} si manifestano con interessamento dei muscoli oculari estrinseci e alterazioni pupillari.

Nell'*encefalopatia emorragica superiore*, dovuta a mancanza di Vit. B_1 (encefalopatia di Wernicke), condizione usualmente riscontrata in alcolisti, la paralisi interessa in modo diverso i due globi oculari; all'inizio si possono osservare paralisi dei due retti interni o dei due retti esterni; inoltre, sempre all'inizio, vi può essere l'interessamento del solo VI; in seguito, rapidamente, la paralisi si completa con il III, bilateralmente.

E stato osservato che l'o. spesso risparmia l'elevatore della palpebra e la muscolatura intrinseca. In alcuni casi è presente il fenomeno di Argyll Robertson.

Infezioni e invasioni parassitarie del sistema nervoso

Molte sono le malattie virali che nel loro quadro sindromico complesso, mostrano un interessamento della motilità oculare.

Encefalite epidemica: questa malattia, che ha solo interesse storico (v. ENCEFALITI), durante lo stato acuto presentava un sintomo frequente, la ptosi, che poteva trovarsi isolata o associata a paralisi degli altri muscoli oculari; la ptosi poteva essere dovuta a lesione nucleare, sopranucleare o infranucleare, così come la paralisi del III, VI, e IV; a seconda della gravità i deficit regredivano in pochi giorni o qualche settimana. La paralisi della convergenza e il nistagmo erano segni difficili da interpretare in quanto il primo poteva essere dovuto a scarsa collaborazione e il secondo essere costituito da movimenti mioclonici più che da un vero nistagmo. Si potevano anche verificare alterazioni pupillari, con miosi o midriasi, e un difetto dell'accomodazione. La paralisi dei muscoli oculari, le variazioni pupillari e la paralisi dell'accomodazione dello stadio acuto erano transitorie, tranne la paralisi della convergenza che poteva persistere a distanza di anni dalla malattia.

Poliomielite anteriore acuta: può essere presente la paralisi di qualsiasi muscolo oculare; la paralisi completa del III è rara; più ancora lo è quella del IV; la regressione avviene in pochi mesi, senza esiti. Durante le epidemie la diplopia e l'annebbiamento del *visus* possono essere segni iniziali della malattia. Sovente persistono, oltre la fase acuta, spasmo della convergenza e paralisi coniugata di sguardo (v. POLIOMIELITE).

Le *encefaliti da Coxsackie* (v. COXSACKIOSI) ed *ECHO* (v. ECHO VIRUS) possono dare interessamento parziale dei muscoli oculari.

Nell'*encefalite da morbillo* il VI è interessato, ma mostra poi un recupero totale; nella *meningite da parotite* sono state descritte: anisocoria, midriasi paralitica e paralisi dell'accomodazione; nell'encefalomielite l'interessamento del III e del VI è meno frequente rispetto all'incidenza di lesioni del VII e VIII; nell'*encefalomielite da varicella* (fig. 7) si possono riscontrare: o. interna, paralisi del VI, ptosi associate a paralisi di altri nervi cranici e neurite ottica; nello *zoster oftalmico*, l'o. può presentarsi prima dell'eruzione e origina, presumibilmente, da propagazione del processo infiammatorio dal V attraverso il seno cavernoso (sono interessati, in ordine di frequenza, il III, con o senza interessamento intrinseco, il VI e il IV, isolatamente o simultaneamente: la prognosi è buona con ripristino totale della funzione); nella *meningoencefalite da rosolia* la paralisi degli oculomotori può essere nucleare o sopranucleare; nell'*encefalomielite da vaiolo* la paralisi degli oculomotori è eccezionale, mentre nelle forme postvacciniche viene riportata più frequentemente, con regressione totale e graduale, nella quale l'accomodazione è l'ultima funzione a essere ripristinata; nella *rabbia* la paralisi degli oculomotori si osserva all'inizio della malattia; nelle complicanze meningoencefalitiche dell'*epatite virale* può riscontrarsi un'o. interna, la paralisi del VI, cui si associano quelle del V, VII, IX e XI.

Alle malattie determinate dalle clamidie (v. CHLAMYDIA) appartengono la *psittacosi* (v. PSITTACOSI E ORNITOSI), che può presentare paralisi degli oculomotori come parte del quadro meningoencefalico, e la *malattia da graffio di gatto* (v. LINFORETICULOSI BENIGNA DA INOCULAZIONE).

Alcune malattie da rickettsie (v. RICKETTSIOSI) possono presentare, tra gli altri sintomi, deficit dei muscoli oculari.

Per quanto riguarda le malattie da infezioni batteriche può essere ricordato: nella *meningite epidemica*, da meningococco, la paralisi del retto esterno bilaterale è complicanza oculare comune dell'esordio della malattia; rara è l'o. totale come nella *meningite da pneumococco* e nelle complicanze neurologiche della *pertosse*; nella *febbre tifoide* la paralisi degli oculomotori, come quella di sguardo, è una rara evenienza, dovuta a trombosi vasale

Digitized by Google

a livello dei nuclei o a interruzione delle vie sopranucleari; nella *meningite tubercolare* la paralisi del III e del VI bilaterale, comune segno iniziale, è dovuta a infiltrazione dei nervi lungo la base cranica; raro l'interessamento oculare nella *meningoencefalite da brucellosi*.

Nella *sarcoidosi* (v.), malattia a etiologia sconosciuta, l'interessamento del sistema nervoso è raro (dal 2 al 5%) e la paralisi degli oculomotori è rara rispetto a quella degli altri nervi cranici.

Tra le malattie dovute ad agenti che producono tossine batteriche, la *difterite* (v.) presenta comunemente la paralisi del velo e più frequentemente la paresi dell'accomodazione, che insorge a 3 settimane dalla malattia e interessa entrambi gli occhi; la paralisi degli oculomotori è occasionale e con prevalenza del VI, come anche la paralisi di sguardo. Nel *tetano* (v.) il disturbo oculare, come la ptosi, è ritenuto uno spasmo palpebrale piuttosto che una paralisi, sebbene siano state descritte paralisi degli oculomotori isolate o associate a quelle di altri nervi cranici. Nel *botulismo* (v.) la ptosi e l'o. esterna sono costanti e possono essere più pronunciate in un occhio rispetto all'altro, mentre l'o. interna può essere presente o no.

Le o. in corso di infezioni micotiche sono oggi di frequente riscontro, probabilmente per l'aumentato impiego di antibiotici, farmaci steroidei e immunodepressori. Possono coinvolgere il sistema nervoso (actinomicosi [dal punto di vista sistematico però, gli actinomiceti sono ora posti tra i batteri], mucormicosi, criptococcosi, torulosi) e dar luogo, per propagazione del processo alle meningi basali, a o.; oppure, come accade nella mucormicosi, l'infezione si propaga dai seni paranasali o dal naso all'orbita producendo, oltre a esoftalmo, edema, occlusione dell'arteria centrale della retina, un'o. esterna e interna.

Con riferimento alle infezioni parassitarie: nell'*amebiasi* tutti i nervi cranici possono essere interessati per processi meningitici o per la presenza di ascessi cerebrali; nella *malaria* è frequente l'interessamento oculare, con edema, congiuntivite, cheratite, irite, emorragie retiniche; la paralisi del III e del VI e il nistagmo sono riportati come eccezionali.

La localizzazione della *cisti da echinococco* nell'orbita è rarissima e dà luogo a un'o. da esoftalmo; l'interessamento oculare è più frequente nella *cisticercosi* e nella *trichinosi* che in tutte le altre infestazioni parassitarie, interessando l'orbita, i muscoli oculari e il globo oculare.

Nell'ambito delle malattie da invasione di spirochete la paralisi dei muscoli estrinseci è presente in quasi tutti i casi di localizzazione di una *gomma luetica* nell'orbita; più comunemente si tratta del VI, e poi del III, che sono interessati in maniera parcellare.

Nella *meningite basale luetica* il III è colpito più del VI e del IV. Vi è, di norma, una paralisi incompleta, con interessamento del retto mediale, e ptosi che può essere uni- o bilaterale; se l'infiammazione si estende verso la fessura orbitale vengono interessati il III, il IV, il VI e la I^a branca del V.

Nella *tabe*, l'anomalia pupillare è il segno oculare iniziale più importante, con anisocoria e ridotta reflessività alla luce e, successivamente, segno di Argyll Robertson; l'interessamento transitorio degli oculomotori non è raro: i muscoli più frequentemente interessati sono, in ordine, il III, il VI ed il IV e i segni del loro interessamento si presentano, a volte, come quelli iniziali della malattia; la ptosi o una retrazione palpebrale permanente vengono frequentemente rilevate nei tabetici.

Forme da sostanze neurotossiche

Numerosi farmaci e veleni hanno la loro azione principale nell'interrompere la trasmissione dell'impulso nervoso a livello della placca motrice sia dei muscoli scheletrici che di quelli oculari. I sintomi di blocco neuromuscolare sono in genere a inizio acuto e si manifestano con debolezza generalizzata degli oculomotori o con iniziali difetto dell'abduzione e ptosi. Le sostanze in questione sono: il curaro, la D-tubocurarina, la succinilcolina, alcuni alcaloidi come il gelsomino giallo (*jasmine gelsomin*) e alcuni veleni di mitili eduli e di serpenti.

Tumori

I deficit degli oculomotori nei processi espansivi possono derivare da compressione diretta o infiltrazione del tumore a vari livelli: *a*) *nucleare*, come nei gliomi infiltranti del tronco e dell'angolo; *b*) *tronculare*, lungo la base cranica, per diffusione metastatica o da strutture vicine (tumori a colata della base), a livello del seno cavernoso (meningiomi della piccola ala dello sfenoide, adenoma sellare con estrinsecazione laterale) e dell'orbita, assumendo valore localizzatorio. Tuttavia tale valore è notevolmente ridotto per il fatto che tanto i deficit del VI che quelli del III (ma soprattutto quelli del VI) possono essere segni indiretti della presenza tumorale in quanto possono essere provocati da stiramento o compressione contro strutture ossee, o essere conseguenti a difetti di irrorazione o ad aumento della pressione endocranica.

Traumi craniocerebrali

Traumi neonatali: la paralisi del VI, piuttosto frequente, anche dopo parti eutocici, è in genere conseguente a distocie, applicazione di forcipe; talora è associata alla paralisi del VII per pressione sulla fessura orbitaria superiore o sull'apice della mastoide. La paralisi del III interessa anche la pupilla, con o senza ptosi; il deficit può regredire spontaneamente o persistere, o può verificarsi una rigenerazione aberrante; esso è probabilmente determinato dalla trazione sul tentorio nel punto di attacco al processo clinoideo posteriore, per cui il nervo viene danneggiato prima dell'ingresso nel seno cavernoso (v. NEONATO).

Le *fratture* della porzione superiore della cavità orbitaria possono provocare paralisi del retto superiore, ptosi e paralisi dell'obliquo superiore per dislocazione della troclea; se la frattura è nella porzione laterale, il VI può essere compresso da una raccolta emorragica; nelle fratture con enoftalmo traumatico (fratture da scoppio dell'orbita) il deficit dell'elevazione è dato da una incarcerazione del retto inferiore e delle parti molli nel pavimento dell'orbita, fissurato dal trauma, per aumento della pressione intraorbitaria causata da masse che spingono l'occhio verso l'interno.

I disturbi della motilità che accompagnano i *traumi cranici* si manifestano in diverse forme in quanto possono interessare il sistema nervoso a tutti i livelli, essere transitori o permanenti, dovuti all'impatto traumatico, instaurarsi durante il coma o dopo un intervallo di tempo, in seguito ad infezioni, trombosi dei seni, fistole arterovenose, emorragie e aumentata pressione endocranica. Tale ultima differenza è di importanza capitale per il neurochirurgo.

La sofferenza degli oculomotori è riferibile, in genere, a due cause principali: a trauma indiretto (edema cerebrale, impegno temporale, etc.) che provoca una compressione o distorsione del nervo contro formazioni ossee, osteomeningee o vascolari, e a trauma diretto sul nervo che viene contuso, stirato o lacerato. In questi casi la paralisi del III è causata da un colpo frontale che produce una accelerazione del capo in senso anteroposte-

Digitized by Google

riore, la quale determina, insieme a una eventuale frattura, una concussione dell'encefalo con secondaria lesione del nervo nel tratto in cui penetra nella parte posteriore del seno cavernoso. Si possono verificare spostamenti dei frammenti ossei con conseguente lacerazione del nervo o difetti di irrorazione. Per fratture che si estendono alla fessura orbitaria superiore o inferiore e al seno cavernoso, l'interessamento può essere limitato alla branca superiore o inferiore del III o associarsi a paralisi degli altri nervi oculomotori.

Il VI è, fra gli oculomotori, il più fragile e il più esposto ai traumi per il suo lungo decorso intracranico: può essere contuso, stirato o lacerato per un impatto frontale che produca un'espansione laterale del cranio con frattura dell'osso petroso. L'apice della rocca spinge il VI nel punto dove questo passa al di sotto del legamento petroclinoideo.

Tra le paralisi oculari traumatiche, quella del IV è la più comune, ma viene riportata in proporzione inadeguata, rispetto all'interessamento degli altri oculomotori, per la difficoltà diagnostica che sussiste sia nelle lesioni parcellari che in quelle totali bilaterali. Si tratta, in genere, di traumi frontali. Il VI, il IV ed il III si associano frequentemente in fratture che si estendono nella fessura orbitale.

Lesioni vascolari e disturbi circolatori del sistema nervoso

Nelle *malformazioni arterovenose* sopratentoriali l'interessamento degli oculomotori è raro, mentre quelle congenite della fossa cranica posteriore danno luogo a paralisi del III, IV, VI, paralisi di sguardo sopranucleare e internucleare.

Nella *fistola carotidocavernosa* (aneurisma arterovenoso spontaneo o traumatico del seno cavernoso), la posizione del III e IV, e particolarmente del VI, nel seno cavernoso rende ragione della loro vulnerabilità nei confronti delle modificazioni patologiche provocate dalla fistola carotidocavernosa stessa. La maggior parte delle paralisi dei nervi cranici sono state riscontrate in soggetti con fistola carotidocavernosa come diretto e immediato risultato di un trauma cranico. Nelle forme spontanee la paralisi del VI è evenienza comune.

Aneurismi intracranici: una paralisi isolata del III nervo cranico è il segno di un aneurisma della carotide interna o della giunzione tra carotide e comunicante posteriore. Può essere incompleta, più frequentemente totale e con interessamento pupillare; la paralisi unilaterale del VI, del III e il dolore nella regione frontale sono tipici dell'aneurisma intracavernoso.

Una diplopia transitoria orizzontale o verticale è comune e precoce manifestazione dell'*insufficienza vertebrobasilare*, dopo l'annebbiamento della visione. È il risultato di ripetuti e transitori difetti della coordinazione oculare che comprendono: paralisi internucleare transitoria, *skew deviation* (v. OCULOMOZIONE, 1493), difetti del III e del VI nervo cranico, della durata di minuti od ore.

Le *malattie occlusive* del sistema vertebrobasilare realizzano le sindromi alterne (v. ALTERNE SINDROMI) (fig. 8).

La *megadolicobasilare* è un aspetto anomalo dell'arteria basilare, caratterizzata da abnorme allungamento e da accentuata tortuosità. Si verifica, per lo più, oltre i 40 anni di età e colpisce, in genere, soggetti di sesso maschile con segni obiettivi di arteriosclerosi generalizzata di media entità. Il quadro clinico è rappresentato da una sofferenza del tronco encefalico e dalla presenza di una paresi del III dal lato corrispondente alla convessità della curva descritta dall'arteria anomala. La paresi può essere limitata alla motilità intrinseca con midriasi paralitica o associarsi a deficit dell'elevatore della palpebra, del retto superiore e di quello mediale.

È stata descritta un'o. parziale a carico del III, in caso di *ipotensione ortostatica*.

Eccezionale l'interessamento dei muscoli oculari nell'*arterite temporale a cellule giganti*. Si tratta di una o. tronculare per ischemia del VI o del III, nel loro decorso intracerebrale.

Quanto alla *trombosi del seno cavernoso*, nella forma fulminante l'o. si manifesta sin dall'inizio con la ptosi; l'interessamento pupillare è secondario all'o. esterna. A volte vi è un contemporaneo interessamento del VI controlaterale, che può essere spiegato per propagazione di una meningite basale al seno controlaterale o per aumentata pressione endocranica.

Nella *trombosi del seno laterale* l'o. è frequente, e quasi sempre il più colpito è il VI: ciò prova che il processo si è diffuso al seno petroso inferiore, che, insieme al VI, passa sotto il legamento petrosfenoidale; secondo Zulch, invece, il deficit si verifica perché il seno petroso inferiore, situato immediatamente al disotto del VI, disteso, comprime il nervo contro il legamento petroclinoideo. Può essere associata la paralisi del III e del IV per diffusione del processo al seno cavernoso o per meningite della base.

Malattie del sangue

Nella *policitemia* si osserva occasionalmente la paralisi degli oculomotori, dovuta a insufficienza dinamica dei circoli vertebrale e carotideo con successivo danno trombotico.

L'o. nella *leucemia* è dovuta a infiltrazione di cellule leucemiche nei nervi oculomotori in qualsiasi punto lungo la base cranica. L'interessamento del VI nervo cranico può anche rappresentare l'effetto di un'aumentata pressione endocranica causata da infiltrati leucemici nelle meningi.

Nel *cloroma* (v.), tumore che si ritrova più spesso nelle leucemie mielogene, può riscontrarsi un'o. interna ed esterna di vario grado.

Nella *porpora trombopenica idiopatica* i segni oculari sono dati da una transitoria paralisi degli oculomotori per lesioni emorragiche nel tronco encefalico.

Malattie demielinizzanti

Nella *sclerosi a placche disseminate* (v.) la paralisi degli oculomotori è frequente e può interessare uno o più muscoli consecutivamente e contemporaneamente: il VI è

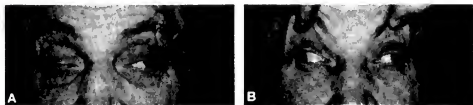



Fig. 8. Encefalopatia vascolare con paralisi bilaterale del nervo oculomotore comune. *A*) Ptosi bilaterale; *B*) deviazione esterna bilaterale dei globi oculari. (*Osservazione Bini*).

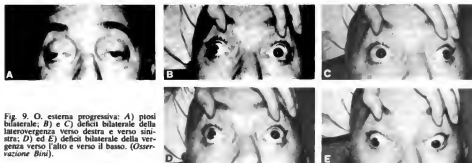



Fig. 9. O. esterna progressiva: *A*) ptosi bilaterale; *B*) e *C*) deficit bilaterale della laterovergenza verso destra e verso sinistra; *D*) ed *E*) deficit bilaterale della vergenza verso l'alto e verso il basso. (*Osservazione Bini*).

più comunemente colpito. Poiché le lesioni sono disseminate, la paralisi può essere sopranucleare, nucleare o internucleare; in molti casi può essere osservato più di un tipo di paralisi.

Nella *neuromielite ottica di Devic*, l'o. non è comune ed è dovuta a interessamento del tronco encefalico.

Nella *malattia di Schilder*, per interessamento del tronco encefalico a livello dei nuclei del III e del VI, si può avere la paralisi di questi associata a segni sopranucleari.

Emicrania e sindromi algiche

Nella *emicrania oftalmoplegica*, prima dell'insorgenza del dolore, o contemporaneamente a esso, si osserva una paralisi transitoria degli oculomotori che interessa frequentemente il III o il VI, con recupero totale da 1 a 4 settimane; occasionalmente, dopo ripetuti episodi, possono residuare deficit stabili. Le ipotesi accettabili per spiegarne la patogenesi sono: una compressione sul nervo interessato da parte di vasi congesti dilatati, specialmente nella porzione intracavernosa della carotide, o un'ischemia del nervo secondaria a modificazioni microcircolatorie angiospastiche dei piccoli vasi della carotide.

Nell'o. *dolorosa* (*sindrome di Tolosa-Hunt*) o *sindrome algica recidivante*, caratterizzata da intenso dolore retro-o sopraorbitario, si riscontra la paralisi del III e, meno frequentemente, del VI e del IV, della durata di giorni o settimane; la remissione è spontanea sebbene, talvolta, possano residuare deficit. È causata da un processo infiammatorio a livello del seno cavernoso.

Miastenia

Nella *miasthenia gravis* la diplopia e la ptosi sono presenti in ca. la metà dei casi, associandosi rapidamente, o insorgendo contemporaneamente, a debolezza muscolare in altri distretti.

Nella forma puramente *oculare* la ptosi uni- o bilaterale è il primo segno; l'interessamento degli altri muscoli oculari non segue una regola fissa. Il movimento di vergenza verso l'alto può essere compromesso fin dall'inizio. L'o. esterna può essere transitoria e, a malattia conclamata, divenire completa e permanente (v. MIASTENIA).

Oftalmoplegia esterna progressiva

Sotto tale termine sono incluse condizioni che presentano ptosi e o. esterna (realizzando la forma pura di o. esterna progressiva) oppure anche con manifestazioni oculari ed extraoculari diverse, in cui, però, la paralisi progressiva della muscolatura estrinseca è il sintomo preminente. Si tratta di manifestazioni morbose eterogenee di difficile classificazione tra le quali si possono comunque distinguere tre forme di o. esterna progressiva: la *neurogena*, la *miopatica* e l'o. *plus*.

La forma neurogena può essere associata all'atrofia spinale muscolare infantile (malattia di Werdnig-Hoffmann), alla paralisi bulbare infantile (malattia di Fazio-Londe) in cui l'oculomotore può essere addirittura il primo nervo compromesso, alla paraplegia spastica ereditaria, alla malattia di Charcot-Marie-Tooth, alla malattia di Refsum, ecc.

Nella forma miopatica (fig. 9) vi sono alcune forme con interessamento dei cingoli, nelle quali sia la debolezza degli arti che l'interessamento della muscolatura oculare sono di lieve entità. Sono casi che può essere arbitrario attribuire all'una o all'altra delle forme sopra indicate; in tali casi è giustificato usare il termine di *miopatia oculare discendente* o di o. *esterna progressiva* con estensione extraoculare. La distrofia oculofaringea, la distrofia muscolare miotonica, la miopatia miotubulare, la miosite oculare, ecc., vengono incluse in tale ultima forma.

Nell'o. *plus*, conosciuta anche come *sindrome di Kearns e Sayre* o *sindrome oculocraniosomatica*, all'o. si associano lesioni plurisistemiche (cuore, ghiandole endocrine, S.N.C., ecc.) dando luogo a svariate combinazioni di sintomi tra i quali i più frequenti sono: o. esterna, retinite pigmentosa, insufficienza mentale, atassia cerebellare, spasticità, sordità, iposomia, blocco cardiaco, insufficienza sessuale con amenorrea nelle donne. Il liquor (v.) mostra un elevato contenuto di proteine. Lo studio istologico dei muscoli mostra segni evidenti di miopatia mitocondriale (v. anche: DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE, V, 451).

Bibliografia

AA. vari, *L'oculomotore comune (fisiopatologia e clinica), Relaz. 52 Congr. Naz. Soc. Oftalmol. Ital.*, 1969.
Berenberg R. A. *et al.*, *Ann. Neurol.*, 1977, **1**, 37.
Kearns T. P., Sayre G. P., *Arch. Ophthalmol.*, 1958, **60**, 280.
Walsh F. B., Hoyt W. F., *Clinical Neurophthalmology*, 1969, Williams & Wilkins, Baltimore.

ARMANDO BINI E PINA PAOLELLA

OFTALMOPLEGIA PLUS

F. *ophtalmoplégie plus.* - I. *ophtalmoplegia plus.* - T. *Ophthalmoplegie plus.* - S. *oftalmoplejía plus.*

L'oftalmoplegia plus, conosciuta anche come *sindrome di Kearns e Sayre* (1958) o come *sindrome oculocraniosomatica*, è una malattia con interessamento plurisistemico

Digitized by Google

a carico del S.N.C., del cuore e delle ghiandole endocrine, cui conseguono sintomi diversi, ma, soprattutto, oftalmoplegia esterna, retinite pigmentosa, insufficienza mentale, atonia cerebellare, spasticità, sordità, notevole proteinorrachia (v. LIQUOR), disturbi del ritmo cardiaco (i pazienti spesso muoiono per blocco cardiaco), insufficienza sessuale.

V. anche: OFTALMOPLEGIA; DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE (V, 451).

Bibliografia

Kearns T. P., Sayre G. P., *Arch. Ophthalmol.*, 1958, **60**, 280.

RED.

OFTALMOSCOPIA

F. *ophtalmoscopie.* - I. *ophthalmoscopy.* - T. *Ophthalmoskopie.* - S. *oftalmoscopia.*

SOMMARIO

Definizione

L'oftalmoscopia è quella tecnica semeiologica strumentale con la quale si provvede all'esplorazione dei mezzi diottrici e delle formazioni interne dell'occhio, in particolare della retina, della coroide e della papilla, o testa, del nervo ottico (v. FUNDUS OCULI). Complementarmente, l'o. permette, con particolari accorgimenti, l'esame della refrazione oculare.

Cenni storici

Già qualche antico studioso era riuscito, con particolari accorgimenti, a scorgere un riflesso rossastro proveniente dalla retina osservata (ad es.: Méry, 1707; Brucke, 1846). Si deve però a Helmholtz (1851) l'idea di adoperare una lamina di vetro piano per modo che l'occhio del paziente venisse illuminato mediante un fascio luminoso riflesso da parte del vetro e osservato per trasparenza. Le modifiche successive della tecnica valsero a renderla più perfetta, ma non ne sconvolsero il principio ottico. Così, Coccius sostituì alla lamina di vetro uno specchio piano con un foro centrale, e Ruete uno specchio concavo che ha il vantaggio di una migliore utilizzazione del fascio luminoso.

Il disco di Rekoss e derivati, che ha lo scopo di correggere eventuali difetti di rifrazione del paziente e dell'osservatore, i sistemi per eliminare i riflessi corneali, l'uso di sorgenti luminose elettriche incorporate nell'apparecchio, l'interposizione di filtri che assorbono il rosso in modo da rendere più visibili certi particolari (o. a luce rossopriva di Vogt), costituiscono ulteriori modifiche non sostanziali che hanno reso l'o. più agevole e l'indagine più sensibile.

Principio ottico

Perché la retina del paziente (P) sia visibile all'osservatore (O) è evidentemente necessario: 1) che P venga illuminato e che i raggi fuoriuscenti da P raggiungano la retina di O; 2) che O abbia un'immagine nitida di P.

La prima condizione è soddisfatta solo quando O, P e la sorgente luminosa (S) sono allineati. Nell'o. si ottiene ciò con l'ausilio di uno specchio forato al centro e posto davanti a O, che devia in direzione di P i raggi della sorgente luminosa (come se provenissero da O) e che permette a O di raccogliere attraverso il foro i raggi provenienti da P (fig. 1).

Alla seconda condizione si può soddisfare in due maniere distinte.

a) Si supponga che O e P siano emmetropi: il sistema ottico di P darà della propria retina un'immagine all'infinito ed è questa che O può osservare direttamente.

Fig. 1. I raggi provenienti dalla sorgente luminosa vengono deviati da uno specchio forato al centro, posto davanti all'osservatore in direzione della retina del paziente. I raggi fuoriuscenti dalla retina del paziente raggiungono la retina dell'osservatore attraverso il foro dello specchio.

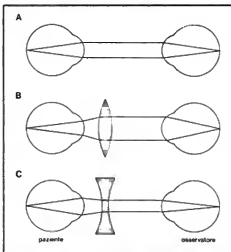



Fig. 2. *A*) Il paziente è emmetrope e quindi l'osservatore avrà un'immagine nitida della retina. *B*) Il paziente è ipermetrope, quindi per avere un'immagine nitida della retina, l'osservatore deve anteporre una lente biconvessa o convergente che renda paralleli i raggi divergenti fuoriuscenti dal paziente. *C*) Il paziente è miope, quindi per avere un'immagine nitida della retina l'osservatore deve anteporre una lente biconcava o divergente che renda paralleli i raggi convergenti che fuoriescono dal paziente.

Digitized by Google

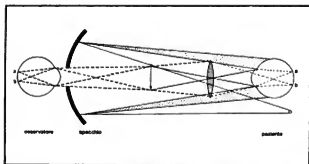



Fig. 3. Schema ottico del metodo di o. indiretta o a immagine rovesciata.

Qualora P non sia emmetrope, basterà inserire nel cammino ottico, di solito dietro il foro dell'oftalmoscopio, una lente correttrice dell'ametropia, perché l'immagine sia nitida. È questo il *metodo diretto*, o *a immagine diritta*, poiché l'immagine della propria retina data da P è, all'infinito, diritta e virtuale. Se però O è ametrope bisogna tener conto di questa ametropia nel graduare il potere e il segno della lente eventualmente da interporre (fig. 2).

b) È altrimenti possibile raccogliere, mediante una lente convergente L, detta lente oftalmoscopica, l'immagine della retina di P in un piano posto al davanti di O e osservare direttamente questa immagine (*metodo indiretto*, o *a immagine rovesciata*; fig. 3). Naturalmente, l'immagine data da L deve cadere almeno 25 cm al davanti di O, perché questo possa, accomodando, vederla nitida.

La scelta dei due metodi è legata alla necessità di avere, o un forte ingrandimento, o un più grande campo di osservazione.

Campo di osservazione

Oftalmoscopia a immagine diritta. – Supposto che la pupilla di O sia ridotta a un punto, il cerchio di diffusione dato da questo punto sulla retina di P è chiamato *campo medio di osservazione* perché è quello capace di inviare raggi sulla pupilla di O. Esso sarà:

$$C = \frac{d}{XD}$$

in cui C è il diametro del cerchio di diffusione, D la potenza diottrica di P, d il diametro della sua pupilla ed X la distanza tra la pupilla di P e quella di O. Il campo di osservazione è, quindi, direttamente proporzionale a d e inversamente proporzionale alla distanza fra P e O. Questa distanza, per motivi di carattere anatomico, difficilmente può scendere sotto i 2 o 3 cm. In queste condizioni un facile calcolo dimostra che, a pupilla media, il campo è attorno ai 2 mm e quindi poco più del diametro di una papilla ottica. Esso risulta alquanto aumentato dilatando la pupilla di P. Questo campo di osservazione dovrà essere perfettamente illuminato, perché sia analizzabile; data l'esistenza del foro dello specchio (F) è necessario che l'immagine della sorgente luminosa (S) data dall'occhio osservato sia maggiore di quella del foro, che, naturalmente, non riflette luce.

Poiché S è più lontana di F è evidente che S deve essere sufficientemente estesa. Con l'uso dello specchio concavo o di lenti condensatrici, come negli oftalmoscopi elettrici a mano, si può, altrimenti, ottenere di S un'immagine più vicina di F a P; in questo caso la luce giungerà sempre sulla retina; con adatta scelta si possono allora usare anche sorgenti puntiformi. È inoltre necessario che almeno una parte della luce di S colpisca la retina di P sull'asse di osservazione. Ciò si ottiene solo se, dalla retina di P, l'immagine di F sottende un angolo minore di quello della pupilla, o (che è lo stesso) quando dal punto remoto (R) di P, F è visto sotto un angolo minore di quello della pupilla. È indispensabile, perciò, che F sia piccolo, ma non si può scendere oltre certi limiti perché non intervengano fenomeni di diffrazione. Nel caso di occhi molto miopi, in cui R è molto vicino, l'o. diretta si può eseguire solo dilatando la pupilla di P, e qualche volta è addirittura impossibile.

Oftalmoscopia a immagine rovesciata. – In questo caso, il campo medio di illuminazione (C) dipende dal diametro della lente oftalmoscopica (L):

$$C = \frac{2h}{XD}$$

(ca. 8 mm per lenti oftalmoscopiche di 5 cm di diametro), in cui: X è la distanza fra la lente e il centro nodale dell'occhio (sensibilmente coincidente con il centro della pupilla); 2h il diametro della lente; D la potenza ottica di P. D'altra parte, il campo di osservazione dipende, a sua volta, dalla distanza tra P ed L, essendo inversamente proporzionale a essa (più la lente oftalmoscopica è vicina, più il campo è grande); viceversa, l'ingrandimento è direttamente proporzionale alla distanza tra P ed L. Poiché la lente oftalmoscopica deve essere a fuoco sulla pupilla di P, ne consegue che, per avere un ampio campo, è necessario avere una forte lente; per avere un migliore ingrandimento, è necessaria una lente più debole. Un buon compromesso è una lente di ca. 13 diottrie. Poiché nell'o. a immagine rovesciata si usa, di norma, uno specchio forato, è necessario che l'immagine del foro data da P sia più piccola dell'immagine della sorgente luminosa e di quella della pupilla di P. Il calcolo dimostra che, in genere, un foro di 4 mm non disturba l'illuminazione della retina, quando si usi uno specchio concavo, che dà della sorgente luminosa un'immagine vicina a P.

Ingrandimento

Oftalmoscopia a immagine diritta. – Nell'o. diritta, l'occhio di P ha, in definitiva, il compito di una lente d'ingrandimento e, come in questa, l'effetto di ingrandimento può essere definito come il rapporto degli angoli visivi di uno stesso oggetto visto, da una parte, attraverso la lente, dall'altra a occhio nudo alla distanza di 25 cm; esso, cioè, sarà uguale alla potenza di P/4, ca. 15. Se l'occhio è ametrope, dell'ametropia bisogna tenere conto, e la formula dell'ingrandimento (I) diventerà:

$$I = \frac{P + R}{4(1 - lR)}$$

in cui R è l'ametropia e l la distanza occhio-lente correttrice.

Oftalmoscopia a immagine rovesciata. – In questo caso, l'immagine della retina di P, data dalla lente L, deve cadere all'incirca attorno ai 25 cm da O; l'ingrandimento sarà dato, pertanto, dal rapporto fra la potenza di P e la potenza della lente condensatrice.

Quando P è emmetrope, sarà evidentemente:

$$I = \frac{P}{L} = \frac{60}{13},$$

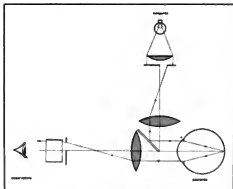



Fig. 4. Oftalmoscopio a stativo di Thorner. c) Cornea. Per la spiegazione, v. testo.

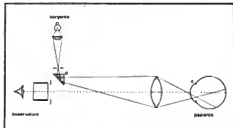



Fig. 5. Oftalmoscopio ridotto di Gullstrand. c) Cornea; p) prisma. Per la spiegazione, v. testo.

cioè 4,6. Se P non è emmetrope, e se il fuoco di L non coincide con quello di P, come si ha frequentemente, avremo:

$$I = \frac{P + R}{L - R}$$

in cui R è la misura in diottrie dell'ametropia. In questo caso, l'ingrandimento sarà più grande per l'occhio ipermetrope e più piccolo per l'occhio miope. Le premesse dimostrano che va preferita l'o. a immagine rovesciata, dato il suo grande campo, per una visione d'insieme; l'o. a immagine diritta, dato il suo ingrandimento, per l'analisi di particolari.

Eliminazione dei riflessi

Una parte di luce diretta verso P è riflessa dalla cornea e produce in O una macchia di diffusione che disturba l'osservazione. Il riflesso corneale può essere eliminato in parecchi modi: *a*) utilizzando una zona della cornea per l'illuminazione e un'altra zona per l'osservazione (Thorner; fig. 4); *b*) utilizzando luce polarizzata e un analizzatore ortogonale al piano di polarizzazione, che assorbirà la luce riflessa dalla cornea e non quella che, essendo diffusa, viene depolarizzata dalla retina (Fuchs); *c*) decentrando fra di loro i sistemi di illuminazione e di osservazione in modo che il riflesso corneale sia spostato in una zona in cui non danneggia; *d*) facendo proiettare dal foro dello specchio un cono d'ombra sulla cornea (Gullstrand; fig. 5); *e*) utilizzando speciali vetri di contatto (Fritz). Il metodo che si è imposto è, però, quello di Thorner perché esso ha il vantaggio di eliminare anche i veli che si formano per diffusione di luce da parte della cornea e del cristallino. I riflessi della lente oftalmoscopica all'immagine rovesciata possono essere eliminati: 1) utilizzando una lente per l'illuminazione e un'altra per l'osservazione (Thorner-Gullstrand); 2) utilizzando due lenti inclinate tali che l'astigmatismo per obliqua incidenza sia eliminato e i riflessi cadano fuori della linea di osservazione (Maggiore); 3) sottoponendo la lente a trattamento antiriflettente.

Oftalmoscopia indiretta con sistemi afocali (oftalmoscopi a stativo). – Quando, al posto di O, che accomoda sull'immagine della lente oftalmoscopica, si interpone una lente convergente che elimini l'accomodazione, l'insieme della lente oftalmoscopica e di questo oculare ha l'ufficio di un sistema afocale di ingrandimento. Il vantaggio di questo metodo è quello di mantenere il più ampio campo di osservazione con un ingrandimento che può anche essere sensibilmente maggiore di quello dell'immagine rovesciata. L'uso di oculari duplicatori, etc., permette agevolmente di dimostrare il *fundus oculi* a due o più osservatori contemporaneamente.

Principali tipi di oftalmoscopi

Si rammentano i seguenti. 1) Oftalmoscopi semplici (tipo Helmholtz), specchio piano, specchio concavo, etc. 2) Oftalmoscopi elettrici a mano, in cui la sorgente luminosa, costituita da una lampadina a basso voltaggio, è incorporata nel manico e i raggi luminosi sono proiettati con l'ausilio di lenti condensatrici e di uno specchio, o di un prisma. In essi è calcolato un leggero decentramento tra fascio illuminante e asse di osservazione, in modo da eliminare il riflesso corneale. Presentano tutti una serie di lenti per la correzione di eventuali ametropie di O o di P. Permettono di avvicinarsi molto a P in modo da aumentare il campo di osservazione (fig. 6). Sono generalmente oftalmoscopi a immagine diritta. Ne esistono però anche a immagine rovesciata (tipo Busch). 3) Oftalmoscopi a stativo, o afocali: *a*) tipo Thorner, in cui esistono una lente per l'illuminazione e una per l'osservazione, poste a distanza uguale da P; *b*) tipo Gullstrand, semplificato con una sola lente oftalmoscopica a curvatura asferica e con trattamento ottico antiriflettente; *c*) tipo Maggiore, a lente oftalmoscopica divisa in 2 lenti inclinate. 4) Oftalmoscopi binoculari, sviluppati per merito di Schepens, nei quali, con l'ausilio di prismi e di specchi, si può avere una visione binoculare stereoscopica (fig. 7).

Tecnica di osservazione

Perché sia visibile la papilla, che si adopera come punto

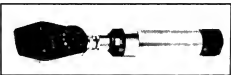
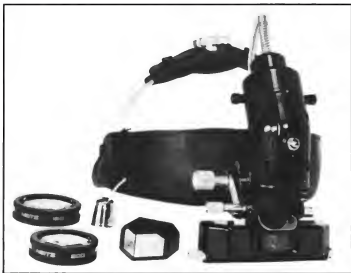



Fig. 6. Oftalmoscopio elettrico a mano a luce alogena. (*Per gentile concessione della Optikon Oftalmologia, S.p.A., Roma*).

Digitized by Google

Fig. 7. Oftalmoscopio binoculare indiretto che permette la visione stereoscopica del fondo oculare. (*Per gentile concessione della Optikon Oftalmologia, S.p.A., Roma*).

di repere, è opportuno che il paziente diriga lo sguardo leggermente verso il lato nasale dell'occhio osservato.

Oftalmoscopia a immagine diritta. – Essa viene eseguita con gli oftalmoscopi cosiddetti semplici o, più agevolmente, mediante oftalmoscopi elettrici a mano. L'osservatore cercherà di vedere attraverso il foro dell'oftalmoscopio il riflesso del *fundus*; quindi si avvicinerà il più possibile in modo da aumentare il campo di osservazione. È opportuno che l'oftalmoscopio sia leggermente inclinato, in modo da eliminare il fastidio del riflesso corneale. Per aumentare il campo di osservazione e rendere più luminosa l'immagine del fondo si può rendere midriatica la pupilla del paziente. Eventuali ametropie di O o di P vengono corrette con l'ausilio delle lenti correttrici di cui ciascun oftalmoscopio è fornito. Adatte rotazioni dell'occhio di P permettono di osservare le varie zone della retina. Per ottenere immagini nitide di livelli diversi (come nei distacchi di retina, nei corpi mobili del vitreo, etc.) si modifica la messa a fuoco dell'apparecchio in modo da poter misurare esattamente gli eventuali dislivelli, tenendo presente che una differenza di messa a fuoco di 1 diottria corrisponde a una differenza di livello di 1/3 di mm.

Oftalmoscopia a immagine rovesciata. – Qualora l'o. venga eseguita con l'ausilio di oftalmoscopi a mano, la sorgente luminosa verrà tenuta al lato della testa del paziente; la lente oftalmoscopica, impugnata con l'altra mano, verrà posta vicino all'occhio del paziente e, dapprima, si cercherà di vedere, attraverso la pupilla e il foro dello specchio, il riflesso del fondo oculare; si allontanerà poi progressivamente la lente fino a ottenere un'immagine nitida del fondo. L'osservatore si porrà a ca. 80 cm dal paziente; per tenere saldamente in posto la lente, il mignolo verrà poggiato sulla fronte del paziente. Per apprezzare la profondità delle varie zone da osservare basterà spostare avanti e indietro la lente oftalmoscopica: se gli oggetti avranno profondità diverse gli spostamenti relativi alla loro immagine saranno diversi.

Bibliografia

Duke-Elder S., *System of Ophthalmology*, vol. 7, 1964, Kimpton, London.

MARIO MAIONE

OFTALMOTONOMETRIA: V. TONOMETRIA OCULARE.

OGINO E KNAUS, METODO DI

F. *méthode d'Ogino-Knauss [sic!]*. - I. *Ogino-Knaus method.* - T. *Ogino-Knaussche Methode.* - S. *método de Ogino-Knaus.*

Da quando si è scoperto, attraverso ripetute osservazioni dirette nel corso di interventi laparotomici, che l'ovulazione, nella donna, si verifica con regolare periodicità 2 settimane prima della comparsa del flusso mestruale, indipendentemente dalla lunghezza del ciclo, si è acquisita una nozione essenziale e tuttora valida di fisiologia della riproduzione umana. Ciò è avvenuto negli anni '30 a opera di due ginecologi che svolsero le loro ricerche indipendentemente l'uno dall'altro e in due paesi molto lontani: Ogino in Giappone e Knaus in Austria.

Per la prima volta si è riusciti a collocare in termini fisiologici il fenomeno ovulatorio in un preciso momento del ciclo mestruale e non più, come si riteneva erroneamente prima, in prossimità del flusso mestruale, similmente a quanto avviene in alcuni mammiferi.

Questa osservazione che dà inizio alla moderna era, conoscitiva e non più empirica, della fisiologia della riproduzione umana, assume pertanto un'importanza fondamentale, perché verrà successivamente confermata da tutta una serie di osservazioni e di risultati scientifici di sempre maggiore importanza in questa materia, come la vita media del corpo luteo, il periodo fisiologicamente non fertile postovulatorio, i tempi di sopravvivenza dell'ovocita e degli spermatozoi nelle vie genitali femminili. Nel periodo in cui era enunciata, tuttavia, si limitava a

Digitized by Google

essere un'osservazione pura e semplice, ottenuta mediante ispezione visiva dell'ovaio e soprattutto controllabile solo in termini retrospettivi, cioè al completamento di un ciclo mestruale; in altre parole, non vi era alcun modo per prevedere in termini altrettanto validi la comparsa dell'ovulazione nella donna.

Malgrado ciò si ritenne di poter utilizzare questa nozione per elaborare una teoria, allo scopo di localizzare i giorni fertili e i non fertili del ciclo, basata unicamente su un calcolo di probabilità costruito su un calendario, nel quale venivano approssimativamente individuate fasi fertili e non fertili del ciclo, ricavandole dalla durata media dei cicli mestruali, creando così un metodo personalizzato.

Nacque così il metodo di Ogino e Knaus di controllo delle nascite, detto anche del calendario, o del ritmo, o della continenza periodica, che tanto favore ottenne a quell'epoca. Il metodo in questione ebbe un supporto di ordine pratico quando un gruppo di donne riferì di aver concentrato l'attività sessuale nelle due settimane precedenti la comparsa del flusso mestruale e di avere così evitato gravidanze indesiderate; mentre i concepimenti desiderati si ottenevano quando il coito avveniva «qualche giorno prima» di quel periodo, appunto nella cosiddetta e approssimativamente circoscritta fase fertile.

Su questi dati, Knaus preparò lo schema divenuto ormai classico e Ogino, nel 1932, pubblicò il metodo per calcolare il periodo fertile, basato sui dati statistici derivati dalla lunghezza dei cicli mestruali, della donna fruitrice, calcolati per tutto l'anno precedente.

I punti essenziali del metodo sono i seguenti.

a) L'ovulazione ha luogo da 16 a 12 giorni prima del flusso mestruale.

b) Poiché il massimo tempo di sopravvivenza degli spermatozoi è di 3 giorni, una donna è dunque fertile dal 19° al 12° giorno prima della successiva mestruazione. Non si tiene conto del tempo di sopravvivenza della cellula uovo perché ritenuto troppo breve per essere considerato rilevante ai fini del calcolo.

c) In un ciclo di 28 giorni, una donna è quindi fertile *dal 10° al 17° giorno* dall'inizio del flusso mestruale.

d) Se la lunghezza del ciclo varia, considerando il ciclo più corto e quello più lungo dell'anno precedente, per es. da 25 a 31 giorni, il calcolo va effettuato come segue:

primo giorno del periodo fertile = 10 + i giorni del ciclo più lungo, cui si sottraggono 28 giorni;

ultimo giorno del periodo fertile = 17 + i giorni del ciclo più lungo, cui si sottraggono 28 giorni.

Per fare un esempio concreto, nel caso di cicli da 25 a 31 giorni, il periodo fertile inizia: $10 + 25 - 28 =$ *7° giorno;* e termina: $17 + 31 - 28 =$ *20° giorno.*

Questa l'essenza aritmetica del m. di O. e K., apparentemente semplice nel momento di riportare i calcoli sulle date del calendario. Tuttavia oggi questo metodo non è più proponibile per una somma di errori che si sono tradotti in un altissimo indice di fallimento. Occorre considerare, infatti, che: non è possibile conoscere in prospettiva la durata esatta del ciclo in corso; non è possibile predeterminare la vitalità degli spermatozoi nelle vie genitali femminili, probabilmente non contenuta nei 3 giorni teorici del metodo; nonostante la semplicità dello schema numerose coppie lo applicavano elaborandone un'interpretazione personale e quindi erronea rispetto alle regole; non è possibile confinare in un elementare schema aritmetico, derivato soltanto da un calcolo probabilistico, un fenomeno così complesso come il processo del ciclo riproduttivo della donna.

Quindi il m. di O. e K. ha solo un valore storico; infatti in nessuno dei centri che curano il servizio di assistenza per l'applicazione dei metodi di pianificazione naturale della famiglia viene più insegnato, grazie anche al fatto che oggi disponiamo di metodi basati non più su dati statistici ma su concreti elementi di semeiologia della funzione ormonale dell'ovaio.

SALVATORE MANCUSO

OIDIOMICOSI: v. GEOTRICOSI (VII, 111).

OLEANDOMICINA

F. *oleandomycine.* - I. *oleandomycin.* - T. *Oleandomyzin.* - S. *oleandomicina.*

Sostanza antimicrobica prodotta dalla crescita di *Streptomyces antibioticus*; è un macrolide (v. MACROLIDI) dalla formula bruta $C_{35}H_{61}NO_{12}H_3PO_4$, p. m. 785,9. Si presenta sotto forma di una polvere bianca, cristallina, senza odore, solubile in acqua e in alcol. Viene assorbita, in maniera non completa, attraverso la via gastrointestinale. Dopo una dose di 250-500 mg per bocca si raggiungono nel siero, dopo 3 h, concentrazioni fra 0,4 e 1,6 μg/ml. Mentre nella bile le concentrazioni sono 30-100 volte quelle del siero, nel liquido cerebrospinale sono, a meningi integre, ca. il 10% di quelle del siero.

L'oleandomicina ha un largo spettro antibatterico, simile a quello dell'eritromicina. È attiva contro vari batteri grampositivi, inclusi *Bacillus anthracis, B. subtilis,* clostridi e corinebatteri e qualche batterio gramnegativo, fra cui *Neisseria* e *Bordetella.* Vi è resistenza crociata con gli altri macrolidi.

L'o. (N. R.: Triolmicina) è stata usata per il trattamento delle infezioni stafilococciche della cute e per l'enterite stafilococcica. Le dosi sono di 250-500 mg *per os* ogni 6 h. Oggi il suo impiego è molto raro. In passato l'associazione di o. con tetraciclina (Sigmamicina®) ha avuto successo commerciale, peraltro non giustificato da adeguate dimostrazioni scientifiche.

Troleandomicina

La troleandomicina (TAO®) è un derivato dell'o. (triacetiloleandomicina) che può essere impiegato solo *per os*, in quanto non viene demolito dall'acidità gastrica. Raggiunge livelli ematici più elevati e più rapidamente rispetto a dosi comparabili di o.

Ha lo stesso spettro d'azione dell'o. Viene impiegata soprattutto nella eradicazione degli streptococchi del nasofaringe.

La troleandomicina è principalmente escreta con la bile e quindi è consigliabile evitarne la somministrazione a pazienti con insufficienza epatica. La somministrazione di troleandomicina è spesso associata con una colestasi epatica di tipo allergico, soprattutto quando la somministrazione si prolunghi per 10-15 giorni: si ha ittero, alterazioni delle prove di funzionalità epatica, dolori nei quadranti superiori dell'addome, febbre, nausea, vomito, eosinofilia e leucocitosi. Tali manifestazioni, in genere, regrediscono rapidamente se viene sospesa la somministrazione di troleandomicina.

Gli altri effetti indesiderati più frequenti sono costituiti da nausea e vomito. Possono insorgere, anche se raramente, reazioni anafilattiche.

Il concomitante uso di troleandomicina e di teofillina, in pazienti asmatici, può determinare una più elevata concentrazione ematica di teofillina, con segni di tossicità da teofillina.

Le dosi usuali impiegate negli adulti sono di 250-500

mg, 4 volte al dì *per os*, nei bambini 125-250 mg, o 5-10 mg/kg.

Si consiglia di non continuare la somministrazione di troleandomicina per più di 10 giorni.

Bibliografia

Martindale - The Extra Pharmacopoeia, 1977, 27 ed., Pharmaceutical Press, London.

PIERO SERRA

OLEANDRINA: V. DIGITALOIDI (V, 234).

OLEANDRO

F. *laurier rose*. - I. *oleander*. - T. *Oleander*. - S. *laurel rosa*; *adelfa*.

La droga denominata *oleandro* è costituita dalle foglie del *Nerium oleander* L. (famiglia Apocinacee), pianta spontanea in tutta la zona mediterranea e spesso coltivata.

Sono foglie con breve picciolo, coriacee, glabre, lanceolato-oblunghe e acute, intere, con nervature secondarie numerose, sottili e parallele. Contengono: *glicosidi cardiotonici*, oleandrina o folinerina (ca. 0,07%), neriina (ca. 0,5%). L'*oleandrina* ($C_{32}H_{48}O_9$) per idrolisi produce oleandroso ($C_7H_{14}O_7$) ed oleandrigenina, considerata identica all'acetil-16-gitossigenina, il cui desacetilderivato corrisponde alla gitossigenina della digitale.

La *neriina* è composta verosimilmente da ramnoso, neriigenina e da un'altra sostanza non bene definita. Le foglie di o. contengono, inoltre, altri glicosidi, olio etereo, tannino, acidi organici e sostanze resinose.

L'o. sotto forma di estratto fluido o di tintura, esplica un'azione cardiotonica che è stata un tempo sfruttata in terapia; oggi non è più impiegata (v. anche: DIGITALOIDI).

RED.

OLEOCALCAREO LINIMENTO

F. *liniment oléo-calcaire*. - I. *carron oil*. - T. *Kalk-Liniment*. - S. *linimento óleocalcáreo*.

Il linimento (v. LINIMENTI) oleocalcareo è una preparazione farmaceutica di consistenza liquida o semiliquida, impiegabile per uso esterno, che si ottiene aggiungendo all'olio di oliva una pari quantità di acqua seconda di calce (che è una soluzione di idrato di calcio).

Nella preparazione del l. o. l'acqua seconda di calce deve essere addizionata all'olio di oliva tutta in una sola volta e in un recipiente non pieno onde poter successivamente agitare fortemente il miscuglio e ottenere così una omogenea miscelazione dei componenti.

Il l. o. è ancora impiegato nel trattamento di dermatiti, sia acute che croniche, e di dermatosi anche se molto estese e di varia natura. Nel passato è stato applicato su superfici ustionate onde lenire il tipico dolore urente. Il l. o. è facilmente alterabile e quindi deve essere preparato estemporaneamente.

RED.

OLEOTORACE

F. *oléothorax*. - I. *oleothorax*. - T. *Oleothorax*; *Ölbrust*. - S. *oleotorax*.

L'oleotorace, introduzione di olio di oliva o di paraffina nel cavo pleurico, è stata una pratica in auge sino ad alcuni anni fa, ma è attualmente abbandonata.

L'o. fu proposto agli inizi del secolo come metodica complementare a quella collassoterapica, a scopo disinfettante e stimolante della flogosi pleurica.

Dopo le prime segnalazioni di Forlanini e di Schmidt (1906) sui favorevoli risultati ottenuti sperimentalmente, oli di vario tipo sono stati introdotti in cavo pleurico anche nell'uomo allo scopo di migliorare il collasso polmonare ottenibile con l'introduzione di sola aria. A parte la semplice azione meccanica, di collasso, all'olio veniva attribuita azione antisettica e irritante sulla superficie pleurica. La flogosi, determinando accorsa leucocitaria e liberazione di enzimi proteolitici, avrebbe favorito la fluidificazione dell'essudato pleurico e una migliore riespansione del polmone, senza formazione di aderenze tra i foglietti pleurici o di tessuto fibroso sottopleurico.

L'introduzione di olio nel cavo pleurico venne pertanto suggerita anche per il trattamento di empiemi, di pleuriti sierofibrinose (dette *plastiche* od *obliteranti*) e nelle perforazioni pleuropolmonari, forme nelle quali la chiusura della fistola si sarebbe ottenuta per l'irritazione prodotta dall'olio.

In realtà, la *complicanza* più frequente dell'o. consiste proprio nella formazione di fistole broncopolmonari, più o meno precoci rispetto all'inizio del trattamento e in rapporto al tipo e alla quantità di sostanza introdotta nel cavo pleurico, nonché alla durata del trattamento. Le attuali indicazioni, estremamente limitate, della collassoterapia medica, le migliorate conoscenze sui meccanismi della flogosi e dei farmaci ad azione antireattiva, hanno portato all'inevitabile, graduale abbandono della metodica.

DARIO OLIVIERI

OLFATTIVO NERVO

F. *nerf olfactif*. - I. *olfactory nerve*. - T. *Nervus olfactorius*; *Riechnerv*. - S. *nervio olfactorio*.

SOMMARIO

Generalità

Il nervo olfattivo (1 paio di nervi cranici) è filamentoso ed è costituito da una serie di tronchicini nervosi (fig. 1), filamenti olfattivi, che, in numero di 15-20, emergono dalla mucosa olfattiva delle fosse nasali e raggiungono, attraverso la lamina cribrosa dell'etmoide, la fossa cranica anteriore, addentrandosi nella porzione ventrale del bulbo olfattivo.

Filamenti olfattivi

Le fibre che costituiscono i filamenti olfattivi hanno origine da cellule neurosensoriali bipolari (cellule olfattive di Schultze), di cui rappresentano il prolungamento neuritico centrale. Le cellule olfattive sensoriali sono situate nella mucosa olfattiva delle fosse nasali, nella quale le *cellule sensoriali* dell'epitelio olfattivo si alternano alle *cellule di sostegno* e alle *cellule basali* (v. anche: OLFATTO, *anatomia microscopica dell'organo dell'olfatto*).

La mucosa olfattiva occupa un'area limitata e variabile da individuo a individuo (in media, ca. 250 mm² per lato), che si estende nella parte più elevata delle fosse nasali, occupando il terzo posteriore del setto e l'area del cornetto superiore. La mucosa olfattiva è delimitata inferiormente da una linea orizzontale passante alcuni milli-

Digitized by Google

metri al di sopra del margine libero del cornetto superiore. I fascetti di fibre nervose amieliniche che costituiscono i filamenti olfattivi si dispongono a ventaglio in due serie, una mediale e una laterale, provenienti, rispettivamente, dalle pareti mediale e laterale delle fosse nasali. La serie mediale si dirige cranialmente raggiungendo la lamina cribrosa dell'etmoide e penetra nella cavità cranica attraverso i forami mediali della lamina cribrosa stessa. La serie laterale forma una specie di plesso dal quale traggono origine filamenti terminali che raggiungono la cavità cranica attraverso i forami laterali della lamina cribrosa dell'etmoide.

Perciò il n. o. è costituito dall'insieme di fascetti di fibre nervose, raggruppate nella parte più alta delle fosse nasali sia a destra che a sinistra, sia verso la parte mediale del setto nasale che verso quella laterale (fig. 1). Tali filamenti nervosi sono in numero da 15 a 20, hanno un decorso di ca. 2-3 cm, sono a disposizione plessiforme e formano i filamenti olfattivi mediali e laterali. Essi sono diretti dalla mucosa olfattiva al *bulbo olfattivo.* Questo tratto delle vie olfattive costituisce il n. o.

Tutti i filamenti olfattivi, sia mediali che laterali, per giungere al bulbo olfattivo devono perforare la lamina cribrosa dell'etmoide dove i filamenti olfattivi pertanto risultano ben visibili.

Lungo i filamenti olfattivi, che costituiscono quindi il n. o. propriamente detto, non esiste un ganglio in quanto le cellule olfattive sono l'equivalente dei neuroni gangliari e le fibre nervose dei filamenti olfattivi, essendo situate tra le cellule gangliari ed il nevrasse, sono equivalenti alle radici nervose sensitive.

Le fibre nervose dei filamenti olfattivi, raggiunta la fossa cranica anteriore, penetrano nel bulbo olfattivo costituendo, dapprima, lo strato delle fibre nervose superficiali e raggiungendo poi, con le ultime diramazioni, lo strato dei glomeruli olfattivi. Nei glomeruli avviene la sinapsi con i prolungamenti dendritici delle cellule mitrali olfattive e ha termine il I neurone della via olfattiva (neurone periferico o di I ordine). Sui glomeruli olfattivi

Fig. 1. Nervi del setto nasale. 1) Nervo nasopalatino; 2) ramificazioni del n. o. nella mucosa nasale; 3) bulbo olfattivo; 4) ramo mediale del nervo nasale interno o nervo etmoidale anteriore. (*Da Hirschfeld, ridisegnata*).

e sulle cellule mitrali vi è una notevole convergenza sinaptica degli impulsi olfattivi a partenza dai recettori dell'epitelio olfattivo.

Morfologia e struttura del bulbo olfattivo

Il bulbo olfattivo (fig. 16 della voce NERVOSI CENTRI E VIE) è un corpicciolo di forma ovoidale, lungo 8-9 mm e largo 3-4 mm, disposto sagittalmente e applicato sul solco olfattivo della faccia orbitaria del lobo frontale degli emisferi cerebrali. Il bulbo olfattivo è avvolto completamente dall'aracnoide e riposa con la sua faccia ventrale sulla lamina cribrosa dell'etmoide, attraverso la quale riceve i filamenti olfattivi provenienti dalla *pars olfactoria* della mucosa nasale (fig. 1).

Nel bulbo olfattivo possono essere distinte una parete e una cavità; quest'ultima resta, anche a termine di sviluppo, in molti animali macrosmatici come residuo del primitivo rinocele, mentre nei microsmatici (primati) essa viene sostituita da un tessuto gelatinoso di natura neurogliale.

La parete del bulbo olfattivo, nella porzione in cui riceve i filamenti olfattivi, è costituita, secondo la classica descrizione di Cajal, da 6 strati di fibre e cellule che, a partire dalla superficie esterna, sono disposti come segue (figg. 2 e 3).

1) *Strato delle fibre nervose superficiali,* formato da fascetti di fibre amieliniche che costituiscono i filamenti olfattivi e che si intrecciano alla superficie del bulbo, formando un ricco plesso amielinico con abbondante tessuto neurogliale interstiziale.

2) *Strato dei glomeruli olfattivi,* costituito da piccole masse sferoidali od ovoidali del diametro di 0,20-0,25 mm, disposte in più file (glomeruli olfattivi), le quali risultano essenzialmente formate dalle arborizzazioni terminali delle fibre nervose superficiali e dai dendriti delle cellule mitrali, situate più all'interno.

3) *Strato plessiforme esterno,* che è attraversato dai dendriti ascendenti delle cellule mitrali e contiene: *a*) dendriti accessori delle cellule mitrali; *b*) rami terminali dei dendriti dei granuli interni; *c*) collaterali ascendenti dei neuriti delle cellule mitrali; *d*) piccole cellule triangolari (cellule mitrali accessorie), i cui prolungamenti si comportano come quelli delle cellule mitrali dello strato sottostante. Nello strato plessiforme esterno le lunghe diramazioni dendritiche delle cellule mitrali sono raggruppate in piccoli fasci.

4) *Strato delle cellule mitrali,* costituito da file (da 1 a 3) di cellule di tipo particolare, a forma di mitra, con la base rivolta verso la superficie interna del bulbo e l'apice rivolto verso la superficie esterna. Le cellule mitrali hanno un diametro di 30-50 μm e danno origine a 3 ordini di prolungamenti: un prolungamento dendritico apicale che sale, attraverso lo strato plessiforme esterno, verso il rispettivo glomerulo olfattivo; dendriti accessori che si diramano nello strato plessiforme sovrastante; un prolungamento neuritico, che si distacca dalla base della cellula, emette delle collaterali che risalgono verso lo strato plessiforme esterno e, dopo aver acquistato un rivestimento mielinico, si porta nel 6° strato e da lì nel peduncolo olfattivo ove si unisce alle fibre del tratto olfattivo.

5) *Strato plessiforme interno,* privo di cellule, costituito da collaterali di neuriti delle cellule mitrali accessorie del 3° strato.

6) *Strato dei granuli e delle fibre interne,* formato dai prolungamenti delle cellule mitrali e da neuroni (cellule dei granuli) di piccole dimensioni e di forma varia, ovoidale, fusiforme, piramidale. Le cellule dei granuli sono prive di un vero e proprio prolungamento neuritico,

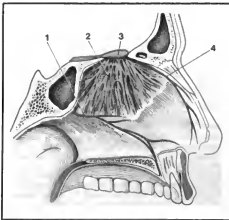
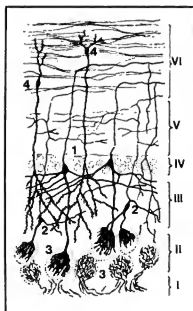



Fig. 2. Stratificazione della parete del bulbo olfattivo in gatto neonato. I) Strato delle fibre esterne; II) strato dei glomeruli; III) strato plessiforme esterno; IV) strato delle cellule mitrali; V) strato plessiforme interno; VI) strato dei granuli e delle fibre interne. 1) Cellule mitrali; 2) cellule mitrali accessorie; 3) glomeruli; 4) granuli interni. (*Da Beccari, secondo Cajal*).

Fig. 3. Particolare di stratificazione della parete del bulbo olfattivo. 1) Cellula mitrale; 2) cellula mitrale accessoria; 3) cellula a neurite corto dello strato dei granuli interni; 4) granuli esterni; 5) glomeruli. (*Da Beccari, secondo Cajal*).

mentre hanno un grosso prolungamento dendritico che si dirige perifericamente e raggiunge lo strato plessiforme esterno. I dendriti delle cellule dei granuli stabiliscono dei contatti dendro-dendritici con i lunghi dendriti delle cellule mitrali. Poiché, come si è detto, le cellule dei granuli sono prive di assone, esse entrano in sinapsi con altre cellule nervose solo tramite i dendriti. Oltre alle fibre efferenti delle cellule mitrali, esistono nel 6° strato anche cellule con un assone corto, di forma stellata o fusiforme (fig. 3), e fibre afferenti che entrano in sinapsi con i prolungamenti dendritici delle cellule dei granuli. Attraverso queste afferenze ai granuli perverrebbero alle cellule mitrali impulsi afferenti di natura centrale.

L'architettura del bulbo olfattivo è fondamentalmente la stessa nei mammiferi macrosmatici (subprimati) e microsmatici (primati). Vi sono però alcune particolarità strutturali. Ad es., nei microsmatici lo strato delle fibre superficiali è limitato alla sola superficie ventrale del bulbo olfattivo e in ogni glomerulo olfattivo prendono rapporto il neurite di una cellula olfattiva neurosensoriale e il dendrite di una cellula mitrale. Nei mammiferi macrosmatici, invece, lo strato delle fibre nervose superficiali è presente anche in altre porzioni del bulbo olfattivo e ogni glomerulo contiene più dendriti, appartenenti a varie cellule mitrali (Van Gehuchten, 1906). La partecipazione di più cellule mitrali alla costituzione di un solo glomerulo è probabilmente da considerarsi come un dispositivo anatomofunzionale per una più elevata discriminazione olfattiva centrale.

D'altra parte, nel coniglio (Le Gros Clark, 1951) esperimenti di demolizione parziale del bulbo olfattivo hanno indicato l'esistenza di una localizzazione spaziale delle differenti aree dell'epitelio olfattivo in zone diverse del bulbo olfattivo. Tali dati hanno una notevole importanza nella discriminazione olfattiva periferica.

La complessa struttura del bulbo olfattivo è stata studiata sia mediante la microscopia ottica che mediante la microscopia elettronica (cfr. *bibl.*, Brodal, 1981). Le sinapsi dei processi centrali delle cellule sensoriali olfattive sui dendriti dei glomeruli sono di tipo asimmetrico con vescicole rotonde e sono quindi generalmente considerate di tipo eccitatorio. Le sinapsi delle cellule mitrali sulle cellule dei granuli sono di tipo asimmetrico con vescicole rotonde e quelle delle cellule dei granuli sulle cellule mitrali sono di tipo simmetrico e con vescicole appiattite. Sulla base di tale organizzazione sinaptica può essere quindi ipotizzato che le cellule mitrali esercitino un'azione eccitatrice sulle cellule dei granuli tramite i loro lunghi dendriti e che le cellule dei granuli, a loro volta, esercitino un'azione inibitrice sulle cellule mitrali.

Connessioni del bulbo olfattivo

Le fibre provenienti dalle cellule mitrali (neurone olfattivo di II ordine) si riuniscono in una struttura compatta che fa seguito al bulbo olfattivo, costituendo il *tratto olfattivo* (fig. 4); quest'ultimo decorre alla superficie del peduncolo olfattivo fino all'altezza del trigono olfattivo; qui si divide in 3 strie separate (laterale, intermedia e mediale), che decorrono, rispettivamente, sulla circonvoluzione olfattiva laterale, sul trigono e sulla circonvoluzione olfattiva mediale. Le fibre del tratto olfattivo terminano in corrispondenza dei centri olfattivi corticali di proiezione: centri olfattivi di II ordine; alcune fibre raggiungono, attraverso la commessura anteriore, il bulbo olfattivo controlaterale. In realtà, tali connessioni commessurali sono rappresentate soprattutto da fibre che dal nucleo olfattivo anteriore di un lato raggiungono il bulbo olfattivo controlaterale (Broadwell, 1975).

Nei macrosmatici, ove le connessioni del bulbo olfattivo sono state particolarmente studiate, alcune fibre del tratto olfattivo terminano immediatamente al di dietro del bulbo olfattivo, nel nucleo olfattivo anteriore; le altre fibre proseguono nelle strie olfattive. Le proiezioni efferenti del bulbo olfattivo sono distribuite alle seguenti strutture: il tubercolo olfattivo, i nuclei del setto, la porzione corticomediale dell'amigdala, l'ipotalamo anteriore e laterale, il lobo piriforme. In quest'ultimo le fibre del bulbo olfattivo sono distribuite soprattutto alla corteccia prepiriforme e periamigdaloidea, ma terminano anche in gran parte della corteccia entorinale. Le proiezioni del bulbo olfattivo alla corteccia del lobo piriforme sono probabilmente costituite da collaterali di assoni che, con le loro diramazioni, si distribuiscono a varie parti della corteccia (Scott e coll., 1980).

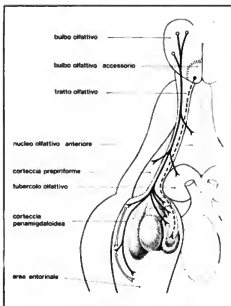



Fig. 4. Diagramma del decorso e delle aree di terminazione delle fibre efferenti del bulbo olfattivo principale (*linea continua*) e del bulbo olfattivo accessorio (*linea tratteggiata*). (*Da Brodal, 1981, modificata e ridisegnata*).

Il nucleo olfattivo anteriore, che è situato alla base del tratto olfattivo, proietta, a sua volta, principalmente allo stesso nucleo controlaterale e ad altre strutture che ricevono afferenze dirette anche dal bulbo olfattivo (quali il tubercolo olfattivo, la corteccia prepiriforme, l'ipotalamo). Le proiezioni del nucleo olfattivo anteriore rappresentano quindi una via complementare a quelle del bulbo olfattivo.

Nei microsmatici i dati conosciuti sono più incerti, anche perché lo sviluppo del bulbo olfattivo e dei centri olfattivi corticali di II ordine è minore che nei macrosmatici. Le ricerche di Meyer e Allison (1949) nei primati hanno stabilito che il tubercolo olfattivo partecipa solo in grado lieve alla funzione olfattiva. Infatti, nei microsmatici il tubercolo olfattivo riceve poche afferenze di tipo olfattivo e riceve invece molte afferenze dal lobo temporale (Van Hoesen e coll., 1976). Le fibre della stria olfattiva laterale terminano principalmente nella corteccia prepiriforme e solo in quantità minima nel tubercolo olfattivo.

Sono state recentemente individuate, nei macrosmatici, anche le afferenze al bulbo olfattivo, cioè le fibre centrifughe che decorrono nel tratto olfattivo laterale. Tali afferenze hanno origine (DeOlmos e coll., 1978) dalla corteccia prepiriforme, dal nucleo del tratto olfattivo, dall'ipotalamo laterale e dal nucleo corticale dell'amigdala.

Nella maggior parte dei mammiferi macrosmatici è presente, oltre al bulbo olfattivo principale, anche il bulbo olfattivo accessorio, che è invece assente nella scimmia e nell'uomo. Il bulbo olfattivo accessorio riceve le sue afferenze principalmente dall'organo vomeronasale di Jacobson, che strutturalmente è molto simile alla mucosa olfattiva. Il bulbo olfattivo accessorio proietta, in parte, a strutture diverse da quelle del bulbo olfattivo principale (per es., a parti diverse dell'amigdala e della corteccia piriforme) e riceve afferenze dal nucleo della stria terminale, dal nucleo del tratto olfattivo accessorio e dall'amigdala corticomediale (DeOlmos e coll., 1978).

Alcuni dati relativi alla rigenerazione nel sistema olfattivo, precedentemente ottenuti nei roditori, sono stati recentemente confermati anche nei primati. Lesioni del n. o. nella scimmia, dapprima seguite da degenerazione dei terminali assonici nei glomeruli olfattivi, sono state poi seguite da rigenerazione delle cellule neurosensoriali dell'epitelio olfattivo e da rigenerazione dei filamenti olfattivi che sono tornati a reinnervare i glomeruli (Monti Graziadei e coll., 1980). Tali dati indicano che nel sistema olfattivo, nell'animale adulto, si può verificare un processo centrale di rigenerazione neuronale e di sinaptogenesi.

Bibliografia

Beccari N., *Neurologia comparata*, 1943, Sansoni, Firenze.
Broadwell R. D., *J. Comp. Neurol.*, 1975, **164**, 389.
Brodal A., *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 1981, Oxford Univ. Press, New York.
DeOlmos J. *et al.*, *J. Comp. Neurol.*, 1978, **181**, 213.
Edinger L., *Deutsch. Z. Nervenheilk.*, 1908, **36**, 151.
Herrick C. J., *J. Comp. Neurol*, 1924, **37**, 317.
Le Gros Clark W. E., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1951, **14**, 1.
Meyer M., Allison A. C., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1949, **12**, 274.
Monti Graziadei G. A., Karlan M. S. *et al.*, *Brain Res.*, 1980, **189**, 343.
Ramón y Cajal, *Histologie du sistème nerveux*, 1911, Maloine, Paris.
Ranson S. W., *The Anatomy of Nervous System*, 1951, Saunders, Philadelphia.
Scott J. W. *et al.*, *J. Comp. Neurol.*, 1980, **194**, 375.
Van Gehuchten A., *Anatomie du système nerveux de l'homme*, 1906, Vystruyst-Dieudonné, Louvain.

GIORGIO MACCHI E MARINA BENTIVOGLIO

OLFATTO

F. *odorat.* - I. *smell.* - T. *Geruchssinn.* - S. *olfato.*

SOMMARIO

ANATOMIA

Anatomia macroscopica dell'organo dell'olfatto

L'organo dell'olfatto, molto ridotto nell'uomo e molto sviluppato negli animali macrosmatici, è stimolato dagli

Digitized by Google

odori, cioè da sostanze chimiche gassose e idrosolubili. Esso costituisce il recettore periferico dell'o.

È costituito dalla mucosa olfattiva che occupa la porzione superiore delle cavità nasali per un'area di ca. 250 mm² per ciascun lato. Dalla mucosa olfattiva, o più precisamente dalle cellule sensoriali, si dipartono gli assoni che costituiscono le fibre del nervo olfattivo. Tali fibre attraversano la lamina cribrosa dell'etmoide per terminare nel bulbo olfattivo (v. OLFATTIVO NERVO; NERVOSI CENTRI E VIE).

Alla mucosa olfattiva è annessa anche una formazione che, nell'uomo, è in regressione ed è rudimentale. Si tratta dell'organo vomeronasale di Jacobson, che nella nostra specie è ridotto a un piccolo diverticolo a fondo cieco situato lungo il margine anteroinferiore del setto nasale, poco sopra il condotto incisivo. Questo organo è innervato dal *nervo terminale*, uno dei nervi cranici al di fuori dell'elenco convenzionale. Esso, negli animali macrosmatici, sarebbe fornito di alta sensibilità e sarebbe deputato alla funzione di scovare la preda o, in generale, di ricercare il cibo (braccare).

La mucosa olfattiva è ben distinguibile dalla rimanente porzione della mucosa respiratoria per il colorito giallastro, e non roseo, trattandosi di un neuroepitelio. Essa è ricoperta di muco ed è molle e delicata.

La mucosa olfattiva è irrorata dall'arteria mascellare; il sangue arterioso vi giunge mediante le arterie etmoidali e mediante piccoli rami provenienti dall'arteria sfenopalatina. Il sangue venoso defluisce nella vena oftalmica superiore. I vasi linfatici mancano del tutto.

Oltre al nervo olfattivo e al nervo terminale si osservano fibre nervose provenienti dal trigemino, e fibre nervose di provenienza orto- e parasimpatica, destinate ai vasi e alle piccole ghiandole tubuloacinose, di tipo sieroso e mucoso, dette di Bowman.

Anatomia microscopica dell'organo dell'olfatto

La mucosa olfattiva ha uno spessore compreso tra 0,3 e 0,5 mm ed è formata da epitelio e da lamina propria.

L'epitelio olfattivo è pseudopluristratificato, cioè, in realtà, è monostratificato, ma essendo i nuclei delle cellule disposti a differente altezza, a prima impressione sembra pluristratificato. Esso è composto di 3 tipi di cellule: le cellule olfattive, le cellule di sostegno e le cellule basali (fig. 1).

Le *cellule olfattive*, o cellule sensoriali, o neuroni bipolari di Schultze, sono neuroni altamente differenziati, atti a essere stimolati dagli odori. Sono in numero elevato e presentano una forma e una struttura caratteristiche, ben studiate mediante la microscopia elettronica. Esse non poggiano sulla membrana basale ma sono incastrate tra le cellule di sostegno.

Le *cellule di sostegno* hanno forma prismatica e allungata. Il loro nucleo è situato nella parte distale della cellula, più in alto rispetto ai nuclei delle cellule olfattive (e da qui deriva l'aspetto pseudopluristratificato dell'epitelio della mucosa olfattiva). Il citoplasma delle cellule di sostegno contiene granuli di pigmento giallo, mentre la membrana cellulare presenta microvilli e desmosomi che servono ad ancorare saldamente le cellule di sostegno tra di loro e con le cellule olfattive.

Le *cellule basali* sono interposte tra le altre cellule: sono basse, di forma piramidale, poggiano direttamente sulla membrana basale. Esse presentano un nucleo rotondeggiante e un citoplasma contenente granuli di pigmento giallo. La loro funzione è di riprodurre le cellule di sostegno e di fornire supporto meccanico e metabolico alle cellule olfattive.

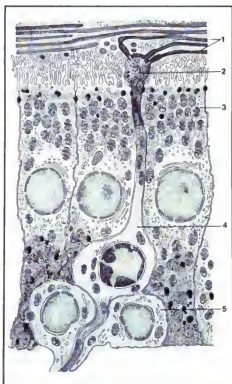



Fig. 1. Schema della ultrastruttura dell'epitelio olfattivo, desunto dall'osservazione al microscopio elettronico. Vengono illustrati alcuni caratteri delle cellule olfattive, delle cellule di sostegno e delle cellule basali. 1) Peluzzi olfattivi; 2) vescicola olfattiva; 3) cellula di sostegno; 4) cellula olfattiva; 5) cellula basale. (*Da Zaccheo, Cattaneo e Grossi*).

La lamina propria risulta infiltrata di linfociti, presenta scarse fibre collagene e separa le cellule basali dal sottostante periostio.

La mucosa olfattiva (fig. 2) è continuamente umettata dal secreto delle ghiandole tubuloacinose di Bowman, il cui corpo è situato nella tonaca propria, mentre il dotto escretore, dopo aver attraversato tutto l'epitelio, sbocca alla superficie della mucosa olfattiva riversando qui il prodotto di secrezione di tipo sieromucoso. In tale secreto si disciolgono le particelle odorose che eccitano le cellule olfattive.

Ultrastruttura dell'organo dell'olfatto

Gli studi di microscopia elettronica dell'organo dell'o. riguardano quasi esclusivamente le *cellule olfattive*. Queste sono cellule nervose allungate di tipo bipolare. La *zona apicale* è rappresentata da un dendrite (bastoncello olfattivo) dal quale emergono ciglia sensoriali e stereociglia (fig. 3). Questa zona della cellula è chiamata anche *cuticolare*.

Digitized by Google

Al di sotto della zona apicale troviamo una zona ristretta, ricca di mitocondri, chiamata *zona energetica* in quanto produce, attraverso la via glicolitica, radicali fosforici ricchi di energia (ATP). A tale zona fa seguito il corpo cellulare contenente il nucleo, circondato da un sottile strato citoplasmatico a struttura neurofibrillare. Il nucleo si situa a distanza variabile dalla superficie della cellula, sicché i due prolungamenti della cellula bipolare (quello prossimale con significato di dendrite e quello distale con significato di neurite) risultano di differente lunghezza. Abbiamo già detto che il prolungamento prossimale è chiamato *bastoncello olfattivo* e ha significato di dendrite. Esso è grosso e rettilineo ed emerge sulla superficie libera della mucosa olfattiva con una parte espansa, detta *vescicola olfattiva*, dalla quale originano da 6 a 12 ciglia sensoriali molto lunghe e avvolte da secreto mucosieroso.

Il prolungamento distale, invece, ha significato di neurite. Esso è lungo e flessuoso, costituisce la zona basale della cellula olfattiva e si continua senza limite apparente per formare il neurite di una fibra nervosa del nervo olfattivo.

Per la descrizione delle vie olfattive si rimanda alle voci: OLFATTIVO NERVO; NERVOSI CENTRI E VIE; CERVELLO.

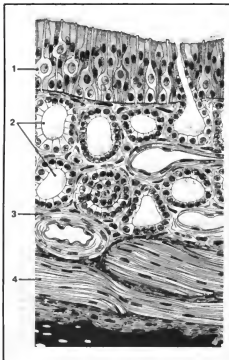



Fig. 2. Struttura schematica della mucosa olfattiva. L'epitelio è attraversato dal condotto escretore di una ghiandola olfattiva. 1) Epitelio olfattivo; 2) ghiandole olfattive; 3) tonaca propria; 4) filamenti del nervo olfattivo. (*Da Zaccheo, Cattaneo e Grossi*).

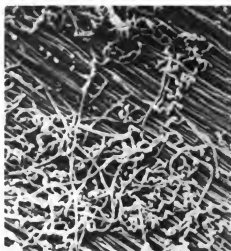



Fig. 3. Cavità nasale con ciglia olfattorie molto lunghe. Queste ciglia sono immobili e sono disposte in fasci ordinatamente paralleli alla sottostante superficie nasale (6000 ×; conca laterale del ratto). (*Da P. M. Motta, P. M. Andrews e K. R. Porter*).

Bibliografia

Adrian E. D., *J. Laryngol. Otol.*, 1956, **70**, 1.
Bocca E., Antonelli R., Mosciaro O., *Acta Otolaryngol. (Stokh.)*, 1965, **59**, 243.
Clark W. E., *Proc. R. Soc. Lond.*, 1957, **146B**, 299.
Geldard F. A., *The Human Senses*, 1972, Wiley, New York.
Manerieff R. W., *J. Physiol. (Lond.)*, 1956, **133**, 301.
Motta P., Andrews M. P., Porter K. R., *Microanatomy of Cell and Tissue Surfaces. An Atlas of Scanning Electron Microscopy*, 1973, Vallardi - Lea & Febiger, Milano-Philadelphia.
Zaccheo D., Cattaneo L., Grossi C. E., *Anatomia microscopica degli organi dell'uomo*, 1973, UTET, Torino.
Zatterman Y., *Olfaction and Taste*, 1963, Macmillan, New York.

CARLO CAVALLOTTI

FISIOLOGIA

Generalità

I recettori olfattivi sono situati nella mucosa olfattiva, od olfattoria (detta anche di Schultze, le cui ricerche si collocano fra il 1856 e il 1862), che tappezza, per una variabile estensione, la regione posterosuperiore delle cavità nasali (fig. 4). La mucosa olfattiva è facilmente distinguibile (v. sopra: *anatomia*) da quella più propriamente respiratoria (detta anche mucosa di Schneider) per il colore giallo più o meno carico contro il rosato della seconda, per l'assenza di *cilia* in movimento ritmico e, infine, per la presenza di ghiandole di Bowman. Nel bovino, il pigmento giallo sembra esser un cromoprotide (Kurihara); in altre specie animali vennero segnalati il β-carotene, il retinolo, il 3-deidroretinolo e altri composti ancora, non appartenenti ai carotenoidi. I pigmenti (cfr. la rassegna sintetica di Moulton, 1976) risultano presenti soprattutto nelle cellule di sostegno, nelle cellule ghiandolari di Bowman e forse anche nelle cellule chemocettrici (almeno secondo Gerebtzoff e Shkapenko).

Le cavità nasali, com'è noto, raggiungono la loro massima complessità nei mammiferi; ciò conduce al risultato di introdurre nell'apparato polmonare aria efficacemente filtrata a tempera-

Digitized by Google

tura sufficientemente elevata e pressoché satura di vapore acqueo. Contemporaneamente, però, data l'estensione della mucosa a capacità olfattiva, i mammiferi, soprattutto i macrosmatici, posseggono una elevatissima sensibilità di tipo olfattivo.

I turbinati dell'etmoide formano «una massa quasi spugnosa dotata di un'enorme superficie e di una ridotta canalizzazione per l'aria che li attraversa» (Parsons, 1971). Molti animali posseggono una serie di seni accessori di comunicazione con le cavità nasali, palati secondari e così via; negli anfibi, rettili e mammiferi si rinviene, inoltre, più o meno sviluppato, il sistema vomeronasale o di Jacobson.

La mucosa olfattiva è costituita da cellule sensoriali olfattive e da cellule basali e di sostegno. È ricoperta da un sottile strato di muco (spessore 10-40 μm). La cellula recettrice vera e propria è un tipico neurone bipolare «primario». La regione distale (o apicale) si allarga in una vescicola (2-3 μm di diametro) da cui si sfioccano, inglobate nello strato di muco, 10-15 *cilia* (alcune centinaia nel cane), dotate di struttura tipica al microscopio elettronico (9 + 2 filamenti). Le *cilia* non sono presenti nei recettori olfattivi di tutte le specie animali sinora esaminate; d'altra parte, le esperienze di Tucker sulla tartaruga sembrano dimostrare che la loro asportazione non modifica sensibilmente la capacità olfattiva.

Comunque sia, è fuor di dubbio che il numero di cellule recettrici e l'estensione della mucosa olfattiva sono tanto maggiori quanto più sensibile, dal punto di vista olfattivo, appare l'animale. Il numero delle cellule sensoriali tocca, nel cane, la cifra di 225 milioni, nel coniglio quella di 100 milioni. Nell'uomo, per una superficie di mucosa di Schultze di ca. 5 cm², esse sono soltanto 15-20 milioni. Dall'estremo prossimale (basale) della cellula recettrice emerge una fibra nervosa amielinica assai sottile (0,2 μm di diametro); centinaia di assoni di questo tipo, avvolti da una guaina di Schwann, attraversano la lamina cribrosa dell'etmoide e terminano nel bulbo olfattivo ove contraggono un rapporto sinaptico con i dendriti delle cellule mitrali (i cosiddetti *glomeruli olfattivi*) (figg. 2, 3 e 5).

I neuriti delle cellule mitrali, mille volte meno numerosi delle fibre nervose olfattive primarie, decorrono nel tratto olfattorio e si dirigono verso il tubercolo olfattorio, la corteccia prepiriforme e l'area periamigdaloidea. I

Fig. 4. Rappresentazione schematica della cavità nasale destra. Le frecce indicano la direzione delle correnti aeree. La corrente circola intorno al turbinato superiore portando stimolazioni odorose all'epitelio olfattivo. (*Da Evans in Fulton, ridisegnata*).

messaggi olfattori vengono convogliati verso il talamo e l'ipotalamo ove «hanno un ruolo importante nel controllo dell'alimentazione e del comportamento riproduttivo» (Beidler, 1974) (fig. 6). Per quest'ultimo aspetto, approfondito di recente anche nella specie umana, si rinvia alla voce FERORMONI.

Soglia e discriminazione olfattive

Un problema di non agevole soluzione è la misura della soglia dell'o. intesa come concentrazione minima della sostanza nel vettore aereo capace di procurare una percezione olfattiva (v. sotto: *semeiotica*).

L'olfattometro di Zwaardemaker è stato affiancato da altri olfattometri fondati sul principio che la dispersione di particelle osmicamente attive in un gas induce fenomeni elettrostatici che possono esser facilmente valutati, consentendo così la misura delle concentrazioni (olfattometro di White e Hickey, 1948). Riportiamo alcuni valori della soglia espressa in mg/l d'aria, nel caso dell'uomo:

etere etilico	5,83
cloroformio	3,30
olio di menta	0,02
iodoformio	0,018
ac. butirrico	0,009
propilmercaptano	0,006
muschio artificiale	$4 \cdot 10^{-6}$
metilmercaptano	$4 \cdot 10^{-7}$

Quando la mucosa olfattiva (per es., di rana) viene stimolata da un flusso d'aria che trasporta molecole osmicamente attive, si registra (elettrodo attivo appoggiato alla superficie della mucosa) un potenziale monofasico negativo, denominato elettro-olfattogramma. Si tratta di un potenziale extracellulare lento, di latenza $< 0,1$ sec, la cui altezza è, in prima approssimazione, proporzionale alla concentrazione delle molecole odorose.

Secondo Ottoson (1970) che s'è occupato a lungo dell'elettro-olfattogramma nei vertebrati, le molecole osmicamente attive, interagendo con le *cilia*, ne varierebbero le permeabilità di membrana, generando una corrente diretta, a livello delle *cilia*, dall'esterno all'interno e che uscirebbe, a livello del segmento iniziale dell'assone, con direzione interno-esterno (fig. 7). Questa zona sarebbe responsabile della generazione del potenziale d'azione, mentre il dipolo risultante costituirebbe l'unità elementare dell'elettro-olfattogramma.

È stato possibile ottenere nell'uomo, *in vivo*, una registrazione dell'elettro-olfattogramma dall'epitelio olfattorio a seguito di una breve stimolazione con aria satura di odore di caffè (Osterhammel e coll., 1969).

Come si può facilmente dedurre da quanto sinora s'è detto, nella sostanziale incertezza del funzionamento del meccanismo periferico di trasduzione, è assai difficile disporre se non di ipotesi su quella questione fondamentale dell'o. che riguarda le basi neurali della discriminazione delle qualità olfattive. Sembra che non esistano recettori altamente specifici per un odore singolo (Gesteland e coll., 1965): ciascun recettore olfattivo risponde a un'ampia gamma di stimoli. La codificazione degli odori, dopo una premessa di questo genere, non può che esser complessa e coinvolgere, probabilmente, a livello dell'organo olfattorio, «*pattern* spaziotemporali di eccitazione differenti» per differenti odori (Moulton, 1976).

Registrazioni dalle singole cellule mitrali (Doving, 1966) danno risposte eccitatorie, inibitorie e nulle, a seguito di stimolazioni odorose periferiche.

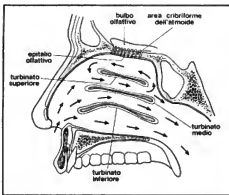
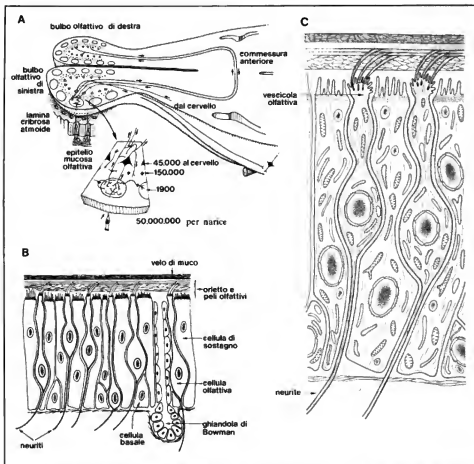



Fig. 5. *A*) Schema generale delle connessioni dei bulbi olfattivi nei vertebrati superiori; *B*) e *C*) epitelio della mucosa olfattiva, rispettivamente al microscopio ottico e al microscopio elettronico. (*A: da Green; B e C: da Barasa*).

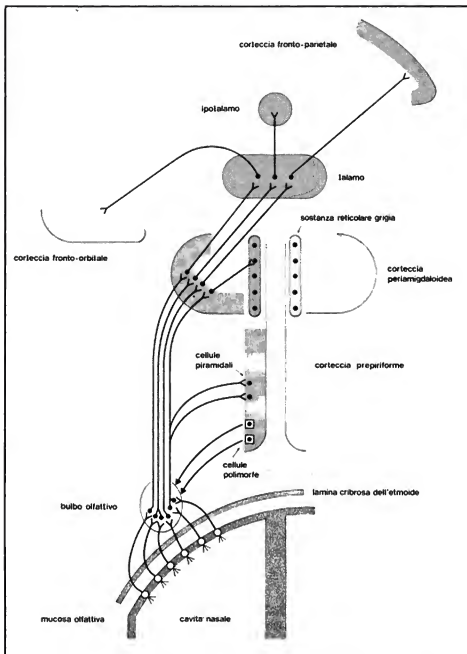
In questi ultimi anni si sono particolarmente sviluppate le ricerche intese a stabilire le basi neurali della discriminazione olfattiva. Un odore particolare può stimolare simultaneamente alcuni neuroni olfattivi, inibirne altri e per altri ancora risultare indifferente. Se si analizzano (impalamento di neuroni olfattivi nella rana: Laffort) le risposte di un singolo neurone a più odori, si ottengono i cosiddetti «spettri di odori» diversi da un neurone all'altro (tuttavia detti spettri si sovrappongono, almeno in parte). In tal modo è stato possibile caratterizzare, sempre ad opera dei ricercatori del Collège de France, sette gruppi di neuroni, ciascuno dei quali particolarmente sensibile a uno degli «odori primari» di Amoore.

L'identificazione dell'odore potrebbe provenire dal fatto che una certa popolazione di neuroni risponde simultaneamente a quell'odore particolare; poiché, inoltre, tali neuroni sembrano localizzati in precise aree della mucosa, è possibile che il riconoscimento degli odori abbia per base una informazione di tipo topologico (Mozell).

Una discriminazione che operi su queste basi è resa ancora più verosimile da alcune considerazioni di natura anatomica (Giorgi, 1977).

I neuriti di 25.000 cellule sensoriali primarie olfattorie provenienti da un'area limitata della mucosa convergono tutti in un glomerulo del bulbo olfattivo formando sinapsi con 24 cellule mitrali. Ogni gruppo di 24 cellule mitrali è esclusivamente connesso ad un solo glomerulo e pertanto a esso afferiscono impulsi da 25.000 elementi primari. Le cellule mitrali, a loro volta, trasmettono le informazioni

Digitized by Google

Fig. 6. Schema del sistema olfattivo umano. Nella parte apicale della cavità del naso è situata la mucosa olfattiva, che contiene i neuroni olfattivi, o neuroni primari; nel bulbo olfattivo, separato dalla cavità nasale dalla sottile lamina cribrosa dell'osso etmoide, vi sono i neuroni secondari, le cellule mitrali; le cellule piramidali della corteccia delle aree prepiriforme e periamigdaloidea rappresentano i neuroni terziari; accanto a questi sono le cellule «polimorfe», che entrano in attività quando le cellule piramidali vengono eccitate e inibiscono la trasmissione nervosa dalle cellule mitrali del bulbo. La corteccia olfattiva è connessa con il talamo, centro regolatore delle varie funzioni vegetative, con la sostanza reticolare grigia, formata da gruppi di cellule disposti lungo l'asse mediano del cervello e che mantiene tutta la corteccia cerebrale cosciente e infine con l'ipotalamo, che presiede alla produzione degli ormoni ipofisari, i quali, a loro volta, regolano la secrezione di ormoni da parte delle ghiandole endocrine: surrenali, paratiroidi, tiroide, organi sessuali, etc. Altre proiezioni nervose vanno dalla corteccia olfattiva a quella fronto-parietale, che riceve stimoli anche dal gusto ed è perciò chiamata corteccia della sensibilità chimica e alla regione corticale fronto-orbitale dove gli stimoli ricevuti da tutti i sensi sono integrati fra di loro, fornendo una percezione globale dell'ambiente esterno. (*Da Giorgi, Le Scienze, 1977, modificata e ridisegnata*).

in direzione della corteccia cerebrale: questa organizzazione in sistemi paralleli, in larga misura indipendenti, è resa possibile dalla presenza dei «granuli», piccole cellule del bulbo olfattivo che vengono attivate quando le cellule mitrali entrano in azione, esercitando un'inibizione nei riguardi dei sistemi glomerulari adiacenti (tramite sinapsi di tipo inibitorio). Secondo Giorgi l'informazione topologica riconducibile ad una peculiare topografia funzionale periferica, verrebbe così trasferita alla corteccia cerebrale senza significative alterazioni.

Si noti, tuttavia, che l'indipendenza dei sistemi glomerulari è lungi dall'essere assoluta: connessioni fra i sistemi avvengono tramite i neuroni stellati e le cellule a ciuffo. Sembra che queste connessioni siano responsabili dell'*adattamento incrociato* (attenuazione o annullamento della percezione olfattiva di una sostanza odorosa a seguito dell'azione protratta sulla mucosa olfattiva di un odore diverso); l'adattamento puro e semplice consiste, invece, nell'attenuazione progressiva della percezione di un odore quando questo ha una azione protratta (mentre nel *mascheramento*, la «qualità» osmica di un composto viene modificata in misura variabile dalla presenza simultanea di un altro stimolo osmico). Nell'annullamento dell'odore, infine, la percezione di un odore particolare può condurre, nell'uomo, all'annullamento completo della sensibilità nei riguardi di un secondo odore, coesistente con il primo.

Un altro settore di indagini riguarda la classificazione, su base chimica, di gruppi dotati di odori definiti. Secondo il già citato Amoore (1962), gli odori potrebbero

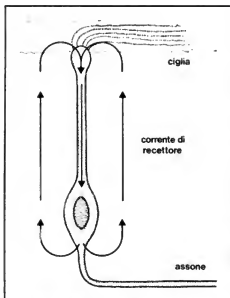



Fig. 7. L'aumento della permeabilità della membrana delle ciglia o della vescicola olfattiva si tradurrebbe in un flusso di corrente secondo le direzioni indicate in figura. Il potenziale di recettore genera un potenziale d'azione che si trasmette tramite i filuzzi olfattivi. (*Da Beidler, modificata e ridisegnata*).

venir classificati nei 7 raggruppamenti seguenti: di canfora, di muschio (fig. 8), florale, di menta, etereo, pungente e putrido. I dati elettrofisiologici, però, non sono del tutto favorevoli a questa codificazione in «odori primari». Secondo le ricerche più recenti (cfr. la rassegna di Moulton, 1976) la discriminazione qualitativa olfattiva sembra dipendere «dall'attività simultanea di un insieme di neuroni olfattivi». Sembra ormai fuor di dubbio che esista, come si è detto, una importante componente spaziale nella codificazione delle qualità osmiche; questa componente spaziale potrebbe dipendere da differenze

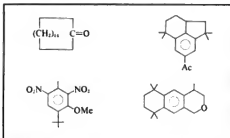



Fig. 8. Strutture molecolari associate all'odore di muschio. (*Da Beets*).

nel «potere di ritenzione», a livello dello strato mucoso, delle differenti molecole odorose; nonché, in secondo luogo, dalla tendenza dei recettori dotati di picchi di relativa specificità per odori particolari di aggregarsi in regioni epiteliali distinte (anche se dette regioni possono sovrapporsi l'una all'altra). Questi due aspetti spaziali possono, probabilmente, cooperare a un terzo meccanismo di codificazione non spaziale, basato su una risposta differenziale dei recettori nei riguardi di odori differenti (Moulton, 1976).

A questo proposito è bene ricordare che la «percezione olfattiva» è un evento centrale, e che è la corteccia cerebrale a ricevere l'informazione periferica e a tradurla e interpretarla in percezione cosciente, qualitativa e quantitativa. Di un certo interesse è il tentativo di Hainer e coll. di tradurre il meccanismo dell'o. in termini di teoria dell'informazione. Secondo Hainer e coll., a livello dei neuriti delle cellule mitrali si possono avere, a seguito di stimolazione dei recettori periferici: 1) segnali positivi (scariche di potenziali d'azione per una durata di 15-50 msec); 2) segnali negativi (assenza di scariche). In tal modo il riconoscimento fra due odori diversi potrebbe essere ricondotto all'informazione (1 bit) necessaria; per riconoscere un odore fra quattro occorrerebbero 2 bit, 3 bit per un odore fra otto e così via. Con 24 bit d'informazione (corrispondente alla «capacità» del relativo canale) si potrebbe, in via teorica, riconoscere un odore su oltre 16 milioni di odori diversi (si noti che i soggetti più sperimentati distinguono, al massimo, un migliaio di odori differenti: il numero di 24 bit è stato scelto da Hainer e coll. perché corrisponde al numero delle cellule mitrali nei sistemi paralleli). Gli AA. americani sostengono l'esistenza di 24 tipi diversi di sensibilità specifica, e precisamente un tipo per ciascuna delle cellule mitrali dei sistemi glomerulari; fra 24 risposte possibili, almeno la risposta di un gruppo di neuroni specifici risulterebbe diversa per ogni tipo di odore.

Nel «codice olfattorio» di Hainer e coll. hanno un posto di rilievo i granuli «che sospenderebbero la trasmissione dei segnali delle cellule mitrali per un tempo sufficiente a raccogliere i segnali da tutte le cellule: non appena il blocco della trasmissione è rimosso, un messaggio completo di 24 bit consecutivi potrebbe passare alle cellule della corteccia» (Giorgi, 1977) (fig. 9).

Fisiologia dei recettori olfattivi

Il problema di base della fisiologia dei recettori olfattivi riguarda il meccanismo di trasduzione. A questo riguardo possiamo citare le ipotesi dell'adsorbimento (Moncrieff, 1954), della «dislocazione» con aumento di conduttanza della membrana per il Na^+ (Davies e Taylor, 1957; Davies, 1962 e 1969; ma, secondo Takagi e coll., 1968, l'effetto di molecole osmicamente attive è di incrementare la permeabilità al Cl^- e al K^+); la *stereochemical theory* di Amoore (1962; 1965), versione perfezionata della *Profile Functional Group Theory* di Beets (1957); l'ipotesi di una modificazione configurazionale di proteine specifiche di membrana in seguito all'interazione fra molecola osmicamente attiva e proteina specifica (Ash, 1968).

Davies (1969) e Davies e Taylor (1957) hanno potuto calcolare la superficie di ogni sito recettore (64 Å²) e il numero totale di siti recettori contenuto in ciascuna cellula olfattoria ($4,4 \times 10^4$).

La qualità dell'odore, sempre secondo queste ricerche, sarebbe collegata all'area di sezione della molecola osmicamente attiva. Le citate ricerche di Ash sembrano dimostrare che l'interazione fra proteine di membrana e molecole osmicamente at-

Digitized by Google

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
dicloroetano	•			•			•			•••		•	••		••••	•		•	•••	••••	•	•••
cineolo		•	••					•					•••	•	••••••	••••	••••••	••••••	••	•	•	••
15-OH-lattone		•	••	•	••••	•		•••	••	••	••••••	•	•	••	••	•	•	••••••				•••
carbinolo			•		•		••	•••	•		•	•	••	••	•	•	•		•••	•	••••	••
acido formico		•			•		••••••		•	•	••	•	••••	••	•••			•••••	•	••••	•••	•••
mercaptano	•					•	•••	••	•	•••••	•		•	•			••	••••		••••	•	••
mentone				••••	•	••		•	•••••		••	•			••	•••	•	•	•••	••••	••	••
aria pura						•				••		••		••		•	•		•		••	

• stimolazione • inibizione ☐ nessuna risposta ☐ esempi di sovrapposizione di «spettro di odori»

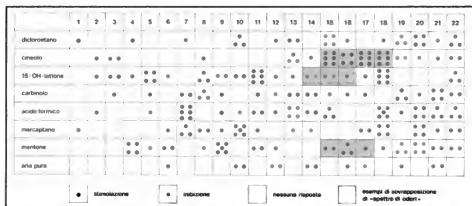



Fig. 9. Schema delle risposte di 22 neuroni olfattivi di rana all'insufflazione di aria carica di composti odorosi (prima colonna verticale a sinistra). I composti sono stati scelti in base alle classi di odori ' primari ' (dicloroetano, « odore di etere »; cineolo, « di canfora»; 15-OH-lattone, «di muschio»; carbinolo, «floreale»; acido formico, «pungente»; mercaptano, «putrido»; mentone, «di menta»). L'insufflazione di aria pura serve a misurare le scariche di riposo. Le altre colonne verticali rappresentano lo «spettro di odori» dei singoli neuroni olfattivi. Le sferette rosse indicano le risposte positive, quelle in azzurro le risposte negative (inibizione). Le caselle bianche indicano che non vi è alcuna risposta. Il numero di dischetti rossi o azzurri è grosso modo proporzionale all'entità dell'eccitazione o della inibizione. Come si può notare dallo schema, esistono neuroni 'quasi' specifici per diversi odori (per es. neuroni n. 15, 17 e 18 per il cineolo; n. 11 e 18 per il 15-OH-lattone; n. 7 per l'acido formico, etc.). Si può notare inoltre come molti neuroni rispondono in modo simile ad alcuni odori (indicati *in giallo*: gli « spettri di odori » si sovrappongono). (*Da Giorgi, Le Scienze, 1977, modificata e ridisegnata*).

tive è in grado di provocare modificazioni configurazionali delle prime, modificazioni segnalate da variazioni di assorbanza nell'U.V. lontano, e precisamente a 267 nm.

L'effetto allosterico così provocato dal complesso molecola-recettore potrebbe attivare l'enzima responsabile della scissione dell'ATP, con conseguente liberazione di energia. Si noti ancora che, secondo Ueda e coll., l'adsorbimento delle molecole odorose da parte della membrana provocherebbe una depolarizzazione senza flussi ionici, semplicemente per una negativizzazione dell'esterno della membrana stessa.

Il tentativo di ricondurre il meccanismo d'azione degli stimoli a un linguaggio sempre più rigorosamente fisico o fisicochimico è evidente in una teoria relativamente recente, quella di Wright (1966).

La *vibrational hypothesis of odour* di Wright si basa sul fatto ben noto che una molecola può essere considerata costituita da un insieme di punti-massa e di forze elastiche, capace di vibrare in modo più o meno complesso quando assorbe energia. Le oscillazioni complesse possono esser tradotte in un numero finito di movimenti vibrazionali, che costituiscono i «modi normali di vibrazione» della molecola. La frequenza di tali modi può esser dedotta, nei casi semplici, dallo spettro I. R.

Com'è noto, l'energia totale vibrazionale di una molecola poliatomica è la somma delle energie componenti, e cioè:

$$E_{vib} = \sum_{i=1}^{3N-6} h\nu_i \left(v_i + \frac{1}{2}\right)$$

dove N è il numero di atomi che compongono la molecola, 3N sono le coordinate necessarie per caratterizzare le coordinate di tutti gli atomi.

Dei 3N gradi di libertà della molecola, 3 sono traslazionali e 3 rotazionali. Pertanto i gradi di libertà vibrazionali (o il numero di vibrazioni normali) sono dati da 3N — 6. Nell'assorbimento di radiazione, l'unica modificazione possibile del numero quantico v_i della coordinata normale i-esima è uguale a 0 o $\pm$ 1.

Come s'è detto, la vibrazione complessa di una molecola può esser risolta, semplificando, in componenti lungo tre assi, ad angoli retti l'uno rispetto all'altro. Wright suggerisce che due assi vanno considerati paralleli e uno perpendicolare alla superficie dell'organo recettore, e che soltanto le oscillazioni lungo quest'ultimo asse possiedono una specifica attività «osmica». Il gruppo funzionale postulato da Beets avrebbe lo scopo di orientare la molecola «odorosa» rispetto alla superficie dell'elemento recettore, selezionando quindi le oscillazioni «osmicamente attive».

L'accoppiamento fra molecola «odorosa» e membrana del recettore sarebbe reso possibile da una interazione di van der Waals fra la molecola dotata di odore e la superficie della cellula recettrice.

Le frequenze spettroscopiche I. R. e i modi normali di vibrazione dedotti da queste, sovente non appaiono affatto correlati con l'odore tipico delle sostanze. Per superare questa grave difficoltà, Wright distingue modi normali di vibrazione «osmicamente attivi o inattivi» (per es., in C_6H_5CN la frequenza 462 cm^{-1} «deformazione dell'anello nel piano» è inattiva, mentre la frequenza 401 cm^{-1} «deformazione dell'anello fuori del piano» è attiva, etc.) e sottolinea il fatto che parecchi di questi «modi» possono esser popolati simultaneamente, in modo che la frequenza globale di vibrazione, quando, per es., vengono eccitati due modi normali di vibrazione, è costituita dalla differenza fra le frequenze dei due modi normali stessi. Per quanto interessante, l'ipotesi vibrazionale urta contro la difficoltà di presupporre come efficaci per l'eccitamento della cellula sensoriale energie assai basse, dell'ordine dei decimi di eV. L'energia minima sufficiente sarebbe, cioè, dello stesso ordine di grandezza del prodotto kT: infatti la probabilità che una configura-

Digitized by Google

zione molecolare possegga un'energia di questo ordine di grandezza per un valore determinato del prodotto kT è funzione com'è noto, del fattore di Boltzmann:

$$e^{-E/kT}$$

dove e rappresenta la base dei logaritmi naturali, E è l'energia espressa in eV, k la costante di entropia di Boltzmann e T la temperatura assoluta in °K. Quest'obiezione, secondo Wright, «disappears if the energy is not the prime mover in olfactory stimulation».

Un'altra ipotesi, proposta da Mozell (1970) invoca, per spiegare la discriminazione olfattiva, un «modello cromatografico». La discriminazione olfattiva, in altre parole, dipenderebbe dalla facilità con cui le molecole di ciascuna sostanza osmicamente attiva migrerebbero lungo la mucosa (migrazione molecolare differenziale).

Valore puramente storico hanno: l'ipotesi elettrochimica (Pauling), l'ipotesi di Dyson (1938) sull'effetto Raman, l'ipotesi di Beck e Miles (1947) sull'assorbimento differenziale operato dalle molecole osmicamente attive nei riguardi delle radiazioni I. R. emesse dalla membrana recettrice, con conseguente suo raffreddamento, l'ipotesi della solubilità differenziale in matrici lipidiche (Beck, 1950), etc. L'insufficienza e la palese inadeguatezza di molte di queste ipotesi riposa sul fatto fondamentale che l'o., pur essendo un senso essenzialmente «chimico», non ha consentito sinora una chiara e convincente correlazione fra parametri chimici o chimicofisici di una molecola e rispettivo «odore».

Di recente (ricerche di Moncrieff, soprattutto) si è tentato di correlare le variazioni della formula chimica di una serie di idrocarburi saturi, di formula generale:

$$C_nH_{2n+2}$$

(metano CH_4, etano C_2H_6, propano C_3H_8, butano C_4H_{10}) con il relativo odore.

Bibliografia

Beets M. G. J., *A Molecular Approach to Olfaction*, in Ariens E. J. ed., *Molecular Pharmacology*, 1964, Academic Press, New York.
Beidler L. M. ed., *Olfaction*, in *Handbook of Sensory Physiology*, IV, part 1, 1971, Springer, Berlin.
Beidler L. M., *The Chemical Senses: Gustation and Olfaction*, in Mountcastle V. B. ed., *Medical Physiology*, 1, 1974, Mosby, St. Louis.
Fulton J. F., *Physiology of the Nervous System*, 1949, Oxford Univ. Press, New York.
Giorgi E. P., *Le Scienze*, 1977, n. 101.
Green J., *Endeavour*, 1963, **22**, 80.
Moulton D. G., *Physiol. Rev.*, 1976, **56**, 578.

LUDOVICO GIULIO

SEMEIOTICA

Introduzione

La valutazione delle capacità olfattive dell'uomo e dell'animale si effettua con metodiche definite *olfattometriche*. In realtà, nessuno dei numerosi test olfattometrici proposti nel tempo dagli AA., è risultato capace di determinare inequivocabilmente la dose minima di sostanza odorosa capace di evocare la risposta elettrica delle cellule neurosensoriali dell'epitelio olfattorio.

Le innumerevoli difficoltà che la sperimentazione ha incontrato in questo campo, dovute alla scarsa accessibilità della regione olfattoria e delle relative strutture nervose, alla varietà delle sostanze usate disperse in un mezzo gassoso, alla complessità delle connessioni nervose implicate nella percezione olfattiva, si riflettono in incertezze che ancora oggi rendono la fisiologia, la biochimica e l'elettrofisiologia dell'o. capitoli da dover completare.

Per tali motivi anche la semeiologia olfattologica, a differenza di quella audiologica e di quella oftalmologica, non possiede mezzi di obiettivizzazione di sicura affidabilità o, quanto meno, di facile riproducibilità.

Gli ostacoli che si interpongono al raggiungimento di tali caratteristiche, comuni a tutti i procedimenti di diagnostica strumentale, sono riassumibili in due punti fondamentali: la difficoltà di trovare uno stimolo adatto e quantificabile; la difficoltà di obiettivazione e di quantificazione delle risposte.

Il secondo argomento verrà analizzato nel corso della descrizione delle metodiche olfattometriche di più comune impiego clinico e strumentale, mentre, riguardo al primo problema è utile ricordare come già Tichener, nel 1915, affermasse che l'odorato ha probabilmente più sensazioni di tutti gli altri organi di senso. Infatti il numero di odori differenti che l'uomo sarebbe in grado di avvertire, oscillerebbe intorno ai 250.000 e a ognuno di questi odori corrisponderebbe una sostanza con caratteristiche peculiari di composizione sterica del gruppo osmoforo e perfino di concentrazione. In tal senso mette conto ricordare come un odore risulti essere il risultato di una stimolazione non solo puramente olfattiva (O), ma anche olfattotrigeminale (O + T), olfattogustativa (O + G) e olfattotrigeminogustativa (O + T + G); inoltre, per alcune sostanze, esso è dipendente dalla concentrazione della sostanza.

Al solo scopo di classificazione ci sembra utile elencare le principali sostanze odorose di più frequente impiego diagnostico, e descriverne le modalità di stimolazione.

Sostanze ad azione olfattiva pura (O): alcol feniletilico; muschio chetone; caffè; acqua di rose; acqua di lavanda; anice; badiana; nitrobenzene; benzaldeide.

Sostanze ad azione olfattotrigeminale (O + T): mentolo; etere (odore debole); timolo; ammoniaca a concentrazione inferiore al 66%; citrale; guaiacolo.

Sostanze ad azione olfattogustativa (O + G): vaniglia; cloroformio.

Sostanze ad azione olfattotrigeminogustativa (O + T + G): piridina; essenza di finocchio; essenza di cannella.

Come si evince dall'elencazione, trattasi di sostanze volatili e, per tale fatto, deteriorabili nel tempo, la cui valutazione quantitativa relativa alle dosi di stimolazione, è resa difficoltosa — pur conoscendone la concentrazione originale — da numerose variabili, quali la solubilità, il potere di diffusione e il possibile assorbimento da parte delle pareti delle tubature dell'apparecchio usato.

Per tali motivi nessuna delle unità di misura proposta è sopravvissuta alle critiche e, a tutt'oggi, non esiste un parametro codificato capace di dosare esattamente la quantità di sostanza odorosa che provoca lo stimolo dalla regione olfattoria delle fosse nasali.

Oggi l'olfattologia dispone, oltre che di mezzi di indagine che prevedono una valutazione di tipo soggettivo e che richiedono la partecipazione e l'attenzione dell'esaminato, anche di metodiche di valutazione obiettive che fanno riferimento a meccanismi riflessi involontari di ordine nervoso, respiratorio, cardiovascolare, oculopalpebrale evocati dalla percezione olfattiva.

Tenuto conto delle diverse modalità di stimolazione delle varie sostanze odorose e delle caratteristiche che ciascuna sostanza possiede, l'olfattometria clinica presuppone la ricerca, per ciascuna di esse, di una soglia olfattometrica di «detezione», sufficiente a risvegliare una sensazione odorosa, e di una soglia di «identificazione» alla quale corrisponde il riconoscimento da parte dell'esaminato dell'odore somministrato. A tale scopo si preparano, per ogni sostanza, soluzioni scalari che si somministrano a partire dalla soluzione a minor concentrazione,

Digitized by Google

fino a quando il soggetto in esame non avverte una percezione non identificabile, ma evidente (soglia di detezione). L'esame prosegue fino alla soglia di identificazione, valore per il quale il soggetto, come già ricordato, riconosce la natura della sostanza stimolante.

Oltre che per l'olfattometria qualitativa, la cui importanza è evidente in campo clinico e medicolegale, lo studio della soglia di identificazione è indispensabile per l'analisi del fenomeno della stanchezza olfattiva e dell'adattamento olfattorio. Infatti, al persistere della stimolazione per tempi e concentrazioni sufficienti, uno stimolo avvertito inizialmente come forte, va via via indebolendosi fino a rendersi quasi impercettibile.

Tale eclissi della sensazione olfattiva, che gli anglosassoni definiscono *habituation*, attribuita inizialmente a una presunta inabilità dei recettori a rispondere a prolungate stimolazioni ripetitive e continue, appare legata, alla luce delle più recenti acquisizioni, a un fenomeno di origine centrale di tipo competitivo tra l'attività intrinseca del bulbo e i segnali in arrivo che, man mano, vengono da questa soppressi.

La durata della stanchezza è condizionata dalla concentrazione, dalla velocità di somministrazione e dalla durata dello stimolo ed è definita dal tempo che intercorre tra l'insorgenza del fenomeno, ottenuto con la somministrazione, in 2 min, di 2 l di tale sostanza odorosa, e la ricomparsa della sensazione olfattiva al valore soglia precedentemente ottenuto.

È ritenuta normale una fatica contenuta entro il limite di 2 o 3 min, mentre tempi superiori indicano un adattamento patologico indotto da varie cause, di cui si farà parola in altro capitolo di questa stessa voce.

La somministrazione delle sostanze osmoforetiche prescelte, le cui combinazioni di più largo impiego sono riportate nelle tabb. I e II, può essere effettuata per via ematica o per via aerea.

TAB. I. SOSTANZE RACCOMANDATE DA GUILLOT (1948)

Alcol feniletilico	odore di rosa
Linalolo puro	odore di fiore
Cinetolo puro	odore di gomenolo
Metilionone al 10%	odore di violetta
Isoeugenolo al 2%	odore di garofano
Cumarina al 10%	odore di fieno tagliato
Eliotropo al 10%	odore di girasole
Vaniglia al 10%	odore di vaniglia
Timolo al 2%	odore di timo
Anetolo al 10%	odore di anice

TAB. II. SOSTANZE RACCOMANDATE DA ROUGET (1961) CON LIMITE DI INDIVIDUAZIONE

Anice	0,5 a 1 cm³
Muschio cheto	15 a 30 cm³
Caffè	7 cm³
Citrale	effetto O: 1-5 cm³
Citrale	effetto T: 5-10 cm³
Guaiacolo	effetto O: 8 cm³
Guaiacolo	effetto T: 15-30 cm³
Ammoniaca 66%	effetto O + T: 0,25 cm³
Vaniglia	effetto O: 20 cm³
Vaniglia	effetto G: 30-45 cm³
Essenza di finocchio-cannella	effetto O: 1 cm³
Essenza di finocchio-cannella	effetto T: 2 cm³
Essenza di finocchio-cannella	effetto G: 4 cm³
Piridina	effetto O: 0,5 cm³
Piridina	effetto T: 0,5-1 cm³
Piridina	effetto G: 2 cm³

La somministrazione per via ematica, introdotta da Bednar e Langfelder (1930), pur fornendo informazioni precise circa la dose-stimolo, non può essere praticata se non per poche sostanze (essenze di lavanda e menta, etere, etc.) e trova impiego solo in campo sperimentale. Per via ematica si ottengono stimolazioni dirette delle strutture centrali del sistema olfattivo, come dimostrano gli studi di Marco (1978), che ha ottenuto risposte positive in ragione del 70% in anosmici per ozena o in laringectomizzati. Nell'animale con resezione del tratto olfattivo ha ottenuto, con la stessa metodica, un riflesso gastrico assimilabile al riflesso olfattonasale.

La stimolazione per via aerea, più fisiologica, può essere attiva o passiva. Nel primo caso è lo stesso esaminato che, inspirando, porta le particelle odorose a contatto con i propri recettori olfattivi; nel secondo caso il soggetto è in apnea o in respirazione buccale e l'esaminatore invia le sostanze test nel naso.

Le risposte ottenute con questa seconda modalità vanno vagliate attentamente, nel corso di un esame olfattometrico, dal momento che l'introduzione, soprattutto se brusca, dell'aria odorosa può dare delle informazioni non olfattive o, in ogni caso, produrre delle sensazioni tattili trigeminali, sufficienti a scatenare riflessi respiratori, cardiocircolatori o elettroencefalografici utilizzati nelle tecniche obiettive.

Olfattometria soggettiva

L'interesse a essa rivolto da clinici e fisiologi è testimoniato dall'elevato numero di apparecchiature messe a punto a partire già dal 1895 (Zwaardemaker) e modificate di volta in volta al fine di rendere più agevole e precisa la somministrazione delle sostanze stimolanti.

. Tralasciando la descrizione dell'olfattometro di Zwaardemaker, che attualmente riveste importanza esclusivamente storica, ricorderemo brevemente l'olfattometro di Elsberg e Levy, quello di Fortunato e Niccolini, di Guerrier e Azémar e infine quello più moderno di Guerrier e Uziel.

Il classico olfattometro di Elsberg e Levy (1935) trova ancor oggi, per la sua semplicità e per la sua maneggevolezza, vaste applicazioni nella pratica clinica. È costituito da un flacone capace di 530 cm³ nel quale vengono introdotti 500 cm³ di aria e 30 cm³ di sostanza odorosa. Due tubicini pescano nel flacone, chiuso ermeticamente: uno è collegato a una siringa da 20 cm³, l'altro, mediante un raccordo di gomma che permette la chiusura del tubo, termina con una forcella nasale adattabile a prove mono- o birniche. Il test si esegue introducendo, con la siringa graduata, 1 cm³ di aria nel flacone, e, dopo aver invitato il paziente all'apnea, si apre il tubo di uscita permettendo a un'uguale quantità odorosa di raggiungere la fossa nasale in esame. La stessa manovra è ripetuta, aumentando di volta in volta di 1 cm³ il gradiente di aria introdotto nel flacone, fino al raggiungimento della soglia di detezione e, successivamente, della soglia di individuazione. Il fenomeno dell'*habituation* può essere valutato sostituendo la siringa con una bottiglia di aria compressa munita di un manometro e di un piccolo compressore capace di emettere 1 o 2 l di aria in 1 o più min. In accordo con Fortunato, oltre che in modo passivo, la prova può, a nostro avviso, essere eseguita anche in modo attivo, nel corso di una fisiologica attività respiratoria nasale. L'apparecchio permette di sottoporre a test un'unica sostanza alla volta; per tale motivo occorre un numero di olfattometri pari a quello delle sostanze necessarie a un esame completo.

L'olfattometro di Fortunato e Niccolini (1949) è costituito da 6 unità olfattometriche di Elsberg, lievemente modificate e contenenti, ciascuna, un odore diverso: essenza di anice, alcol feniletilico, citrale, guaiacolo o essenza di finocchio, ammoniaca a concentrazione inferiore al 66% e piridina. Facendo ruotare, su di un perno fisso centrale, la parte mobile dell'apparecchio, in

Digitized by Google

cui trovano alloggio i 6 contenitori, è possibile sottoporre a test, consecutivamente, le 6 sostanze.

L'olfattometro di Guerrier e Azémar (1963) è dotato di un motore elettrico mediante il quale è possibile l'emissione, a velocità controllata, di un getto d'aria, riscaldata e umidificata, odorosa o meno, che si dirige verso l'esaminato, posto a 60 cm di distanza dall'apparecchio.

L'olfattometro automatico di Guerrier e Uziel (1972) prevede l'impiego di 5 sostanze standard (cinetolo, anetolo, vanillina, timolo ed exaltolide) contenute, in quantità di 1 ml, in un tubo da 20 ml raccordato a un imbuto nasale e a una siringa, il cui pistone è mosso da un motore elettrico a una velocità costante di 1 cm/sec.

Il basso costo e la facilità di esecuzione dell'olfattometria soggettiva fa sì che essa rappresenti la metodica di più largo impiego nella diagnostica olfattometrica. Tuttavia la sua completa affidabilità è pregiudicata dalle non sempre precise risposte dell'esaminato e dallo scarso rigore che le apparecchiature offrono nella quantizzazione dello stimolo odoroso.

Olfattometria obiettiva

Come già accennato, essa ricerca l'evidenziazione, preferibilmente grafica, di diversi tipi di reazioni riflesse, prodotte dallo stimolo odoroso. Per ciascuna delle reazioni prodotte è richiesto un diverso metodo di indagine.

Metodo basato sul rilievo del riflesso olfattopupillare

Lo stimolo olfattivo è capace di produrre una ben evidente miosi della durata di 0,5 sec seguita talvolta da midriasi della durata di 1 sec (Luschinger e Brunetti, 1948). La fugacità della risposta ha consigliato una visualizzazione fotografica del riflesso (Semeria, 1956).

Metodo basato sulla valutazione del riflesso olfattocircolatorio

In risposta alla somministrazione di odori forti e, soprattutto, a prevalente azione trigeminale, si ottiene un aumento della pressione arteriosa e della frequenza del polso periferico. Risulta, tuttavia, da numerosi AA. che tale prova, se praticata isolatamente, è dotata di scarsa specificità: l'irrilevanza statistica di risposte nette (53% secondo Nyssen, 1933), l'estrema variabilità dei parametri prescelti, legata a stimoli non olfattivi, l'insorgenza del riflesso più per stimolazione trigeminale che non olfattiva in senso stretto, l'influenza del ritmo respiratorio sulla frequenza cardiaca, sono tutti elementi che portano a posizioni critiche nei confronti di tale metodo di valutazione, che troppo si allontana dal rigore scientifico richiesto a una metodica obiettiva.

Metodi basati sulla registrazione di reazioni elettrocutanee

Tali reazioni sono prodotte dal riflesso psicogalvanico e dal riflesso psicovoltaico.

a) *Riflesso psicogalvanico*: la somministrazione di una sostanza odorosa è capace di ridurre la resistenza cutanea da 3400 ohm a 3000 ohm, al passaggio di una corrente galvanica. Secondo Van Hytel (1925) sono ottenibili risposte costanti tranne che con la canfora, mentre Semeria (1956), con stimolazioni per via ematica e aerea, ha ottenuto risposte variabili in relazione alla sostanza usata e al soggetto esaminato. Quest'ultimo A. ha valutato che la risposta elettrica compare a una latenza media di 5 sec dallo stimolo odoroso, con il ritorno alle condizioni di base in 20-35 sec. Fortunato (1956), con tale metodica è giunto a determinare le soglie di percezione, che sarebbero, a suo parere, prossime a quelle ottenibili con i metodi soggettivi.

Da altre fonti si evince che i dati ricavabili con il rilevamento del riflesso psicogalvanico non sarebbero così costanti, e che le risposte sarebbero evidenti solo per uno o due atti respiratori e non sempre proporzionali all'intensità dello stimolo.

b) *Riflesso psicovoltaico*: descritto da Manfredi (1952), è determinato dalle variazioni della forza elettromotrice di un elemento voltaico, posto a contatto con la pelle di una regione ricca di ghiandole sudoripare, in seguito a uno stimolo sensoriale, nel nostro caso olfattivo.

Le risposte così prodotte sarebbero dotate di maggiore attendibilità rispetto al metodo precedente.

Metodi basati sull'obiettivazione del riflesso olfattorespiratorio

Modificazioni dell'attività respiratoria legate alla somministrazione di sostanze odorose furono descritte nella rana già nel secolo scorso (Aronsohn, 1886). Tale fenomeno è valutabile e facilmente rappresentabile graficamente con tecnica rinoreomanometrica anteriore. Le risposte ottenibili sono distinte da Monserrat-Villadieur (1979) in una reazione d'arresto, in una disorganizzazione del tracciato, in modificazioni dell'ampiezza respiratoria (aumento o diminuzione della pressione in- o espiratoria) e, infine, in modificazioni del ritmo (aumento o diminuzione della frequenza respiratoria). Per quanto non risultino correlazioni evidenti tra tipo di alterazione del tracciato e qualità di sostanza somministrata (tranne che per l'ammoniaca e per l'ac. acetico, entrambi eccitanti trigeminali, che hanno sempre e soltanto due tipi di risposte), in tutti i soggetti esaminati Monserrat ha evidenziato costantemente ora l'una ora l'altra alterazione rinoreomanometrica, riuscendo, inoltre, a rilevare il fenomeno di adattamento per tutte le sostanze a eccezione di quelle ad azione trigeminale, per le quali la risposta si manteneva costante.

La nostra esperienza personale in merito a questa metodica di obiettivazione della capacità olfattiva, conferma quella di Monserrat. Noi abbiamo utilizzato, a tale scopo, un rinoreomanometro anteriore a due canali (che permette la contemporanea registrazione grafica del flusso e della pressione nasale), opportunamente modificato mediante l'applicazione all'apparecchio di un imbuto nasale, da noi ideato e descritto, il cui lume è comunicante, per mezzo di una valvola, con i contenitori di un olfattometro di Fortunato e Niccolini nel quale la siringa graduata è sostituita da una pompa elettrica capace di erogare quantità d'aria proporzionali al tempo di funzionamento (5 cm^3/sec), e quindi esattamente misurabili. La sovrapponibilità dei dati e la versatilità di questa metodica ci autorizzano a ritenerla come la più affidabile nella valutazione clinica dell'o. (fig. 10).

Olfattoelettroencefalografia

È basata sull'obiettivazione della reazione di arresto di Berger. Essa si evidenzia dopo stimolazione sensoriale, anche olfattiva, con una diminuzione di ampiezza delle onde alfa del tracciato elettroencefalografico.

Questa risposta è immediata, evocabile in ogni soggetto, ma diviene meno evidente dopo 5 o 6 inspirazioni di aria odorosa.

L'olfattoelettroencefalografia, accanto al vantaggio della massima capacità di obiettivazione, offre però l'inconveniente di non poter essere praticata nel caso di preesistenti alterazioni elettroencefalografiche e di dare risposte non specifiche per sostanze ad azione olfattotrigeminale.

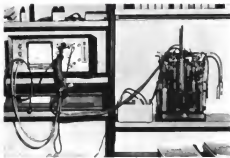



Fig. 10. Olfattometro di Fortunato e Niccolini collegato ad un rinoreomanometro a due canali per l'obiettivazione del riflesso olfattorespiratorio.

Metodo poligrafico

Van den Eeckhaut (1978) ha messo a punto questo metodo utilizzando un poligrafo a 8 canali che permette la registrazione simultanea, oltre che dei tempi della prova e della risposta soggettiva (che sempre va preventivamente valutata in ogni tipo di olfattometria obiettiva), anche dell'indice oscillometrico, della frequenza cardiaca, del riflesso psicogalvanico, dell'attività respiratoria e dell'ampiezza toracica. Utilizzando 5 diverse sostanze odorose, Van den Eeckhaut ha ottenuto risposte precise e del massimo valore clinico. Tuttavia, il costo dell'apparecchiatura necessaria ne impedisce un'ampia diffusione e un'estesa utilizzazione nella pratica quotidiana.

Olfattometria a potenziali evocati

Mediante sofisticate apparecchiature, che non è possibile descrivere in questa sede, è possibile isolare, amplificare e registrare le risposte elettriche corticali conseguenti a una stimolazione sensoriale. Quelle rilevate mediante stimoli olfattivi, con elettrodi attivi posti al vertice, si manifestano come una ampia onda negativa (10-15 μV) che compare dopo 350 msec di latenza, per treni di 25-30 stimoli e per una durata di stimolazione pari a 200 msec (De Vincentiis, 1978; Cianfrone, 1977). La ripetibilità e l'uniformità delle risposte lasciano ampie speranze per il futuro di questa tecnica che, per l'esiguità della letteratura al riguardo e per l'elevato costo delle apparecchiature necessarie, deve essere considerata ancora di interesse puramente sperimentale. Peraltro essa non fornisce ancora dati univoci in merito ai rapporti tra risposte olfattive pure e risposte olfattotrigeminali e, pertanto, necessita di ulteriori studi ed elaborazioni.

Quanto descritto permette di sostenere come anche la semeiologia olfattoria, al pari della fisiologia, della biochimica, della patologia e della terapia, sia ancora oggi un campo di ricerca capace di acquisire ulteriori spiegazioni e di proporre nuovi orizzonti.

I progressi che la moderna tecnologia permette non consentono che una modesta conoscenza di un argomento così meraviglioso ma così pleomorfo quale risulta essere l'o.

CENNI DI PATOLOGIA

Disosmia è il termine generico che definisce ogni evento patologico dell'apparato olfattorio.

Si distinguono disosmie qualitative e quantitative. Le prime comprendono le parosmie e le cacosmie: le *parosmie* consistono nella percezione di un odore diverso da quello somministrato, le *cacosmie* definiscono la percezione di un odore fetido da parte dell'esaminato o di chi gli è accanto.

Le parosmie possono essere illusioni olfattorie, provocate dalla somministrazione locale o generale di alcuni farmaci, da tossicosi endogene, da processi infettivi delle prime vie aeree o da malattie neurologiche (traumi, epilessia); oppure può trattarsi di allucinazioni olfattorie che, a differenza delle prime, intervengono in assenza dello stimolo sensoriale e sono, spesso, di interesse psichiatrico.

Anche le cacosmie soggettive, che si verificano allorquando il cattivo odore avvertito dal paziente in realtà non esiste, trovano il loro movente etiologico in una patologia nevritica (infettiva o tossica) o neurologica (traumi o neoplasie). Le cacosmie oggettive, nelle quali il cattivo odore è avvertito anche da chi è vicino al paziente, possono essere indotte da eventi patologici nasali o sinusali (ozena, processi settici acuti e cronici, corpi estranei, rinoliti), orofaringei o buccali, auricolari, da processi infettivi e neoplastici del tubo digerente o dell'apparato respiratorio.

Le disosmie quantitative sono distinte in *iperosmie* e *ipoanosmie*, totali o parziali a seconda che interessino tutte o alcune sostanze odorifere.

Le iperosmie possono essere legate a condizioni anatomiche, ad es. alterazioni della piramide nasale tali da permettere che la regione olfattoria di un lato possa essere stimolata in misura maggiore della controlaterale; a condizioni fisiologiche, per lo più razziali, o parafisiologiche, ad es. iperosmia gravidica o nel corso dell'allattamento. Inoltre possono essere indotte anche da variazioni delle condizioni fisiche ambientali (pressione atmosferica), dalla somministrazione di alcune sostanze farmacologiche o da eventi patologici locali (corizza), generali (artritismo, turbe neuroendocrine), dal S.N.C. (tumori delle vie o dei centri olfattivi, tabe, paralisi progressiva), o da turbe psichiatriche di tipo nevrastenico o isterico.

Le iposmie e le anosmie che costituiscono, anche se non necessariamente, due momenti successivi di uno stesso evento patologico, possono essere indotte, nelle forme congenite, da alterazioni di sviluppo delle vie olfattive o da processi infettivi o traumatici occorsi durante la vita intrauterina.

Più frequentemente di tipo acquisito, le ipoanosmie vengono definite, in questo caso, respiratorie quando è possibile individuare e riconoscere come causa della malattia un'alterazione anatomica o meccanica della piramide o delle fosse nasali capace di impedire la permeabilità all'aria delle fosse stesse o di modificare grossolanamente la direzione dell'aria inspirata.

Le ipoanosmie di tipo essenziale, legate a un'alterazione della mucosa olfattiva, o quelle di tipo nervoso, da alterazione delle vie e dei centri olfattori, trovano più spesso il loro momento causale in manifestazioni patologiche di tipo infettivo, più spesso locali, ma anche generali. Nel primo caso sono chiamate in causa riniti acute e croniche, per lo stato di congestione, e le alterazioni regressive della mucosa nasale; il rinoscleroma, per le manifestazioni granulomatoso-produttive o atrofico-cicatriziali che caratterizzano il quadro anatomopatologico; processi influenzali, o comunque febbrili, che inducono secchezza delle mucose e alterano la fisiologia del processo olfattivo.

La tbc, la lue, la difterite possono essere causa di ipoanosmia.

Digitized by Google

Ipoanosmie insorgono anche a seguito di malattie del ricambio, disendocrinie, stati anemici ed emopatici, e così pure stati cachettizzanti, ipovitaminosi (Vit. A), stati di malnutrizione, per l'atrofia o la degenerazione che inducono a livello della mucosa nasale e olfattoria.

Anche in questo caso, turbe del S.N.C., non solo degenerative, ma anche infettive (meningiti, encefaliti, ascessi cerebrali), rivestono spesso un ruolo patogeneticamente determinante. Infatti, nel corso di meningiti e di encefaliti, le strutture nervose olfattorie, per la loro esilità, sono facilmente coinvolte dal processo flogistico; nell'infezione poliomielitica esse costituiscono addirittura la principale via di propagazione del virus: le alterazioni del parenchima e le conseguenti reazioni gliali vengono quindi inevitabilmente a deprimere la funzionalità delle vie nervose in questione.

È utile infine ricordare le ipoanosmie funzionali nelle quali non è ravvisabile alcuna etiologia organica e che rientrano tra i sintomi che possono essere riferiti da un soggetto isterico.

Da questa breve sintesi, emerge, dunque, la notevole varietà di quadri clinici che caratterizzano la patologia dell'o. e, soprattutto, il gran numero di fattori capaci di influire sulle capacità percettive dell'organo olfattorio. È evidente come, talvolta, uno stesso momento patogenetico possa condizionare l'insorgenza contemporanea o successiva di due diversi tipi di disosmie: non è infrequente, infatti, che una iposmia conseguente a uno stato infettivo o tossico si associ a una parosmia. Nell'ozena, a una iniziale cacosmia, fa seguito, generalmente uno stato iposmico e, via via, l'anosmia completa per la degenerazione atrofica della mucosa nasale, che si estende alla mucosa respiratoria e anche a quella olfattoria.

È utile sottolineare, infine, come una disosmia, spesso negletta per la sua scarsa rilevanza clinica, possa costituire il primo campanello di allarme di una più seria patologia encefalica. Le neoplasie del lobo frontale, ad es., solo raramente si manifestano con i classici segni di ipertensione endocranica, che, qualora presenti, risultano comunque poco pronunciati, mentre un'iposmia da compressione del bulbo olfattivo può comparire prima che sintomi di focolaio acquistino una loro significatività.

Bibliografia

Aronsohn E., *Arch. Anat. Physiol. (Leipzig)*, 1886, **320**.
Bednar M., Langfelder O., *Riechen. Mschr. Ohrenheilk*, 1930, **64**, 1133.
Cianfrone G., Subiaco L., *Cah. O. R. L.*, 1978, **10**, 963.
Cianfrone G., Tomei A., Subiaco L., *Valsalva*, 1977, **53**, 121.
De Vincentiis I., *Cah. O. R. L.*, 1978, **10**, 943.
Elsberg C. A., Levy I., *Bull. Neurol. Inst. N. Y.*, 1935, **4**, 5.
Fortunato V., Gattuso R., *Soc. Fr. Otorhinalaryngol.*, 1956, **63**, 50.
Fortunato V., Niccolini P., *Clin. Otolaringol.*, 1949, **1**, 33.
Guerrier Y., Azémar P., *J. Fr. Otorhinolaryngol.*, 1963, **12**, 21.
Guerrier Y., Uziel A., *Acta Otorhinolaryngol. Belg.*, 1972, **26**, 530.
Guillot M., *C. R. Soc. Acad. Sci (Paris)*, 1948, **226**, 1307.
Manfredi F. J., Viacava E. P., *Bol. Trab. Acad. Argent.*, 1952, **36**, 641.
Marco J., *Cah. O. R. L.*, 1978, **10**, 971.
Maroncelli M., Ferraro G., *Valsalva*, 1968, **64**, Suppl. 1, 1.
Monserrat-Villadieur J. M., *Atti 23 Conventus Soc. Otorhinolaryngol. Latinae*, Bruxelles, 1980.
Nyssen R., *Ann. Otolaryngol.*, 1933, **920**.
Rouget J. P., *Les possibilités actuelles de l'olfactométrie clinique, Thèse Bordeaux*, 1961, Imprimerie Drouillard.
Semeria C., *Minerva Otorinolaringol.*, 1956, **6**, 67.
Tichener M., *A Beginner's Psychology*, 1915, Unde, Köln.
Van den Eeckhaut J., *L'odorat clinique*, 1978, Office Int. Librairie, Bruxelles.
Van Hytel F., Iterson A., *Acta Otolaringol.*, 1925, **7**.
Zwaardemaker H., *Bull. Neurol. Inst. N. Y.*, 1935, **4**, 5.

DESIDERIO PASSALI

OLI DA CONDIMENTO: v. ALIMENTI (I, 1121).

OLI DI FEGATO

F. *huiles de foie*. - I. *liver oils*. - T. *Lebertran*. - S. *aceites de hidago*.

Gli oli di fegato si ottengono dal fegato delle specie *Gadus*, *Thynnus*, *Squalus*, *Hypoglossus*, *Galeorhinus*, *Ophiodon*, *Anoplopoma*, etc., cioè, merluzzi, tonni, pescecani, rombi, razze. Gli o. di f. di pesci si distinguono per la presenza di gliceridi di acidi grassi altamente insaturi (4 e più doppi legami): hanno, quindi, un elevato indice di iodio.

I componenti più importanti dell'o. di f. sono le Vit. A, D ed E. Vi sono, inoltre, carboidrati, colesterolo, pigmenti, alcoli della serie grassa, eteri del glicerolo, basi inorganiche, piccole quantità di iodio e tracce di fosforo, calcio, magnesio, cloro, bromo e ferro, in combinazione organica.

Fra gli o. di f. di pesci, il più noto, e quello da maggior tempo usato, è l'o. di f. di merluzzo (estratto dall'organo fresco del *Gadus morrhua* e da altre specie della famiglia dei Gadidi). L'impiego fondamentale dell'o. di f. di merluzzo è stato per molti anni quello curativo e profilattico del rachitismo. Nella pratica fu anche largamente prescritto negli stati di denutrizione in genere e soprattutto in quelli a sfondo tubercolare.

L'uso dell'o. di f. di merluzzo è molto diminuito dopo l'introduzione in terapia delle vitamine in esso contenute, ottenute per sintesi. Ciò rende possibile l'impiego di piccole dosi, in gocce o in capsule: pratica importante, poiché, per il sapore sgradevole e per la non facile digeribilità, l'olio era spesso mal tollerato, specie dai bambini.

Una particolare applicazione è, sotto forma di unguenti e pomate al 33%, nella cura topica delle ustioni, ulcere e ferite superficiali.

RED.

OLI ESSENZIALI

Sin.: oli volatili; oli eterei; essenze. - F. *huiles essentielles*. - I. *essential oils*. - T. *ötherische Öle*. - S. *aceites esenciales*.

Sostanze liquide o, raramente, semisolide, dotate di odore aromatico, che si trovano nei fiori, frutti, foglie, semi, radici, e nelle parti legnose, di diverse piante. Oli essenziali sono contenuti anche in alcuni prodotti di escrezione di alcuni animali (muschio, zibetto). Si ricavano per compressione o per estrazione con comuni solventi, o, più spesso, per distillazione in corrente di vapore. Privati dei terpeni (*essenze deterpenate*), hanno odore più intenso e si prestano meglio per la preparazione di profumi, liquori e bevande. In generale sono insolubili o pochissimo solubili in acqua; miscibili, invece, con l'alcol etilico, il cloroformio e, in genere, con i solventi dei grassi. Nella maggioranza dei casi presentano p. s. inferiore a 1.

Sono miscele complesse di diverse sostanze organiche, in cui si distinguono componenti solidi (*stearopteni*) e componenti liquidi (*oleopteni*).

Si compongono, generalmente, di sostanze tipiche, quali: idrocarburi, alcoli, aldeidi, chetoni, fenoli, acidi, lattoni e anche composti solforati e azotati. Fra gli idrocarburi sono stati trovati: idrocarburi alifatici saturi (eptano e omologhi solidi), idrocarburi olefinici (ottilene, mircene, ocimene), idrocarburi aromatici (*p*-cimene, stirolo), terpeni, $C_{10}H_{16}$ (canfene, carvomentene, dipentene, fellandreni, fenchene, limonene, mentene, pinene, sabinene, etc.), sesquiterpeni, $C_{15}H_{24}$ (cardineoe, cariofillene, ce-

Digitized by Google

drene, erabolene, eudesmene, ferulene, guaiene, patchoulene, santalene, selinene, umulene, vetivene, zingiberene). Numerosi gli alcoli, i quali si trovano comunemente combinati come esteri con gli acidi (alcoli alifatici saturi e non saturi, alcoli aromatici terpenici, sesquiterpenici e politerpenici). Fra le aldeidi e i chetoni sono stati trovati composti alifatici saturi e non saturi, aromatici, terpenici ed eterociclici. Tra i fenoli e i loro esteri sono da ricordarsi: acetato di eugenolo, anetolo, apiolo, carvacrolo, eugenolo, isoeugenolo, miristicina, safrolo, timolo; tra i chinoni: il timochinone; tra i numerosi acidi sono stati trovati acidi alifatici ed aromatici; tra i lattoni ricordiamo l'alantolattone e la cumarina; tra i composti azotati: l'ac. cianidrico, il cianuro di benzile, di allile; tra i composti solforati: gli isosolfocianati di propenile, di butile, di allile, di crotonile, di benzile.

I vari o. e. presentano azioni farmacologiche molto diverse, ciò che è conseguenza logica dell'eterogeneità della composizione chimica; tuttavia è possibile distinguere alcune azioni comuni, sia locali che generali. Essi hanno inoltre in comune alcune proprietà generali, quali la liposolubilità e la facile volatilità, particolarmente interessanti dal punto di vista farmacologico, perché conferiscono agli o. e. in genere una spiccata attitudine a essere assorbiti attraverso la cute integra, l'apparato respiratorio e, in generale, attraverso le altre vie di somministrazione comunemente impiegate.

Quasi tutti gli o. e., specialmente quelli contenenti sostanze di natura fenolica e terpenica, sono dotati di proprietà *antisettiche* più o meno elevate. Altri sono dotati di proprietà parassiticide e sono stati usati come antielmintici (olio di chenopodio, di timo e di tanaceto).

L'azione *locale* degli o. e. si esplica, genericamente, con un'irritazione dei tessuti. Alcuni o. e. sono usati per la loro azione revulsiva cutanea (o. e. di senape e di aglio).

Gli o. e. manifestano la loro azione anche sul S.N.C. esplicando azione eccitante (o. e. contenenti canfora), convulsivante (o. e. di assenzio e di tanaceto), sedative (o. e. di camomilla e di valeriana).

Parecchi sono, inoltre, gli o. e. che svolgono azioni farmacologiche sugli organi e i tessuti attraverso i quali avviene la loro eliminazione. Così alcuni di essi sono dotati di proprietà antisettiche, balsamiche ed espettoranti (quali gli o. e. di eucalipto e di mugo).

L'uso terapeutico degli o. e. è oggi quasi completamente abbandonato.

RED.

OLIGODENDROGLIOMI: v. NERVOSO TESSUTO; ENDOCRANICI TUMORI (V, 1948).

OLIGODINAMICI ELEMENTI

F. *éléments oligodynamiques.* - I. *oligodynamic elements.* - T. *oligodynamische Elemente.* - S. *elementos oligodinámicos.*

La nozione di *elemento oligodinamico* è stata formulata per la prima volta da G. Bertrand alla fine del XIX sec., dopo che questo A. ebbe stabilito che il manganese è un costituente costante dei vegetali ed in questi è presente in tracce. Infatti tale nozione è fondata, a un tempo, sul carattere di essenzialità di un elemento e sulla sua esistenza a concentrazioni assai piccole nei tessuti degli esseri viventi. La nozione fisiologica che corrisponde alla loro denominazione ha un carattere assolutamente generale, il cui interesse si attenua man mano che la biochimica di ciascuno degli e. o. progredisce. Quest'ultima porta, infatti, ad attribuire a ciascuno di essi, o a gruppi di essi, funzioni specifiche connesse con l'attività biocatalitica. Sotto questo aspetto la nozione di e. o. è una di quelle la cui elaborazione è valsa ad orientare il progresso della moderna biochimica.

TAB. I. ALCUNI TRA I PIÙ IMPORTANTI ESEMPI DI METALLOENZIMI

Metallo	Enzima	Funzione biologica
Ferro	Ferredossina	Fotosintesi
	Succinatodeidrogenasi	Ossidazione aerobica dei carboidrati
	Aldeidossidasi	Ossidazione delle aldeidi
	Citocromi	Trasferimento di elettroni
	Catalasi	Protezione contro il perossido di idrogeno
Rame	Ceruloplasmina	Utilizzazione del ferro
	Citocromossidasi	Principale ossidasi terminale
	Lisinossidasi	Elasticità delle pareti aortiche
	Tirosinasi	Pigmentazione della pelle
	Plastocianina	Fotosintesi
Zinco	Anidrasi carbonica	Formazione di CO_2; regolazione dell'acidità
	Carbossipeptidasi	Assimilazione delle proteine
	Alcoldeidrogenasi	Metabolismo degli alcoli
Manganese	Arginasi	Formazione di urea
	Piruvatocarbossilasi	Metabolismo dei piruvati
Cobalto	Ribonucleotidoriduttasi	Biosintesi del DNA
	Glutammatomutasi	Metabolismo degli aminoacidi
Molibdeno	Xantinossidasi	Metabolismo delle purine
	Nitroriduttasi	Utilizzazione dei nitrati
Calcio	Lipasi	Assimilazione dei lipidi
Magnesio	Esochinasi	Trasferimento dei fosfati

Fino a ora gli studi biochimici sono riusciti a delucidare in modo relativamente sicuro il ruolo svolto da 6 elementi essenziali in traccia identificati nelle precedenti ricerche (v. BIOELEMENTI), vale a dire: ferro (v.), zinco (v.), rame (v.), cobalto (v.), manganese (v.) e molibdeno (v.), oltre allo iodio (v.) che occupa fra questi elementi un posto particolare dovuto alla sua presenza nell'ormone tiroideo. Questi 6 elementi, tutti metalli, sono presenti come costituenti in una grande varietà di enzimi che intervengono in numerosi processi metabolici (tab. I).

I 6 metalli sopra citati appartengono a un gruppo noto come elementi di transizione. Essi devono la loro unicità alla capacità di formare legami complessi stabili con leganti, o gruppi molecolari, del tipo presente nelle catene laterali delle proteine. Gli enzimi in cui sono solidamente incorporati metalli di transizione vengono chiamati metalloenzimi, poiché il metallo è generalmente inserito in profondità nella struttura proteica. Allontanando l'atomo di metallo, la proteina viene a perdere, nella maggior parte dei casi, la sua funzionalità enzimatica. Esiste, inoltre, un gruppo di enzimi in cui lo ione metallico, pur essendo meno rigidamente associato alla proteina, è ugualmente essenziale all'attività enzimatica. Gli enzimi di questo gruppo sono noti come enzimi attivati da ioni metallici. In entrambi i gruppi di enzimi, la funzione dello ione metallico può essere quella di mantenere alla

proteina la sua propria conformazione, di legare il substrato (cioè la molecola che funge come tale) alla proteina, o di donare o accogliere elettroni in quelle reazioni in cui il substrato venga ridotto oppure ossidato.

Le proteine contenenti atomi metallici, che fanno parte di un altro gruppo, detto appunto delle metalloproteine, presentano strette rassomiglianze coi metalloenzimi, tranne, evidentemente, per il fatto di non svolgere attività catalitica. Ne sono esempi, oltre alla stessa emoglobina, l'emocianina — la proteina blu contenente rame che trasporta ossigeno in molti invertebrati — la metallotioneina — una proteina cui è assegnato il compito di assorbire e immagazzinare zinco — e la transferrina — una proteina adibita al trasporto di ferro in seno al flusso sanguigno.

Molto rimane ancora da chiarire circa le specifiche funzioni biochimiche della maggior parte degli elementi essenziali di più recente scoperta.

Studi nell'intento di scoprire i meccanismi biochimici attraverso cui svolgono la loro azione fisiologica riguardano il selenio (v.), essenziale per la sua funzione sul fegato; il cromo, essenziale negli animali superiori, la cui presenza è collegata all'azione dell'insulina; il vanadio (v.), essenziale nelle piante inferiori, in certi animali marini e nei topi; il fluoro (v.), fattore di crescita nei topi e presente nello smalto dentario e nella dentina (v. DENTI, *istologia dei denti*; v. anche CARIE DENTALE, *profilassi*); il silicio (v.), rivelatosi essenziale nei pulcini; lo stagno, rivelatosi essenziale nei topi.

V. anche: BIOELEMENTI.

Bibliografia

Reinhold J. G., *Clin. Chem.*, 1975, **21** (4), 476.
Underwood E. Y., *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*, 1971, 3 ed., Academic Press, New York.

RED.

OLIGOFRENIE

F. *oligophrénies*. - I. *oligophrenias*. - T. *Oligophrenien*. - S. *oligofrenías*.

SOMMARIO GENERALE

OLIGOFRENIE E RITARDI MENTALI

SOMMARIO

Definizione

Il termine *oligofrenia* è ormai in quasi completo disuso; da ca. 10-15 anni si è proposto di sostituirlo con il termine *insufficienza (o deficienza) mentale* oppure con quello di *ritardo mentale*; negli ultimi 8-10 anni va prevalendo nettamente la tendenza ad utilizzare quest'ultimo termine per definire: *tutte quelle situazioni, che si manifestano durante lo sviluppo mentale, in cui il funzionamento intellettivo è ridotto, nei suoi aspetti generali, in maniera significativa, e in cui si associano delle limitazioni nell'adattamento sociale.*

Le modificazioni terminologiche rispecchiano, abbastanza fedelmente, i cambi di prospettiva che si sono avuti nel dibattito scientifico e sociale sull'argomento. Il termine *o.* (ripreso dal gr. *oligophrenia* ' scarsa intelligenza ', comp. di *oligo-* ' poco ' e *phren* ' mente ') partiva da una equazione mente = cervello e metteva l'accento sulle cause organiche, dimostrate o presunte, di una patologia considerata quasi soltanto come una patologia dell'intelligenza; sul piano degli interventi, rifletteva l'attenzione verso la prevenzione biologica di tutti i fattori che, danneggiando il cervello, possono limitare l'uso dell'intelligenza.

Il termine *insufficienza mentale* parte da una teoria olistica e interattiva dell'intelligenza e sottolinea, in particolare, la natura cognitiva del deficit intellettivo; la prospettiva scientifica è quella di individuare singoli e specifici disturbi dell'intelligenza; sul piano degli interventi, rivaluta le carenze di stimoli psicologici, che possono aggravare, realizzare o causare una « mancanza di capacità » nella dotazione intellettiva.

Il termine *ritardo mentale* porta alla luce due fatti: che la difficoltà non è soltanto intellettiva, ma è una difficoltà di integrazione della personalità; che, almeno per i primi 3 decenni di vita, i soggetti con ritardo mentale si caratterizzano per lo sviluppo ritardato (rallentato ed eterocronico) delle competenze sociali, affettive, comunicative e cognitive. Sul piano degli interventi, il problema emergente è di politica sociale (integrazione scolastica + integrazione lavorativa). In base alle considerazioni suesposte, e per rispettare l'evoluzione del dibattito scientifico sull'argomento, nonché l'attuale nomenclatura dell'OMS, nel presente contesto verrà usato il termine *ritardo mentale*.

Il dibattito sulla presenza contemporanea e sull'interazione di fattori biologici (genetici, maturativi, lesionali), di fattori ambientali (nutrizione, stimolazione, stigmatizzazione, misconoscimenti) e di fattori psicologici (cognitivi, affettivi, psiconeurologici) è un dibattito tuttora aperto. L'orientamento attuale è polivalente: 1) fattori biologici, fattori ambientali e fattori psicologici concorrono, in diverse misture, in tutte le forme di ritardo mentale; 2) per le forme più gravi di ritardo mentale la causa prevalente è sicuramente biologica, ma l'espressività del disturbo dipende, in maniera importante, da fattori psicologici e sociali; 3) per le forme più lievi di ritardo mentale la causa prevalente è sicuramente psicologico-sociale, ma l'espressività del disturbo dipende, in maniera importante, da fattori biologici (variabilità genetica-costituzionale individuale; disfunzioni neuropsicologiche secondarie); 4) quale che sia la natura e l'entità del disturbo intellettivo, le difficoltà dello sviluppo cognitivo non definiscono da sole il quadro clinico del ritardo mentale, ma dipendono, a loro volta, dallo sviluppo di personalità dei soggetti affetti dal ritardo mentale stesso.

Epidemiologia e nosografia dei ritardi mentali

Le stime epidemiologiche e le proposte nosografiche relative ai ritardi mentali sono correlate le une con le altre. Non si può quantificare il fenomeno ritardo mentale senza considerare che cosa si intende per ritardo mentale; non si può definire il ritardo mentale, e distinguere fra gruppi e tipi di ritardo mentale, senza considerare quali sono le popolazioni di cui ci si sta occupando e di come queste popolazioni sono venute sotto la nostra osservazione.

Digitized by Google

Questa precisazione sarebbe tautologica, ma l'averla spesso trascurata ha condizionato in maniera decisiva (e spesso negativa) la ricerca scientifica e la politica sociale e sanitaria nel settore dei ritardi mentali.

Sin dai primi studi sistematici sull'argomento, la delimitazione dei soggetti affetti da ritardo mentale è partita, con qualche sovrapposizione e qualche confusione, da due pratiche del tutto diverse: *a*) da una parte si è rilevato che individui noti per altre patologie (dismorfismi somatici; disendocrinopatie; dismetabolismi; deficit neuromotori; deficit neurosensoriali; malattie genetiche) presentano *anche* delle limitazioni intellettive più o meno gravi; *b*) dall'altra parte, nel tentativo di pianificare alcuni importanti programmi sociali (diffusione e ampliamento della scuola dell'obbligo; avviamenti lavorativi mirati; qualificazione della leva militare; recupero di sacche sociali-economiche o di isole socioculturali), si è più volte constatato che fette rilevanti della popolazione forniscono prestazioni intellettive differenti dalla media.

La contraddizione fra questi due poli di osservazione ha portato a far convergere e, spesso, a far confondere realtà cliniche e sociali molto diverse fra di loro. Cercheremo di far cogliere l'importanza chiave di questo punto (anche, per la pratica clinica, con il singolo caso), esaminando assieme, e a confronto: *a*) i criteri di classificazione per tipi etiologici e per gravità del ritardo mentale; *b*) la distribuzione epidemiologica dei ritardi mentali rispetto alla popolazione globale e la loro composizione interna rispetto ai livelli di gravità.

Classificazione dei ritardi mentali

I tentativi di classificazione del ritardo mentale sono stati numerosi, improntati a diverse esigenze operative e hanno avuto fortune alterne e incerte. In una *prima fase* si è cercato di avere un quadro ragionato di tutte le situazioni biopatologiche in cui il ritardo mentale fosse *uno* dei sintomi associato con altri sintomi « somatici ». Il punto debole di tutti questi tentativi è dato dall'impossibilità di stabilire una correlazione diretta e motivata fra ritardo mentale e sindrome « somatica ». L'unico argomento che rimane in piedi è la constatazione che il ritardo mentale è fortemente correlato con situazioni di lesione o malformazione cerebrale e con situazioni di disfunzioni neurochimiche e neurofisiologiche. In una *seconda fase* si è cercato di raggruppare per tipi etiologici (e per tipi di prevenzione primaria possibile) le diverse sindromi sinora individuate. I meriti di questo approccio sono stati due: *a*) ridurre il numero dei casi (ancora molto alto) in cui la causa del ritardo mentale rimane ignota; *b*) individuare alcune linee di lavoro con cui già ora si potrebbe ridurre notevolmente la frequenza e la gravità del ritardo mentale, e cioè *diagnosi e consultorio genetico*; *tutela della gravidanza, del parto e dei primi 2 anni di vita*.

Per chiarezza, riassumiamo un elenco delle principali situazioni in cui è riscontrabile un ritardo mentale, assieme con altri sintomi.

a) *Infezioni prenatali*: rosolia; sifilide; citomegalovirus; toxoplasmosi.

b) *Infezioni postnatali*: meningiti; encefaliti; meningoencefaliti (batteriche e virali).

c) *Incompatibilità Rh, incompatibilità AB0 e altre.*

d) *Intossicazioni prenatali*: psicofarmaci; farmaci psicotropi; farmaci antiepilettici; alcol; nicotina; eroina; avvelenamenti da piombo; tossicosi gravidiche; irradiazioni roentgen.

e) *Patologia perinatale*: anossia perinatale; lesioni da parto, con e senza emorragia intracranica; prematurità e postmaturità, con e senza complicazioni; squilibri idroelettrolitici e glicidici.

f) *Traumi postnatali*: traumi cranici; sindrome del bambino battuto.

g) *Patologia da malnutrizione*: prenatale; postnatale.

h) *Disturbi del metabolismo glicidico, lipidico e protidico*: fenilchetonuria; galattosemia; malattia di Tay-Sachs; malattia di Bielschowsky-Jansky; malattia di Spielmeyer-Vogt (idiozie amaurotiche); mucopolisaccaridosi.

i) *Disendocrinopatie*: ipotiroidismo; sindrome di Fröhlich; sindrome di Russell.

l) *Displasie neurocutanee*: morbo di Recklinghausen (neurofibromatosi); malattia di Bourneville (sclerosi tuberosa).

m) *Malformazioni congenite*: spina bifida; idrocefalo; microcefalia; craniosinostosi.

n) *Anomalie cromosomiche*: sindrome di Down; sindrome di Edwards; sindrome di Patau; sindrome del *cri du chat*; sindrome di Turner; sindrome di Klinefelter e simili.

Tutte queste condizioni sono molto diverse fra di loro e sono accomunate, oltre che dal ritardo mentale, dalla presenza di lesioni, alterazioni o disfunzioni evidenti del S.N.C. I tentativi più comuni di raggruppare e classificare tutte queste sindromi, partono dalla valutazione del fattore etiologico prevalente e dalla maggiore o minore conoscenza dei circuiti patogenetici responsabili. In questa prospettiva si distingue:

1) *ritardo mentale in disturbi dismetabolici* (oligofrenie dismetaboliche);

2) *ritardo mentale con disturbi disgenetici* (con o senza anomalie cromosomiche);

3) *ritardo mentale con dismorfismi cerebrali* (da causa nota o ignota);

4) *ritardo mentale da patologia perinatale e da lesioni acquisite del S.N.C.*;

5) *ritardo mentale da causa ignota* (con o senza lesioni del S.N.C. dimostrabili).

Torneremo in seguito sulla distribuzione epidemiologica di queste diverse patologie, e sul suo significato in termini di politica sanitaria.

Un approccio, complementare a quelli precedenti, per classificare i ritardi mentali, è quello di individuare alcune fasce di gravità del disturbo, in rapporto allo sviluppo cognitivo e all'adattamento sociale, raggiunti o raggiungibili. Questo approccio ha alcuni vantaggi indubbi, perché consente di programmare la quantità e la qualità degli interventi terapeutici, ma possiede alcuni limiti, che è necessario conoscere: *a*) la definizione di un Quoziente Intellettivo o di un'Età Mentale (v. sotto) con cui *misurare* la gravità del ritardo mentale rende ragione solo in parte delle strutture cognitive disponibili e *non* fornisce alcuna indicazione su *come* queste strutture sono realmente utilizzate dai soggetti con ritardo mentale; *b*) i livelli intellettivi, sia quando dati in Quozienti Intellettivi [QI] sia quando dati in Età Mentale [EM] *non* discriminano del tutto fra competenze cognitive e conoscenze culturali-linguistiche e *non* tengono conto dei fattori motivazionali; va precisato che questo argomento è tanto più valido, quanto più lieve è il disturbo cognitivo; *c*) i QI *non* rimangono stabili nel tempo, sia per difetto delle scale psicodiagnostiche, sia perché le gravità dei ritardi mentali non sono *assolute* nel tempo; nella pratica, si considera che esiste una variabilità nel tempo (in più o in meno) di ca. 10 punti al QI per i ritardi mentali di grado grave; di ca. 15 punti per quelli di grado medio; di ca. 20 punti per quelli di grado lieve.

Digitized by Google

Tutti questi dati inducono ad avere molta cautela nello stabilire la gravità di un ritardo mentale, al di sotto dei 5-6 anni di vita.

In questa prospettiva, è necessario tornare a definire, e a discutere, i concetti di età mentale e di quoziente intellettivo, rispetto a cui sono elaborate le classificazioni per gravità dei ritardi mentali.

Il concetto di *età mentale*, proposto da Binet nel 1904, può essere definito come segue: *a*) data una serie di prove, ognuna delle quali possa essere proposta secondo livelli di complessità crescenti, si può, per ogni prova, stabilire una scala di rendimento medio per ogni età; *b*) si considera acquisito un certo livello di complessità della prova a una certa età, quando la maggioranza assoluta (in genere 75, 90 o 95 per cento) degli individui di quella età supera quella prova, a quel livello di complessità; *c*) potendo disporre di una serie di prove (di solito scelte in base a un'ipotesi sui fattori costitutivi dell'intelligenza) si può costruire una batteria di prove, correlate fra di loro, livello per livello di età. In pratica: si dirà che un certo soggetto ha una certa età mentale (corrispondente o meno alla sua età cronologica reale) quando risponde a tutte le prove che vengono superate dalla maggior parte degli individui di quell'età.

Il concetto di *quoziente intellettivo*, proposto da Stern nel 1937, esprime in forma matematica, più esattamente in percentuale, il rapporto fra EM ed età cronologica. Il QI è costituito dalla EM divisa per l'età cronologica, moltiplicata per cento.

Definendo un'EM, si assume che un certo soggetto, di qualsiasi età reale, sia simile cognitivamente agli individui tipo di una certa età cronologica, in maniera indipendente dalla differenza che esiste fra le loro età cronologiche.

Definendo un QI si assume che un certo soggetto fornisca delle prestazioni che corrispondono al *tot* per cento delle prestazioni richieste alla sua età cronologica reale.

Come si vede, in ambedue i casi, si tratta di definizioni statistiche, che assumono come modello la somiglianza o le differenze fra un certo individuo ed una certa popolazione media; con l'EM si definisce a quale *età tipo* sono uguali le prestazioni del soggetto in questione; con il QI si definisce quanto è diverso, in percentuale, un certo soggetto dagli individui della sua stessa età.

I limiti di questi concetti, e degli strumenti diagnostici che ne sono derivati, sono molti. In questo contesto ci preme segnalare il più importante. Essendo le valutazioni con cui vengono tarate queste prove delle valutazioni statistiche, *per definizione* esiste una media ed esistono delle deviazioni standard da questa media. Vale a dire: se si sottopone una popolazione normale, di una qualunque età, a una certa scala di prove, *per definizione* esiste un certo numero di individui (ca. 13%) che forniscono prestazioni corrispondenti a prestazioni che vanno dal 70 all'85% delle prestazioni *medie* e un certo numero di individui (ca. il 2%) che forniscono prestazioni inferiori al 70% di quelle *medie*.

Dal punto di vista clinico, questa procedura ha i seguenti limiti: *a*) essendo la popolazione su cui la scala è stata validata una popolazione normale, questa distribuzione dei risultati corrisponde a una distribuzione delle differenze individuali prima che a una patologia; *b*) ammesso che un certo rendimento si discosti realmente da quelli medi, il dato bruto statistico, *non* consente di discriminare variabile individuale e patologia.

Per poter comunque utilizzare i dati ottenibili da una certa valutazione (individuale o epidemiologica) fatta in termini di QI o EM, è necessario considerare i seguenti due punti.

a) Al di sotto di un certo rendimento, se il risultato è stato ottenuto rispettando le motivazioni, la comprensione e gli interessi del soggetto, una prestazione è *comunque* indicatrice di difficoltà (convenzionalmente al di sotto di un QI di 70) o di patologia franca (convenzionalmente al di sotto di un QI di 50).

b) Da un punto di vista epidemiologico, è appurato che i soggetti che si collocano agli estremi inferiori delle scale intellettive convenzionali, sono una popolazione maggiore di quella prevedibile in base ad un'attesa puramente statistica.

Fatte queste precisazioni di metodo, possiamo indicare schematicamente, nella tab. I, le classificazioni più comuni, usate per definire i gradi di gravità dei ritardi mentali.

Come si può notare, esiste una forte somiglianza fra le quattro classificazioni indicate; allo stesso modo esiste una ragionevole possibilità di valutare il grado di gravità, non solo fase per fase, durante le diverse tappe dell'età evolutiva, ma anche in rapporto all'età mentale che si prevede verrà acquisita durante l'età adulta. Vanno comunque riveduti i seguenti punti:

1) come già detto, il QI non rimane stabile durante l'età evolutiva;

2) nonostante per convenzione, nella taratura delle prove psicodiagnostiche, si sia assunta come età adulta ideale l'età cronologica di 16 anni, i soggetti con ritardo mentale continuano ad acquisire competenze almeno fino ai 30-35 anni;

3) la variabilità delle prestazioni fornite dai soggetti *gravissimi* è molto ampia: alcuni forniscono prestazioni molto simili a quelle dei *gravi*, altri, portatori di handicap multipli, non forniscono prestazioni compatibili neppure con l'età mentale di 8-12 mesi.

Distribuzione epidemiologica dei ritardi mentali

Una valutazione epidemiologica del come si distribuiscono i ritardi mentali, *sia* in rapporto ai fattori etiopatogenetici prevalenti individuati, *sia* in rapporto alla gravità del ritardo mentale, può fornire un'idea abbastanza precisa: *a*) sullo stato attuale delle nostre conoscenze; *b*) sugli interventi che possono essere già fatti, con le conoscenze attuali, per ridurre la frequenza dei ritardi mentali; *c*) sulla programmazione degli interventi terapeutici, riabilitativi e assistenziali nel tempo (tab. II).

Dalla tab. II possiamo assumere le seguenti indicazioni.

a) Ca. $^1/_3$ dei ritardi mentali dipende da una protezione inefficace della gravidanza, del parto e delle condizioni sanitarie nel 1° anno di vita.

b) Per 10-15 casi di ritardo mentale su 100, si potrebbe intervenire con il consultorio genetico e, eventualmente, con la diagnosi prenatale.

c) Per 4 casi di ritardo mentale su 100 può esistere una terapia etiologica già nota e che può essere effettuata, se esistono e funzionano gli *screenings* opportuni.

d) Per 40-50 casi di ritardo mentale su 100, non si conoscono i fattori etiologici responsabili.

È anche importante riconoscere come si distribuiscono i ritardi mentali rispetto alla gravità in una popolazione data (tab. III).

Dalla tab. III possiamo assumere le seguenti indicazioni.

a) La maggioranza assoluta dei soggetti con ritardo mentale

TAB. I. LIVELLI DI GRAVITÀ DEI RITARDI MENTALI

(da Ingalls, 1978, modificata)

Livello	QI Binet	QI Wechsler	OMS	Bollea	Età mentale da adulti
Ritardo mentale lieve	68-52	69-55	68-52	75-45	8-11 anni
Ritardo mentale medio	51-36	54-40	52-38	45-20	5,6-8 anni
Ritardo mentale grave	35-20	39-25	37-21	< di 20	2-5,6 anni
Ritardo mentale gravissimo	< di 19	< di 24	< di 20	< di 20	< di 2 anni

Digitized by Google

TAB. II. DISTRIBUZIONE PER FATTORI ETIOPATOGENETICI IN UNA POPOLAZIONE DI CA. 14.000 SOGGETTI CON RITARDO MENTALE
(da Ingalls, 1978, modificata)

	N. soggetti	Percentuali
Disturbi dismetabolici	480	3,6%
Disturbi disgenetici	1272	9,1%
Dismorfismi cerebrali	1532	10,9%
Patologia perinatale e lesioni acquisite del S.N.C.	4637	33,1%
Patologia da cause ignote	6057	43,3%
Totale	13.978	100,0%

TAB. III. DISTRIBUZIONE PER LIVELLO DI GRAVITÀ DEL RITARDO MENTALE IN UNA POPOLAZIONE DI 10.000 ABITANTI, CON COMPOSIZIONE INTERNA IN PERCENTUALE
(da Levi, 1981)

Ritardo mentale di grado lieve (QI 70-50)	210	87,7%	
Ritardo mentale di grado medio (QI 50-35)	32	12,7%	16,3%
Ritardo mentale di grado grave (QI 35-20)	6	2,4%	
Ritardo mentale di grado gravissimo (QI < 20)	3	1,2%	
Totale	251	100,0%	

presenta delle difficoltà lievi, su cui intervengono in maniera essenziale problemi di variabilità psicologica individuale o problemi di stimolazione ambientale e per cui è difficilmente provabile una base neurologica grossolana evidente.

b) Su 100 soggetti con ritardo mentale, ca. 16 (corrispondenti a ca. il 4‰ della popolazione generale) hanno una patologia seria, persistente e con una base etiologica sicuramente e prevalentemente « organica ».

c) Per ca. 13 soggetti su 100 con ritardo mentale la difficoltà è seria, ma compatibile con un adattamento sociale ragionevole (minima scolarizzazione e inserimento protetto nel mondo del lavoro).

d) Ca. 3 o 4 soggetti su 100 con ritardo mentale hanno, e avranno per tutta la vita, bisogno di un'assistenza continuativa; per 2 su 3 fra costoro è raggiungibile una comunicazione sociale minima fra soggetto e ambiente.

Problemi cognitivi e problemi relazionali nel ritardo mentale

I bambini e gli adulti con ritardo mentale presentano due ordini di problemi che condizionano le loro possibilità di adattamento sociale e che sono fortemente correlati e intrecciati tra di loro: problemi nello *sviluppo cognitivo* e problemi nello *sviluppo affettivo*.

La presenza di questi due ordini di problemi è stata segnalata sin dai primi studi sull'argomento ed è stata considerata, con precisione, in una linea di pensiero continuativa (Itard; Seguin; Lewin, Vygotskij; Bollea; Zigler; Levi). Nonostante la puntualità di queste segnalazioni, nella pratica clinica questo approccio è stato, nell'insieme, sottoutilizzato e solo negli ultimi anni sta ottenendo l'attenzione che merita.

Va tenuto presente che il problema di un doppio binario patogenetico (cognitivo-affettivo) del ritardo mentale è molto complesso e solleva molti interrogativi teorici, semeiologici e prognostici.

a) I problemi cognitivi dei soggetti con ritardo mentale sono, *sia* problemi di intelligenza (quante e quali competenze hanno, fase per fase), *sia* problemi di apprendimento (come attivano le competenze che hanno in compiti specifici e per acquisire nuovi dati).

b) I problemi affettivi dei soggetti con ritardo mentale sono, *sia* problemi dovuti alla dissociazione fra sviluppo cognitivo ritardato e sviluppo affettivo meno compromesso, *sia* problemi dovuti ad atipie particolari dello sviluppo affettivo relazionale, *sia* problemi collegati alla progressiva consapevolezza, che il bambino con ritardo mentale sviluppa, delle sue difficoltà e della sua immagine sociale riflessa dagli altri.

c) La correlazione tra problemi cognitivi e problemi affettivi nei soggetti con ritardo mentale è una correlazione reciproca: i soggetti con ritardo mentale hanno problemi affettivi *perché* hanno problemi cognitivi; i soggetti con ritardo mentale hanno problemi cognitivi *perché* hanno problemi affettivi.

Da tutto questo, risulta che: 1) lo studio delle prestazioni cognitive (e della variabilità di queste prestazioni) fornite dai soggetti con ritardo mentale deve tener conto dei fattori motivazionali insiti in ogni prestazione cognitiva; 2) lo studio dei conflitti affettivi sviluppati dai soggetti con ritardo mentale deve tener conto delle rappresentazioni mentali con cui questi soggetti prendono, o non prendono, consapevolezza dei loro rapporti interpersonali o delle loro difficoltà.

Per chiarire questi argomenti, cercheremo di svilupparli in maniera analitica, studiando separatamente: *a*) i *problemi cognitivi del ritardo mentale*; *b*) i *problemi psicopatologici del ritardo mentale*. Nell'ambito di questa esposizione cercheremo di tener presente, per ogni livello di analisi, i fattori dovuti ad ambedue le linee di sviluppo e la loro interrelazione.

Problemi cognitivi e problemi di apprendimento nel ritardo mentale

Per definizione, i soggetti con ritardo mentale hanno un'acquisizione incompleta e ritardata e un'utilizzazione parziale e atipica delle strutture e delle funzioni cognitive. La serietà e la qualità delle limitazioni cognitive dei soggetti con ritardo mentale varia in rapporto alla profondità del ritardo mentale stesso. Per alcuni decenni, si è pensato di poter dimostrare dei profili cognitivi specifici, per ogni tipo etiopatogenetico dei ritardi mentali: si è, cioè, tentato di verificare se ci sono delle differenti organizzazioni cognitive in soggetti con ritardo mentale da causa *esogena* (lesionale) e in soggetti con ritardo mentale da causa *endogena* (genetica-costituzionale), oppure fra soggetti con prevalente componente biopatologica (lesionale *o* genetica) e soggetti con prevalente componente sociorelazionale (affettiva *o* culturale). Questi tentativi sono, finora, risultati poco convincenti e poco conclusivi.

Maggiore successo hanno avuto i tentativi di correlare la specificità dei problemi cognitivi con la gravità e con i tempi di sviluppo del ritardo mentale. Si sono infatti potuti dimostrare i seguenti punti.

1) Soggetti che hanno la stessa EM, ma dislivelli diversi fra EM ed età cronologica (EC) si comportano in maniera molto diversa fra di loro. Per es., bambini con un'EM di 5 anni e con un'EC di 12 anni (dislivello di 7 anni) danno delle prestazioni molto peggiori di bambini con EM di 3 anni ed EC di 5 anni (dislivello di 2 anni), *nonostante* che l'EM sia a favore dei primi.

2) Soggetti che hanno la stessa EM *generale*, possono essere molto diversi fra di loro per singole linee di sviluppo e, di conseguenza, per il profilo funzionale com-

Digitized by Google

plessivo. Per es., esistono bambini con un'EM di 5 anni che hanno un'intelligenza verbale adeguata, superiore *o* inferiore alla loro EM base, e bambini con un'EM di 5 anni che hanno un'intelligenza spaziale adeguata, superiore *o* inferiore alla loro EM base. Le combinazioni possibili fra i livelli di maturità raggiunti per queste principali linee di sviluppo (e il discorso diventa molto più complesso se si considerano le linee di sviluppo in dettaglio) determinano dei profili cognitivi funzionali molto differenziati fra di loro.

3) Soggetti che in un certo periodo determinato della loro vita (per es., 12 anni di EC) hanno raggiunto le stesse competenze cognitive base (per es., EM di 8-9 anni) possono aver *marciato* con tempi molto diversi, sia in assoluto, sia per le singole linee di sviluppo. Un singolo bambino può aver raggiunto la deambulazione autonoma a 18 mesi, aver acquisito la prima frase ai 4 anni e può scrivere agli 11 anni; un altro bambino (sempre con la stessa EM di 8 anni, ai 12 anni di EC) può aver raggiunto la deambulazione autonoma ai 30 mesi, aver acquisito la prima frase ai 30 mesi e può scrivere agli 8 anni di EC.

In conclusione, l'attenzione non va data a quali competenze un bambino ha in assoluto a una certa età, ma a come sono organizzate *fra di loro* queste competenze, a quali tempi di sviluppo sono stati necessari per ogni linea cognitiva e a quale rapporto esiste fra: *a*) competenze di base; *b*) tempi di esperienza; *c*) capacità di utilizzare socialmente le proprie competenze di base.

Tenendo presenti queste precisazioni, per fornire un'indicazione pratica sulla valutazione dei problemi cognitivi presentati dai soggetti con ritardo mentale potremmo considerare due livelli di analisi: *a*) l'organizzazione cognitiva, reale o prognosticata, intorno ai 14-16 anni; *b*) l'organizzazione cognitiva (competenze di base e prestazioni effettive) per le diverse età a cui può essere richiesto un parere al medico.

Ai 14-16 anni (in effetti già ai 6-8 anni) il livello di gravità di un ritardo mentale può essere rilevato con una certa affidabilità. Poiché il nostro interesse è quello di poter valutare le possibilità di integrazione sociale, il punto più importante è quello di poter capire qual è il livello operativo con cui il soggetto con ritardo mentale può intervenire, con intelligenza, sulla realtà. Rispetto a questo obiettivo, risulta più convincente fare riferimento alle fasi di sviluppo dell'intelligenza considerate da J. Piaget, piuttosto che fornire un dato bruto sull'EM (o sul QI) (v. INTELLIGENZA).

Ai 14-16 anni possiamo rilevare i seguenti livelli di prestazione nei ragazzi con ritardo mentale.

Ritardo mentale di grado lieve. Si tratta di ragazzi che controllano l'intelligenza operatoria *concreta* senza particolare difficoltà, ma che si confondono sul piano dell'intelligenza operatoria *formale*. In termini pratici: hanno il concetto di reversibilità delle rappresentazioni mentali; posseggono la costanza di peso, volume, etc.; sono in grado di utilizzare le rappresentazioni di tempo, spazio, velocità, etc.; controllano le operazioni logiche fondamentali (classificazioni, seriazioni, numero); *non* hanno gli strumenti del pensiero ipotetico; *non* sono in grado di discutere criticamente le loro operazioni cognitive; conservano residui di pensiero magico. Sul piano scolastico: sono ragazzi in grado di fare un racconto logico comprensibile (utilizzando i nessi di causa ed effetto e sviluppando delle interazioni comunicative articolate); leggono e scrivono, di solito da quando hanno ca. 8 anni, periodi di 3-4 frasi elementari, con qualche subordinata; possono essere in grado di utilizzare i concetti di numero in compiti semplici di aritmetica (qualche difficoltà per le divisioni) e di geometria piana.

Ritardo mentale di grado medio. Ai 14-16 anni, sono ragazzi che incontrano tuttora molte difficoltà nell'uso dell'intelligenza operatoria concreta, per quanto possiedano e utilizzino adeguatamente l'intelligenza simbolica preoperatoria. In termini pratici: *non* hanno il concetto di reversibilità delle rappresentazioni mentali e *non* sono in grado di falsificare predicazioni logiche, proprie e altrui, scorrette o contraddittorie; *sono* in grado di rappresentare mentalmente un progetto intenzionale, complesso e differenziato, in scopi principali, scopi subordinati e sistemi di controllo sul rapporto fra scopi e strumenti. Controllano giochi simbolici rappresentativi, con regole elementari e con scambi di ruoli. Utilizzano le strutture infralogiche, intuendo molte soluzioni corrette, ma non sono in grado di esplicitare i loro ragionamenti e di correggere eventuali errori. Sul piano scolastico: sono ragazzi in grado di fare un racconto orale in forma elementare, *senza* esplicitare, e talora senza comprendere del tutto, i nessi logici fondamentali; hanno acquisito, di solito fra i 10 e i 12 anni, lettura e scrittura che controllano a un livello molto elementare (frasi descrittive Soggetto-Verbo-Oggetto-Complemento; semplici ordini scritti). Sul piano delle rappresentazioni spaziali possono controllare diverse relazioni di grandezza, distanza e volume, facendo e analizzando dei disegni.

Ritardo mentale di grado grave. Ai 14-16 anni, questi ragazzi controllano male, e in forma incompleta, il pensiero simbolico. Sono in grado di strutturare delle rappresentazioni simboliche molto semplici (imitazioni di attività di vita quotidiana) e con bassa pianificazione; comprendono il valore rappresentativo di fotografie e disegni elementari, *se* sono molto sollecitati a distinguere fra realtà e rappresentazione della realtà. Non sono in grado di interiorizzare un ruolo o delle regole minimamente convenzionali. Sul piano scolastico, possono comprendere verbalmente descrizioni o richieste concrete, formulate con predicazioni affermative del tipo Soggetto-Verbo-Oggetto-Complemento; non comprendono i tempi al futuro e, spesso, anche al passato; confondono fra forme attive e forme passive. Possono partecipare alla produzione di qualche disegno schematico (omino; casa). Possono, se stimolati, esprimere i loro bisogni attraverso qualche frase di 1-2 parole, espansa dal gesto.

Ritardo mentale di grado gravissimo. Sono soggeti che non hanno del tutto sviluppato gli schemi dell'intelligenza sensomotoria (in ispecie per quanto concerne la dissociazione significato/significante e la contrapposizione strumento/fine). Possono avere la costanza d'oggetto, anche se con un controllo molto labile e dipendente dai tempi di attenzione e dai livelli motivazionali.

Comprendono richieste espresse con gesti e accompagnate da qualche parola a forte contenuto emotivo.

La valutazione di questi soggetti deve essere molto individualizzata e ripetuta più volte, per evitare di trascurare qualche competenza sottoutilizzata.

La gran parte dei problemi e delle possibilità di cura sociale dipende: dalla gravità delle limitazioni motorie (controllo del capo; controllo del tronco; possibilità di spostamento nello spazio) e dalla presenza e serietà di disturbi neurologici e sensoriali associati (paralisi cerebrali; epilessia; strabismi; paralisi di sguardo; limitazioni uditive e visive).

Valutazione degli apprendimenti

Nella clinica del ritardo mentale esiste una questione molto dibattuta sui rapporti che intercorrono fra patolo-

gia dell'intelligenza e patologia dell'apprendimento. Il punto di partenza, rispetto a questa questione, è che i soggetti con ritardo mentale tendono a sottoutilizzare le loro competenze. Formulando il problema in altri termini: questi soggetti, *o* non sono sempre in grado di applicare ai singoli casi concreti della vita le strutture cognitive di cui dispongono, *oppure* non sanno scegliere, fra le strutture cognitive disponibili, i programmi e le strategie con cui elaborare nuove informazioni. Il risultato è, comunque, sempre lo stesso: i soggetti con ritardo mentale tendono a fornire prestazioni inferiori alle loro potenzialità e, sui tempi medi, questa limitazione secondaria pesa eccezionalmente sul loro adattamento sociale.

Sono state avanzate molte interpretazioni per comprendere questo fenomeno e, allo stesso tempo, è stata suggerita una grande attenzione per apprezzare questo problema di fronte al singolo caso clinico.

Tra le ipotesi cognitive più importanti ricordiamo le seguenti: *a*) i soggetti con ritardo mentale tendono a memorizzare un grande numero di informazioni non abbastanza elaborate, o, comunque, non bene strutturate interiormente, in un sistema di regole o in un sistema di significati; *b*) i soggetti con ritardo mentale tendono a ripetere con vischiosità e stereotipia prestazioni o soluzioni già acquisite e fissate, spesso senza tener conto degli insuccessi o dell'ingresso di nuovi dati; *c*) i soggetti con ritardo mentale, disponendo di diverse strategie cognitive possibili, tendono, in condizioni di difficoltà e di conflitto, a ripiegare sulle strategie cognitive più consolidate; *d*) i soggetti con ritardo mentale non utilizzano nessuna strategia di controllo per esaminare i loro errori o insuccessi, *o* perché ne sono troppo coinvolti emotivamente, *o* perché non elaborano le contraddizioni esistenti fra i loro programmi cognitivi.

In effetti, queste diverse ipotesi non sono del tutto antitetiche l'una rispetto all'altra e, in qualche modo, illuminano diversi aspetti dello stesso problema. I termini essenziali della questione possono essere formulati, sul piano clinico, nel seguente modo: 1) i soggetti con ritardo mentale tendono a generalizzare in maniera molto schematica e molto ristretta, e con poca flessibilità, i risultati delle loro esperienze; questo stile cognitivo porta i soggetti con ritardo mentale ad assumere delle ipotesi cognitive in base a dati incompleti e non generalizzabili, oppure, al contrario, a non applicare a singoli compiti regole generali già acquisite; 2) i soggetti con ritardo mentale non sanno scegliere, al momento giusto, lo schema cognitivo giusto, per il compito giusto; questa incoerenza fra definizione del problema e scelte e controllo delle soluzioni rende molto precari gli apprendimenti dei soggetti con ritardo mentale.

Nella pratica clinica vanno tenuti presenti i seguenti accorgimenti.

a) Non dare mai soltanto una valutazione assoluta su quali sono le competenze presunte per un certo soggetto con ritardo mentale; raccogliere e fornire sempre delle indicazioni molto precise su *tre* livelli di funzionamento: 1) quello che sicuramente sa fare, quasi sempre, con variabilità e senza particolari aiuti; 2) quello che sicuramente *non* sa fare, neppure in condizioni molto favorevoli e con aiuto; 3) quello che sa fare, in condizioni particolari, con particolari formulazioni del compito e con particolari aiuti e suggerimenti.

b) Non dare mai una valutazione statica e vertente soltanto sulle competenze dei soggetti con ritardo mentale, ma studiare sempre le modalità attraverso cui queste competenze vengono utilizzate nella vita quotidiana: 1) documentare come regole generali vengono usate in singole particolari occorrenze; documentare come il soggetto tragga delle ipotesi più generali, partendo da ripetute singole esperienze; 2) verificare come il soggetto modifica i suoi comportamenti e le sue strategie dopo essersi confrontato con un certo compito; verificare le sue possibilità di trasferire informazioni o schemi cognitivi da una situazione all'altra; verificare come un soggetto con ritardo mentale mantiene nuove acquisizioni su tempi brevi, su tempi medi e su tempi lunghi.

Va tenuto presente, rispetto a questo argomento, un ultimo punto: il confronto fra più valutazioni, effettuate a distanze ragionevoli di tempo, consente di apprezzare le modalità attraverso cui i problemi cognitivi dei soggetti con ritardo mentale si trasformano e, allo stesso tempo, sollecita ad avanzare e a verificare dei ragionamenti prognostici sull'evoluzione cognitiva, a lungo termine, del singolo bambino affetto da ritardo mentale. Questa metodologia di diagnosi prognostica è assenziale, nel lavoro con soggetti che presentano ritardo mentale, per diversi motivi: *a*) per chiedere le cose giuste al momento giusto; *b*) per impedire sottoutilizzazioni dannose; *c*) per non premere con richieste troppo elevate; *d*) per ridurre gli insuccessi evitabili, che modificano in senso negativo lo stile cognitivo del bambino e deformano, sul piano psicopatologico, il rapporto fra il bambino con ritardo mentale e il suo ambiente.

Problemi relazionali e rischio psicopatologico

I soggetti con ritardo mentale hanno sempre delle difficoltà nello sviluppo affettivo, molto spesso hanno a lungo problemi relazionali e un rischio psicopatologico elevatissimo rispetto alla popolazione normale. Esistono diversi approcci per esaminare e per interpretare la presenza, così massiccia, di problemi relazionali nei soggetti con ritardo mentale.

a) *Ipotesi correlazionistica*: esiste una correlazione costante fra sviluppo cognitivo e sviluppo affettivo; di conseguenza ritardi o atipie su una linea di sviluppo determinano problemi, più o meno gravi, sull'altra linea di sviluppo.

b) *Ipotesi fenomenologica*: difficoltà cognitive creano problemi cognitivi e alterano la realtà e le esperienze dei soggetti con ritardo mentale; su questo terreno si può strutturare una *personalità oligofrenica* oppure si possono impiantare, per la maggiore vulnerabilità, dei quadri psichiatrici più profondi.

e) *Ipotesi genetica*: i soggetti con ritardo mentale acquisiscono le loro competenze cognitive e sviluppano le loro funzioni affettive con tempi rallentati e con sfasature e dissociazioni fra singole linee di sviluppo. Discronie di sviluppo ed eterocronie fra singole linee di sviluppo organizzano, di per sé, una situazione affettivo-cognitiva, del tutto particolare e atipica. Le dissociazioni di sviluppo sono la base fondamentale dei problemi relazionali e dei rischi psicopatologici presentati dai soggetti con ritardo mentale.

I problemi psicopatologici dei soggetti con ritardo mentale debbono essere esaminati e compresi valutando le loro peculiarità e la loro specificità rispetto ai livelli di gravità del ritardo mentale stesso.

Ritardo mentale di grado lieve. Il quadro di sviluppo di questi soggetti è abbastanza tipico: *per* i problemi di adattamento che sollecita; *per* la tipologia e per la successione dei problemi affettivi che debbono essere elaborati; *per* la rilevanza delle immagini di sé con cui i bambini con ritardo mentale di grado lieve si debbono confrontare.

Digitized by Google

I problemi cognitivi e affettivi dei bambini con ritardo mentale di grado lieve vengono riconosciuti, quasi sempre, con una certa tempestività, ma per diversi anni la natura e l'entità del problema tendono a essere poco definiti. Per diversi anni, non si sa *se* e *quanto* questi bambini abbiano un problema *vero* e *persistente*. Questa difficoltà di definizione del loro problema mette i soggetti con ritardo mentale di grado lieve in una situazione spesso molto stressante e sfavorevole: *a*) le loro difficoltà di « rendimento » sono spesso sottovalutate o, peggio, imputate a « cattiva volontà », con gravi lesioni all'autostima di questi bambini; *b*) le difficoltà di adattamento, e quelle affettive, sono spesso misconosciute o interpretate su piani patogenetici diversi da quelli reali.

I bambini con ritardo mentale di grado lieve presentano, con maggiore frequenza, i seguenti problemi: *a*) deficit strutturali della personalità, con manifestazioni pseudonevrotiche; *b*) quadri prepsicotici e disarmonie evolutive affettivo-cognitive; *c*) disturbi depressivi, con inibizioni affettive profonde e più o meno selettive; *d*) disturbi del comportamento, con tendenza ad *agire* i numerosi conflitti non elaborati; *e*) quadri di immaturità affettiva, con sintomi di conversione (tic; balbuzie; enuresi; encoprosi); *f*) quadri di immaturità affettiva, con patologia compensatoria del Sé (nuclei *come-Sé*; comportamenti ganseriani; pseudoapprendimenti cognitivi); *g*) sindromi ipocondriache (con confusioni mente-corpo; con o senza manifestazioni psicosomatiche).

Vanno tenuti fermi i seguenti punti rispetto all'evoluzione dei disturbi psicopatologici nei soggetti con ritardo mentale: 1) in tutte le diverse fasi di sviluppo, questi soggetti possiedono delle capacità fragili nel distinguere fra realtà interna e realtà esterna, fra fantasia e realtà, fra pensiero e azione; 2) nel corso dello sviluppo affettivo, questi soggetti hanno sempre delle fissazioni preedipiche molto importanti; 3) l'organizzazione del conflitto edipico è condizionato, in questi soggetti, dai limiti strutturali dell'Io; 4) i soggetti con ritardo mentale di grado lieve hanno un periodo di latenza più apparente che vero, perché in questo periodo le tematiche precedenti rimangono fortemente attive e irrisolte; 5) la preadolescenza e l'adolescenza pongono questi soggetti davanti a enormi problemi di identità, di ruolo e di presa di coscienza sulla loro « malattia mentale »; 6) in età adulta questi soggetti sono esposti al rischio dell'isolamento sociale, della regressione emotiva, della stigmatizzazione, della depressione con cui viene o non viene elaborato il ritardo mentale; il rischio di una *rottura* psicotica è quasi sempre dovuto a una scarsa considerazione dei precedenti rischi.

Ritardo mentale di grado medio. I soggetti con ritardo mentale di grado medio hanno dei problemi psicopatologici collegati a una fondamentale fragilità nel controllo emotivo: *a*) la componente « organica » del loro disturbo è sicuramente significativa e si esprime attraverso l'impulsività, la difficoltà a verbalizzare gli affetti e la difficoltà ad analizzare i propri rapporti; *b*) lo sviluppo affettivo ha dei *rallentamenti* notevoli; ai 5-6 anni la maggior parte dei conflitti della fase orale e di quella anale sono ampiamente attivi e prevalenti, e i meccanismi attivati per fronteggiare questi conflitti sono quasi soltanto meccanismi molto primitivi (scissione; identificazione proiettiva; negazione); *c*) la distinzione fra realtà e fantasia è molto tenue e può essere continuamente messa in crisi; spesso questi soggetti distinguono appena fra sogno e realtà e, quasi per nulla, fra gioco e realtà e fra verità e bugia; *d*) l'acquisizione parziale di alcune competenze comunicative e cognitive porta spesso gli interagenti a non rendersi del tutto conto dell'uso primitivo che di questi strumenti fanno i soggetti con ritardo mentale di grado medio.

I soggetti con ritardo mentale di grado medio presentano con maggior frequenza i seguenti problemi: *a*) deficit strutturali della personalità, con manifestazioni pseudopsicotiche; *b*) inibizioni cognitive, inibizioni motorie e inibizioni dell'uso delle competenze comunicative, variabili e selettive, ma sempre gravi; *c*) disturbi del comportamento, caratterizzati da una tipica mistura di comportamenti impulsivi e atteggiamenti depressivi o catastrofici; *d*) sindromi gravi da carenza affettiva, perché spesso i bisogni affettivi di questi soggetti sono sottovalutati e gli interagenti comunicano loro vissuti aggressivi di impotenza; *e*) crisi di agitazione psicomotoria, attraverso cui sono evacuate le sensazioni più intollerabili, più intense e più protratte.

Sul piano evolutivo va tenuto presente che i soggetti con ritardo mentale di grado medio hanno una vita fantastica ricca, mal elaborata e pochissimo comunicabile. Questa condizione li espone a due principali rischi che si realizzano piuttosto spesso: *a*) deterioramento intellettivo secondario; *b*) organizzazione stabile di nuclei psicotici, molto primitivi e poveramente strutturati.

Ritardo mentale di grado grave. Per quanto le loro possibilità di espressione, e anche quelle di espressione dei sintomi psichiatrici, siano molto limitate, i soggetti con ritardo mentale di grado grave hanno quasi sempre problemi psicopatologici molto seri. Va ricordato che questi soggetti hanno delle rappresentazioni simboliche molto primitive (o nulle per i soggetti « gravissimi ») e che la comprensione, la rappresentazione e l'espressione degli affetti e degli impulsi sono scarse, confuse e frammentarie. I soggetti con ritardo mentale di grado grave possono, in pratica, esercitare un controllo sulla realtà soltanto attraverso l'attività motoria (spesso limitata). Il rapporto con gli oggetti è parzialmente interiorizzato e labile: la costanza dell'oggetto, se esiste, è sempre vulnerabile. Con tutti questi limiti della loro vita psichica, questi soggetti hanno delle possibilità di risposta positiva a situazioni e a rapporti di contenimento affettivo, continuative e direzionate.

I problemi più spesso presentati dai soggetti con ritardo mentale di grado grave, sono: 1) mancanza, o gravi carenze, nell'investimento affettivo degli oggetti, oppure incapacità a differenziare emotivamente l'ambiente, con gravi problemi della cattura sociale dell'attenzione; 2) disturbi del comportamento, caratterizzati da stereotipie povere e, spesso, da condotte autoaggressive.

Il rapporto riabilitativo-terapeutico con questi soggetti mette drammaticamente in luce un problema sollevato, in maniera più larvata e confusa, dai soggetti con ritardo mentale di grado meno grave: i soggetti con ritardo mentale di grado grave spesso disorganizzano le poche prestazioni e i pochi rapporti che hanno, quando sono sottoposti a interazioni frammentarie o, empaticamente, angoscianti.

Ritardo mentale di grado gravissimo. Sembra che non esistano studi sistematici sui problemi psicopatologici di questi soggetti. Nonostante negli ultimi anni vi sia un interesse crescente sulle funzioni mentali embrionali della vita psichica e sui processi della nascita psicologica nell'ambito della coppia madre-bambino, questo interesse non ha raggiunto lo sviluppo e i problemi psicologici dei ritardi mentali di grado gravissimo. Questi soggetti, che vivono tutta la loro vita in una situazione di isolamento sociale eccezionale, dipendono totalmente, per il soddisfacimento dei bisogni più elementari, dai loro familiari;

Digitized by Google

l'attribuzione di un minimo significato psicologico alle loro scarsissime attività dipende, quasi esclusivamente, dalle capacità di comprensione, di riconoscimento e di identificazione della madre. La mancanza di notizie sull'argomento sembra corrispondere a evidenti difficoltà di comprovare ipotesi e osservazioni in una situazione clinica che sembra rimanere statica per anni.

Il problema non è di secondaria importanza: *a*) per la gravità delle condizioni in cui questi soggetti, e i loro familiari, passano la loro vita; *b*) per il sospetto che spesso, in questi casi, esistano delle aree di sviluppo e di comunicazione non utilizzate; *c*) per le teorie sull'interazione psicologica della vita mentale più primitiva.

Valutazione del rischio psicopatologico

I bambini, gli adolescenti e gli adulti con ritardo mentale hanno un rischio psicopatologico molto elevato. Questo rischio si configura in molti modi, e in parte assume forme diverse, a seconda della gravità del quadro clinico di base. Nonostante questo polimorfismo, che ha indotto alcuni AA. a sostenere per il ritardo mentale una psicopatologia *diversa* da quella presente in tutta la popolazione, esistono alcuni fattori comuni, che condizionano l'emergenza di un quadro psicopatologico strutturato nei soggetti con ritardo mentale.

1) I soggetti con ritardo mentale hanno di meno e ricevono di meno; quanto meno hanno, tanto meno tendono a ricevere. Per organizzare le loro funzioni mentali e per dare congruenza e stabilità ai loro rapporti oggettuali, i bambini con ritardo mentale hanno bisogno, sin dai primi mesi di vita, di ricevere cure tempestive, attente e continuative, comportamenti affettivi rassicuranti e autonomizzanti, informazioni chiare e direzionate. Molto spesso l'iter assistenziale (dalle prime diagnosi ai continui cambi di terapia) e il dolore psicologico dei familiari non riescono a programmare, in tempo utile, interventi adeguati e, per alcuni aspetti, compensatori.

2) I soggetti con ritardo mentale hanno bisogno di situazioni chiare e vivono situazioni confuse. Il paradosso più frequente, nell'educazione e nella terapia dei ritardi mentali, è quello per cui gli interventi, spesso, non sono mirati e calibrati. L'abitudine di non fare delle diagnosi « funzionali » e la tendenza a rinviare prognosi a medio e a lungo termine portano spesso a situazioni con alto rischio psicopatologico: il bambino è sollecitato, allo stesso tempo, con interventi del tutto superiori alle sue possibilità e con interventi ripetitivi, demotivanti e inferiori alle sue competenze effettive; il bambino è spinto ad assumere posizioni affettive più mature di quelle possibili e, allo stesso tempo, viene mantenuto in una posizione dipendente e regressiva. In poche parole: frustrazione, autosvalutazione e sensi di insicurezza e di colpa sono le esperienze più frequenti dei bambini con ritardo mentale.

3) I soggetti con ritardo mentale hanno bisogno di rispetto e sensibilità per la loro vita affettiva e, molto spesso, l'etichetta di *deficienza mentale* sembra di per sé escludere l'esistenza di una vita affettiva. La tendenza, tuttora prevalente, a considerare il ritardo mentale come una patologia dell'intelligenza e basta, porta spesso a trascurare che il vero problema di questi soggetti è di *elaborare i conflitti dello sviluppo affettivo affrontando e superando gli squilibri e i ritardi dello sviluppo cognitivo.* In altri termini: il bambino con ritardo mentale deve affrontare i conflitti affettivi di tutti i bambini, *e in più* i conflitti specifici collegati con il ritardo cognitivo, avendo delle particolari difficoltà nel rappresentare, nel comprendere, nell'esprimere e nel verbalizzare i propri conflitti e le proprie emozioni.

4) Il ritardo mentale, in quanto tale, e (quando siano presenti) le disfunzioni neurologiche che sostengono il ritardo mentale stesso, hanno delle ripercussioni *dirette* nello sviluppo emozionale. Lo sviluppo affettivo può essere definito, oltre che come elaborazione dei conflitti di socializzazione, anche come sviluppo di meccanismi sempre più differenziati e maturi per localizzare e controllare emozioni, sensazioni ed impulsi. Deficit intellettivi, disturbi neuropsicologici e lesioni neurologiche concorrono a rendere particolarmente precaria questa linea di sviluppo; quale che sia la fase di sviluppo della personalità raggiunta o raggiungibile, i soggetti con ritardo mentale hanno sempre delle importanti difficoltà a tollerare emozioni e sensazioni interne, e ad evacuare *o* a mentalizzare il dolore psichico. Sin dai primi studi sull'argomento, i soggetti con ritardo mentale sono stati infatti descritti come impulsivi, labili, passivi, rigidi, perseveranti e frustrabili.

In sintesi: i soggetti con ritardo mentale hanno delle difficoltà, *sia* nelle fasi (contenuti, conflitti e meccanismi) dello sviluppo affettivo, *sia* nell'equilibrazione fra sviluppo affettivo e sviluppo cognitivo (rapporti oggettuali rispetto a rappresentazioni mentali), *sia* nei processi « molecolari » (inibizione, controllo e scarica) della vita emotiva.

I punti che abbiamo considerato ci portano a prendere atto che i disturbi psicopatologici dei soggetti con ritardo mentale sono collegati con diversi circuiti patogenetici.

1) I soggetti con ritardo mentale debbono elaborare affettivamente il problema psicologico del loro ritardo mentale in quanto tale (rallentamento nello sviluppo delle funzioni mentali) disponendo di strumenti cognitivi fragili; vale a dire: più problemi con meno mezzi.

2) I soggetti con ritardo mentale hanno una vita affettiva e dei bisogni emotivi che tendono a essere appiattiti e sottovalutati sotto la pesante *apparenza* di una difficoltà, ritenuta a torto soltanto cognitiva.

3) I soggetti con ritardo mentale hanno maggiori difficoltà nel controllare psicologicamente le loro emozioni e nel prendere coscienza dei loro conflitti.

4) I soggetti con ritardo mentale tendono a ricevere, in una situazione di parziale isolamento psicologico, molti messaggi confusi, contraddittori, confondenti e conflittuali, che danno loro un'immagine di sé negativa e svalutata.

È stato spesso osservato che nei soggetti con ritardo mentale si sviluppa una struttura di personalità molto tipica (*personalità oligofrenica*) e che questa struttura di personalità oligofrenica ha molte linee di frattura precostituite. È anche stato sostenuto che, persino in condizioni favorevoli, la realtà psicologica dei soggetti con ritardo mentale ha molti contenuti e molti meccanismi *psicotici.* Queste ipotesi sono in gran parte esatte, ma vanno meglio chiarite: *a*) i soggetti con ritardo mentale non sono, di per sé, degli psicotici potenziali; molto spesso è la *situazione* in cui questi soggetti si trovano a crescere ad essere potenzialmente psicotica; *b*) ai diversi livelli di sviluppo, sostenuti dai diversi livelli di gravità del ritardo mentale, questi soggetti hanno quasi regolarmente una difficoltà molto profonda nel distinguere fra realtà e fantasia e, nella loro realtà interna, fra parti sane e parti malate.

In base a quanto detto, emerge un'indicazione molto precisa: il trattamento dei soggetti con ritardo mentale deve considerare tutti gli aspetti (affettivi, cognitivi e sociali) del loro sviluppo psicologico, deve svolgersi ponendosi degli obiettivi molto chiari e, infine, deve considerare, sin dall'inizio, la prevenzione del rischio psicopato-

Digitized by Google

logico connesso con la situazione psicologica di avere un ritardo mentale e con esso crescere.

L'attuale orientamento sul problema è *che* il soggetto con ritardo mentale può essere aiutato a capire e a vivere, anche psicologicamente, le sue limitazioni e *che* il rischio psicopatologico nei soggetti con ritardo mentale può essere sensibilmente ridotto *quando* gli obiettivi terapeutici e gli obiettivi sociali sono formulati con chiarezza nelle aspettative dei soggetti con ritardo mentale, nei familiari e negli operatori.

Pseudoinsufficienze mentali

Il termine *pseudoinsufficienza mentale* definisce due diverse realtà cliniche: *a*) molti soggetti che non hanno difficoltà cognitive di base si comportano, spesso per anni e diverse volte anche per decenni, come se avessero un ritardo mentale di grado lieve o lieve-medio; *b*) molti soggetti che hanno un ritardo mentale di un certo grado si comportano come se la loro difficoltà fosse molto più grave di quanto accertato.

Sulla definizione di *pseudoinsufficienza mentale* vi sono state molte discussioni: *da una parte* si è sostenuto che questa definizione copre un artefatto, dovuto a errori insiti negli strumenti di valutazione psicodiagnostica, perché, sui tempi lunghi, molti soggetti che hanno ricevuto la diagnosi di pseudoinsufficienza mentale, *o* risolvono del tutto i loro problemi *o* si stabilizzano su un quadro di ritardo mentale di grado lieve; *dall'altra parte* si è osservato che esiste un gruppo clinico ben riconoscibile e distinguibile di soggetti i quali hanno uno sviluppo cognitivo e delle problematiche affettive particolari.

Di fatto bisogna rilevare che: 1) specialmente nell'età scolare (fino ai 16 anni ca.) una frangia importante della popolazione (fra il 2 ed il 3%) può rientrare in questa diagnosi di attesa della pseudoinsufficienza mentale; 2) nei casi in cui il problema cognitivo si risolve, rimangono aperti e spesso crescenti molti problemi psicopatologici; nei casi per cui, ai 16 anni, sembra stabilizzarsi un quadro di ritardo mentale di grado lieve, rimane sempre il sospetto che il problema non sia mai stato di tipo cognitivo e che il quadro clinico conclusivo corrisponda a una struttura di personalità e *non* a un deficit cognitivo; 3) l'esistenza di un dislivello simile, fra competenze possibili e prestazioni utilizzate, anche per soggetti con ritardo mentale di grado medio o grave, suggerisce l'opportunità di registrare e approfondire, comunque, il fenomeno.

Le ipotesi sinora avanzate per interpretare questi quadri clinici sono le seguenti.

1) *Ipotesi delle eterocronie di sviluppo e/o delle differenze individuali*: ogni singolo bambino, con o senza ritardo mentale, ha un proprio profilo di sviluppo; queste differenze individuali si esprimono anche con tempi individuali di sviluppo per le singole linee dello sviluppo mentale; quando le eterocronie fra singole linee di sviluppo diventano troppo pronunciate, si possono creare delle difficoltà nell'organizzazione cognitivo-affettiva della personalità.

2) *Ipotesi sull'inibizione affettiva delle condotte intellettive*: molti soggetti esprimono delle difficoltà nello sviluppo affettivo *oppure* delle difficoltà francamente nevrotiche, inibendo, più o meno selettivamente, una o più funzioni dell'Io; queste inibizioni selettive possono riassorbirsi quando viene elaborato o superato il conflitto nevrotico *oppure* possono raggiungere un'autonomia funzionale, organizzandosi in *stili cognitivi nevrotici*.

3) *Ipotesi sulla depressione o sugli equivalenti depressivi in età evolutiva*: molti soggetti rivelano, attraverso una patologia delle condotte intellettive, una patologia dell'autostima *o* una patologia nella conservazione mentale dell'Oggetto; in realtà la pseudoinsufficienza mentale è spesso l'unico sintomo evidente di un conflitto depressivo, altrimenti silente.

4) *Ipotesi sulla svalutazione o sull'ipervalutazione da parte dei genitori*: per molti bambini l'uso degli strumenti intellettivi è collegato con la presenza di aspettative patogene (*o* perché negative, *o* perché troppo elevate, *o* perché compensatorie, *o* perché confuse) da parte dei genitori; molti bambini assumono, più o meno stabilmente, il ruolo dello « stupido » perché questo ruolo li allontana da conflitti troppo accesi.

5) *Ipotesi dello svantaggio socioculturale*: le differenti opportunità che ogni bambino riceve in età prescolare possono favorire delle atipie e delle dissociazioni (in ispecie fra pensiero verbale e pensiero visivo-spaziale *e* fra intelligenza astratta e intelligenza concreta) nel momento dell'ingresso nella scuola elementare.

Queste ipotesi si applicano in prevalenza al primo gruppo di bambini con pseudoinsufficienza mentale (senza deficit cognitivi di base), ma giustificano molti fenomeni presenti nel secondo gruppo di bambini con pseudoinsufficienza mentale parziale (con deficit cognitivi meno gravi di quanto sembra). Per alcuni aspetti tutte queste ipotesi sono complementari; per altri aspetti, ogni ipotesi si applica meglio a un sottogruppo più circoscritto di bambini con pseudoinsufficienza mentale.

Tre sintomi sono essenziali per una diagnosi di pseudoinsufficienza mentale: *a*) una grande dissociazione fra i rendimenti forniti per diverse prestazioni; *b*) una discreta discontinuità di rendimento, in brevi archi di tempo, all'interno della stessa prestazione; *c*) la presenza di conflitti affettivi o sociocognitivi, a causa dei quali l'uso dell'intelligenza è vissuto come illegittimo o pericoloso.

Abbiamo già chiarito come un nucleo di pseudoinsufficienza mentale possa aggravare notevolmente, come rischio cognitivo e come rischio psicopatologico, tutti i quadri del ritardo mentale.

Ritardo mentale: famiglia, scuola, lavoro

Il ritardo mentale è un importante problema di politica sociale e sanitaria.

1) Ca. 2 o 3 persone su 100 presentano, con diversi livelli di gravità, delle difficoltà che rientrano nel ritardo mentale; per molti (la stragrande maggioranza), il ritardo mentale è una difficoltà compatibile con un pieno adattamento sociale; per alcuni, il ritardo mentale è una difficoltà rilevante, che limita le possibilità di adattamento sociale e che può essere contenuta con un appoggio serio e ragionato; per altri (ben pochi), il ritardo mentale è una difficoltà che limita comunque la gran parte delle opportunità sociali e che richiede assistenza massiccia e intensa per consentire attività sociali e psicologiche minime.

2) Il ritardo mentale coinvolge in maniera profonda tutte le istituzioni e le situazioni sociali; i familiari dei soggetti con ritardo mentale debbono riorganizzare tutta la loro vita in funzione del ritardo mentale stesso, nella migliore delle ipotesi per 10-15 anni, nella peggiore, per tutta la vita; la scuola deve essere pronta a educare i bambini con ritardo mentale, dando a loro, come a tutti, il massimo possibile delle opportunità sociali e pedagogiche, rispettando le loro capacità cognitive e le loro esigenze emotive; il mondo del lavoro deve garantire (spesso in situazioni di mercato comunque e per tutti difficili) ai soggetti con ritardo mentale un'occupazione che li leghi, attraverso l'attività produttiva, alla realtà.

La rilevanza del problema (ampiezza della popolazione

coinvolta; quantità e qualità degli interventi necessari; costi umani e costi sociali per gli interessati e per i Servizi sociosanitari) obbliga a una formulazione consapevole degli obiettivi e a una programmazione articolata e terapeutica degli interventi. I punti principali da tenere presenti sono i seguenti.

1) I soggetti con ritardo mentale sono molto diversi fra di loro per gravità e tipologia dei problemi presentati e per qualità e intensità degli interventi; è fondamentale considerare questo punto, perché, altrimenti, si corre il rischio di *non* proporre l'intervento giusto, al momento giusto e per la persona giusta. In termini essenziali, si può dire che: *a*) i soggetti con ritardo mentale di grado lieve necessitano di una politica pedagogica *per l'età prescolare* e per l'età scolare; quanto più gli interventi in età prescolare saranno tempestivi e diffusi, tanto meno problemi si avranno in età scolare; *b*) i soggetti con ritardo mentale di grado medio hanno bisogno di interventi mirati per preparare, sin dall'età scolare, l'inserimento in una rete ampia di rapporti sociali e nel mondo del lavoro; *c*) i soggetti con ritardo mentale di grado grave hanno bisogno di un'assistenza ehe consenta il massimo di apertura sociale a loro e *alle loro famiglie.*

2) La gestione sociale del problema del ritardo mentale deve essere, sin dall'inizio e in tutte le sue fasi, *tecnica* e *psicologica,* allo stesso tempo. I limiti maggiori dei soggetti con ritardo mentale sono dati, *tuttora, non* dalla carenza degli strumenti cognitivi di cui possono disporre, *ma* dalla sottoutilizzazione delle loro reali risorse. Gli obiettivi sono, di conseguenza, sempre due: *a*) permettere al soggetto con ritardo mentale di esprimere, comunque, tutte le sue potenzialità cognitive e psicologiehe; *b*) permettere al soggetto con ritardo mentale e ai suoi familiari, di conoscere e di elaborare le limitazioni del suo sviluppo mentale.

Non riteniamo di dilungarci sulle ragioni, umane e civili, che sostengono questo approccio al problema. Ci preme mettere in evidenza le ragioni di stretta politica sociale e di igiene mentale.

a) Più gli interventi sono puntuali e più gli obiettivi sono realistici, minore risulterà il rischio psicopatologico *secondario* e il costo di interventi tardivi, inefficaci e, sotto tutti gli aspetti, dispendiosi.

b) Maggiore è la chiarezza tecnica, e assieme l'elaborazione psicologica del problema, e minore sarà l'isolamento sociale del soggetto e la disperazione (senza retorica) dei suoi familiari.

Per chiarezza, desideriamo concludere con alcune indicazioni riassuntive.

1) I soggetti con ritardo mentale di grado lieve possono essere individuati ai 2 anni di vita; gli interventi possibili nei primi 6 anni di vita aumentano realmente le possibilità dello sviluppo cognitivo finale; una valutazione corretta del problema nel corso dell'età scolare, consente un inserimento sociale *completo* in età adulta.

2) I soggetti con ritardo mentale di grado medio possono essere riconosciuti intorno ai 12-18 mesi di vita; l'entità del problema può essere ragionevolmente definita intorno ai 4-5 anni: una programmazione degli obiettivi realizzabili nei tempi dell'età scolare, consente di ridurre al massimo i successivi interventi di puro mantenimento assistenziale.

3) I soggetti con ritardo mentale di grado grave possono essere individuati entro gli 8-12 mesi di vita; la gravità del problema può essere precisata intorno ai 3-4 anni di vita, consentendo una programmazione più precisa e realistica degli obiettivi assistenziali e sociali proponibili.

Forse per nessuna patologia come per questa, deve essere chiaro, al medico di base e allo specialista, ehe: 1) obiettivi realistici dipendono da valutazioni diagnostiche e prognostiehe accurate; 2) ogni intervento deve essere misurato in rapporto allo spazio sociale che viene aperto per la vita psicologiea delle *persone* con ritardo mentale.

V. anche: DEBOLEZZA MENTALE; DEFICITARIE INTELLETTIVE SINDROMI; INTELLIGENZA.

Bibliografia

Berry P. ed., *Language and Communication in the Mentally Handicapped*, 1976, Arnold, London.
Bollea G., *Infanzia Anormale*, 1967, **82**, 683.
Clarke A. M., Clarke A. D., *Mental Deficiency*, 1974, Methuen, London.
Corbett J., *Population Studies of Mental Retardation*, in Graham P. ed., *Epidemiological Approaches in Child Psychiatry*, 1976, Academic Press, New York.
Ingalls R. P., *Mental Retardation. The Changing Outlook*, 1978, Wiley, New York.
Itard J., *Il fanciullo selvaggio*, 1974, Armando, Roma.
Langner T., Gersten J., Eisenberg J., *The Epidemiology of Mental Disorder in Children: Implication for Community Psychiatry*, in Serban G. ed., *New Trends of Psychiatry in the Community*, 1977, Ballinger, Cambridge
Levi G., *Neuropsichiatria Infant.*, 1979, **214**, 369.
Levi G., Parisi C., *Psychomotricité*, 1981, **4-5**, 133.
Levi G., Zollinger B., *Enfance*, 1981, **4-5**, 289.
Lewin K., *Una teoria dinamica della debolezza mentale*, in *Teoria dinamica della personalità*, 1965, Giunti-Barbera, Firenze.
Luria A. R., *The Mentally Handicapped Child*, 1963, Pergamon Press, London.
Mannoni M., *Il bambino ritardato e la madre*, 1971, Boringhieri, Torino.
Menolascino F. ed., *Psychiatric Approaches to Mental Retardation*, 1970, Basic Books, New York.
Mises, *Il bambino deficiente mentale*, 1977, Astrolabio, Roma.
Mittler P., *Frontiers of Knowledge*, in *Mental Retardation*, 1981, Univ. Park Press, Baltimore.
Moretti G., Cannao M., *Il grave handicappato mentale*, 1982, Armando, Roma.
Seguin E., *L'idiota*, 1970, Armando, Roma.
Smith E., McKinnon R., Kessler J., *Psychoanal. Study Child.*, 1976, **31**, 493.
Vygotskij L. S., *Il problema del ritardo mentale*, in *Lo sviluppo psichico del bambino*, 1975, Editori Riuniti, Roma.
Work H., *Mental Retardation*, in Noshpitz J. ed., *Basic Handbook of Child Psychiatry*, vol. 4, 1979, Basic Books, New York.
Zazzo R. *et al.*, *Les debilités mentales*, 1979, Colin, Paris.
Zigler E., *The Retarded Child as a Whole Person*, in Routh D. ed., *The Experimental Psychology of Mental Retardation*, 1973, Aldine, New York.
Zimmerman Tansella C., *Riv. Psichiatr.*, 1, II, 1973, **5**, 541.

GABRIEL LEVI & ITALO ANTONOZZI

OLIGOFRENIE DISMETABOLICHE

SOMMARIO

Definizione e generalità

Con il termine di *oligofrenie dismetaboliche* [o. d.] vengono raggruppate delle malattie caratterizzate dall'associazione di *ritardo mentale* e *malattia metabolica.*

Il termine, che pure ha avuto una certa diffusione intorno agli anni '60, oggi viene considerato poco preciso, per diversi motivi.

1) Anzitutto l'associazione ritardo-malattia metabolica non è così stretta come, in maniera forse troppo meccanicista, si pensava alcuni anni fa. Il ritardo mentale costituisce, per molte malattie, una complicanza tardiva, e

Digitized by Google

talora prevenibile, sì che per alcune di esse, nella popolazione attuale dei malati, la percentuale di quelli ritardati è molto inferiore a quella riportata in passato.

2) Inoltre lo studio della storia naturale delle malattie nelle ampie casistiche ormai disponibili ha dimostrato che *non esiste sempre una stretta correlazione* tra lesione biochimica e lesione clinica, in termini sia di *presenza* che di *entità* del danno neuropsicologico.

3) Infine per molte (a ben guardare, la maggior parte) malattie sussistono tuttora aspetti sostanziali non chiariti della patogenesi del ritardo mentale; peraltro, le ipotesi al riguardo sono ben lungi dall'essere soddisfacenti.

Negli ultimi anni la ricerca in questo settore si è dispiegata prevalentemente sul versante della biochimica patologica di queste malattie; è quindi naturale che la nosografia più moderna tenga maggiormente conto dell'*unitarietà della lesione biochimica* piuttosto che del *polimorfismo clinico*. Ne derivano classificazioni nosografiche giustamente basate sulle alterazioni metaboliche piuttosto che sul quadro clinico. Si è così, da una parte, riconosciuto il minimo comun denominatore di sindromi talora clinicamente diverse; dall'altra, accostamenti sindromici basati su somiglianze, talora notevoli, del quadro clinico (valga come esempio estremo il vecchio concetto di « gargoilismo ») si sono mostrati come formati da malattie diverse.

Da un punto di vista terminologico sarebbe quindi più corretto il termine di « malattie genetiche neurometaboliche »: il nesso logico tra malattia genetica e alterazione del metabolismo del sistema nervoso viene a essere rafforzato e il concetto di « o. », scomparendo, viene così a essere giustamente considerato un'evenienza non obbligata, talora tardiva, e di entità variabile. D'altra parte, motivi di ordine più che altro storico rendono tuttora molto usato il termine di *o. d.*

Classificazione

La nosografia di queste malattie è caratterizzata da notevoli incertezze e incongruenze, dovute principalmente al punto di vista del nosografo: il clinico tende ad accorpare *sindromi simili* (*punto di vista tassonomico*), mentre lo studioso di malattie metaboliche tende a classificare secondo *lesioni genetiche e biochimiche simili* (*punto di vista fisiopatologico*).

Due punti di vista opposti, che, però, trovano la loro sintesi nell'operazione diagnostica complessiva, in cui ambedue i criteri vanno integrati e utilizzati ciascuno a controllo e conferma dell'altro, mantenendo quindi la loro validità e utilità.

Nelle tabb. IV e V si riportano le o. d. più importanti classificate secondo i due criteri suddetti.

TAB. IV. CLASSIFICAZIONE CLINICA DELLE OLIGOFRENIE DISMETABOLICHE

I. Malattie che si manifestano entro il 1° anno di vita

a) malattie che si presentano in epoca neonatale e con quadro clinico di sindrome neurometabolica acuta del lattante

- acidurie organiche
- malattie del ciclo dell'urea
- galattosemia
- intolleranza al fruttoso
- convulsioni piridossino-dipendenti
- malattia delle urine a sciroppo d'acero
- malattia di Wolman
- acidosi lattica congenita

b) malattie che si presentano con massima frequenza tra i 6 e i 12 mesi con oligofrenia + sintomi somatici diversi

- fenilchetonuria
- omocistinuria
- glicogenosi I, II, III, IV
- gangliosidosi GM_1
- gangliosidosi GM_2
- sfingomielinosi
- mucopolisaccaridosi: MPS I e II
- mucolipidosi
- malattia di Krabbe
- glicocerebrosidosi (malattia di Gaucher) forma infantile
- malattia di Menkes
- iperfosfatasia
- ipotiroidismo

II. Malattie che si manifestano nella prima e nella seconda infanzia

a) aminoacidopatie

- fenilchetonuria
- omocistinuria
- istidinemia
- cistationinemia
- aciduria argininosuccinica
- iperglicinemia
- iperprolinemia
- malattia degli Hartnup
- sindrome di Lowe

b) malattie lisosomali

- gangliosidosi GM_2 (malattia di Sandhoff e Tay-Sachs) forma infantile
- sfingomielinosi (malattia di Niemann-Pick)
- glicocerebrosidosi (malattia di Gaucher) forma infantile
- mucopolisaccaridosi: MPS III
- mucolipidosi
- malattia di Krabbe
- leucodistrofia metacromatica
- glicogenosi: malattia di Pompe
- fucosidosi

c) altre malattie

- sindrome di Lesch-Nyhan
- malattia di Wilson
- malattia di Menkes
- encefalopatia subacuta necrotizzante di Leigh

III. Malattie che si manifestano nella seconda infanzia e nell'adolescenza

a) malattie lisosomali

- gangliosidosi GM_2 (forma giovanile)
- mucopolisaccaridosi: MPS III
- leucodistrofia metacromatica (forma tardo-infantile)
- sfingomielinosi (forma tardo-infantile)

b) altre malattie

- malattia di Lesch-Nyhan
- morbo di Wilson
- malattia di Fahr
- malattia di Menkes

IV. Malattie che si manifestano nell'adolescenza

a) malattie lisosomali

- gangliosidosi GM_2
- malattia di Gaucher: variante
- sfingomielinosi (malattia di Niemann-Pick tipo C/D)
- ceroidolipofuscinosi
- leucodistrofia metacromatica: variante
- mucopolisaccaridosi: MPS VI (malattia di Maroteaux-Lamy) e IV (malattia di Morquio)
- mucolipidosi

b) altre malattie

- xantomatosi cerebrotendinea
- morbo di Wilson

Digitized by Google

TAB. V. MALATTIE NEUROMETABOLICHE CLASSIFICATE SECONDO LA LESIONE BIOCHIMICA*

I. Malattie neurometaboliche da alterato metabolismo dei glicidi
- a) dei mono- e oligosaccaridi
  - galattosemia
  - intolleranza al fruttoso
- b) dei polisaccaridi e dei mucopolisaccaridi
  - 1) del glicogeno
    - carenza glicoso-6-fosfatasi (Von Gierke)
    - » maltasi acida (Pompe)
    - » enzima deramificante (Forbes o Cori)
    - » enzima ramificante (Andersen)
    - » fosforilasi muscolare (McArdle)
    - » fosforilasi epatica (Hers)
    - » fosforilasi-chinasi
    - » fosfoglicomutasi
    - » fosfoisomerasi (Satoyoshi)
    - » fosfofruttochinasi (Tarui)
    - » glicogenosintetasi
  - 2) mucopolisaccaridosi
    - MPS IH: carenza di α-L-iduronidasi (Hurler)
    - MPS IS: » α-L-iduronidasi (Scheie)
    - MPS II A/B: » iduronato-solfatasi (Hunter)
    - MPS III A: » eparan-N-solfatasi (Sanfilippo A)
    - MPS III B: » N-acetilglicosaminidasi (Sanfilippo B)
    - MPS IV: » esosamina-6-solfatasi (Morquio)
    - MPS VI A/B » arilsolfatasi B (Maroteaux-Lamy)
    - MPS VII » β-glicuronidasi
  - 3) mucolipidosi
    - ML I
    - ML II
    - ML III
    - fucosidosi
    - mannosidosi
- c) altre
  - acidosi lattica
  - encefalopatia subacuta necrotizzante di Leigh

II. Malattie neurometaboliche da alterato metabolismo dei lipidi e dei glicolipidi
- a) degli sfingolipidi
  - gangliosidosi
    - GM_1 carenza di β-galattosidasi
    - GM_2 » esosaminidasi A (Tay-Sachs)
    - GM_2 » esosaminidasi A e B (Sandhoff)
  - ceramidetriesosidosi (Fabry)
  - sfingomielinosi: carenza di sfingomielinasi (Niemann-Pick)
  - galattocerebrosidosi: carenza di gal-cerebroside-β-galattosidasi (Krabbe)
  - glicocerebrosidosi: carenza di glicocerebrosidasi (Gaucher)
  - leucodistrofia metacromatica: carenza di arilsolfatasi A (Austin)
- b) di altri lipidi
  - lipogranulomatosi (Farber)
  - *heredopathia atactica polyneuritiformis* (Refsum)
  - malattia di Wolman
- c) delle lipoproteine
  - abetalipoproteinemia (Bassen-Kornzweig)
  - ceroidolipofuscinosi

III. Malattie neurometaboliche da alterato metabolismo degli aminoacidi e degli acidi organici
- a) malattie da carente attività enzimatica
  - fenilchetonuria (+ iperfenilalaninemie)
  - tirosinemia
  - istidinemia
  - idrossichinureninuria
  - iperlisinemia
  - iperprolinemia; tipo I, tipo II, (sindrome di Joseph) e idrossiprolinemia
  - omocistinuria
  - cistationinuria
  - metioninemia
  - malattie del ciclo dell'urea:
    - deficienza di carbamilfosfatosintetasi
    - deficienze di ornitinatranscarbamilasi
    - citrullinemia
    - aciduria argininosuccinica
  - acidemie organiche:
    - acidemia propionica
    - acidemia metilmalonica
    - acidemia piroglutammica
  - malattia delle urine a sciroppo d'acero
  - iperglicinemia
  - iperalaninemia
  - iper-β-alaninemia
  - ipersarcosinemia
  - carnosinemia
- b) malattie da alterazioni del trasporto degli aminoacidi
  - malattia degli Hartnup
  - sindrome di Lowe
  - sindrome da malassorbimento di metionina
- c) malattie da alterazione del metabolismo delle nucleoproteine
  - sindrome di Lesch-Nyhan

IV. Malattie neurometaboliche da alterato metabolismo dei metalli
- rame: malattia di Menkes
- ferro: malattia di Hallervorden e Spatz
- calcio: malattia di Fahr

* Tra parentesi è indicato l'eponimo più comune.

Prevalenza

Le difficoltà nosografiche accennate pocanzi non facilitano una stima corretta della prevalenza di questo gruppo di malattie. È più esatto parlare di *prevalenza* in quanto con tale termine si intende il numero totale dei casi di una specifica malattia esistenti in un dato momento in una determinata area; con il termine *incidenza* invece si intende il numero di nuovi casi di una specifica malattia che insorgono durante un dato periodo.

Il progressivo affinamento delle tecniche diagnostiche, le maggiori conoscenze di genetica medica da parte dei pediatri e dei neurologi, l'applicazione degli *screenings* di massa sono tutti fattori che, da una parte, hanno cambiato la stima della prevalenza delle o. d., dall'altra, riducendo la percentuale di o. « idiopatiche » hanno caratterizzato il concetto di « ritardo mentale » come un complesso di sintomi e non come una malattia. Penrose (1938), su una casistica di 1280 pazienti portatori di ritardo mentale, riportava una diagnosi etiologica possibile solo in 1/3 dei casi. Più recentemente, Holmes (1972), su una casistica di 1378 soggetti istituzionalizzati, ha potuto effettuare una diagnosi etiologica nel 60% ca. dei soggetti. Ca. il 4% della popolazione studiata da quest'ultimo A. era portatrice di una o. d. Una simile percentuale (3-6%) è stata riportata ancor più recentemente, su ca. 14.000 soggetti, da Ingalls (1978) (v. tab. II); una prevalenza, quindi, non elevata, ma di crescente rilevanza medico-sociale, dato che: *a*) tende all'aumento in seguito alla maggiore sensibilità delle tecniche diagno-

Digitized by Google

stiche; *b*) in questo gruppo sono comprese molte malattie curabili o comunque prevenibili; *c*) il ritardo mentale osservato è generalmente di notevole gravità, con QI < 50 (Holmes, 1972).

Inoltre le malattie genetiche o geneticamente influenzate rappresentano una porzione della morbilità e mortalità infantile in aumento (relativo) notevole. Kabaek (1979) riporta che i decessi per malattie genetiche o geneticamente determinate, erano, nel 1900, negli U.S.A., il 3%, pari, in assoluto, al 150‰. Nel 1978 la mortalità infantile globale era scesa al 15‰; la mortalità per cause genetiche era invariata in senso assoluto e quindi saliva dal 3% al 33% delle cause di morte.

Patogenesi del danno a carico del sistema nervoso

Le o. d., in quanto secondarie a malattie ereditarie, riconoscono le cause etiologiche e i meccanismi patogenetici propri di queste ultime, cui si rimanda (v. AMINOACIDURIE; ENZIMOPATIE; LIPIDOSI; LISOSOMALI MALATTIE; e inoltre le voci relative alle singole malattie elencate nelle tabb. IV e V).

Molto schematicamente la *lesione genetica* è causa della produzione di una proteina (enzimatica, di sostegno o di trasporto) alterata (teoria « un gene - un polipeptide »). È questa la *lesione biochimica primaria* o, limitatamente alle enzimopatie, *lesione enzimatica*. La mancanza dell'enzima — o della proteina vettrice — è causa della ridotta efficienza di una via metabolica e quindi dell'accumulo del substrato a monte del blocco e della carenza del prodotto a valle. È, questa, la *lesione biochimica secondaria*. Questo squilibrio metabolico si ripercuote sulla funzione cellulare e quindi può dar luogo a una *lesione funzionale* che può anche arrivare a essere una *lesione clinica*, quando la funzione compromessa, per sede e/o entità dell'alterazione funzionale, è tale da essere clinicamente apparente.

Questo schema logico, proprio per la sua estrema generalità — e genericità — è valido, ma di relativa utilità nella comprensione della patogenesi del danno a carico del S.N.C. nelle specifiche malattie.

Nel complesso si possono ravvisare a questo punto *due vie patogenetiche* principali del danno a carico del S.N.C.: 1) quella tipica delle malattie in cui il substrato che si accumula a monte della reazione bloccata è *solubile*, o comunque riesce a passare nel compartimento extracellulare per essere poi, tutto o in parte, escreto; 2) quella tipica delle malattie cosiddette « da accumulo », in cui il substrato, *insolubile*, resta o comunque è localizzato principalmente all'interno della cellula, e finisce così per alterarne struttura e funzione.

Nel primo caso si hanno ancora due diversi meccanismi patogenetici. Il substrato o i suoi cataboliti possono svolgere un'azione tossica o disturbare l'equilibrio acido-basico o idroelettrolitico, particolarmente delicato nel neonato e nel lattante. Questa evenienza si osserva, tipicamente, nella malattia delle urine a sciroppo d'acero, nella galattosemia, nelle acidemie organiche. Ne consegue una *sindrome neurometabolica* acuta del tutto aspecifica e che costituisce, in un certo senso, la risposta comune dell'organismo del lattante a fattori etiologici diversi.

Nel caso, invece, che le sostanze che si accumulano non svolgano un'azione tossica acuta ma siano in grado di danneggiare, per *esposizione cronica*, la funzione cellulare, si osserveranno complicanze più tardive e piuttosto a carico delle funzioni più specializzate. È questa l'evenienza che si osserva più tipicamente nelle o. d., in cui i sintomi *neuropsicologici* prevalgono su quelli *neurometabolici*.

La trattazione, necessariamente schematica, tiene conto dei dati osservati sull'uomo e dei più importanti dati derivati dalla patologia sperimentale. Non ha, evidentemente, lo scopo di fornire un *corpus* coerente per lo studio della patogenesi di queste malattie, ma solo quello di indicare le ipotesi di lavoro più suggestive su cui si sta muovendo la ricerca in questo settore.

Analizziamo quindi in maggior dettaglio la patogenesi del danno neurologico nelle o. d., prendendo come paradigma i due modelli più ampiamente studiati: quello delle *aminoacidopatie* e quello delle *lipidosi*. Successivamente tenteremo di analizzare i fattori che rendono l'estrinsecazione fenotipica di una lesione genetica piuttosto variabile.

Le aminoacidopatie

Per quanto concerne le aminoacidopatie, limiteremo la discussione alla patogenesi del danno neurologico « cronico » tipico della fenilchetonuria (v.), dell'omocistinuria (v.), e in genere di tutte le forme non caratterizzate da una sindrome neurometabolica acuta: studieremo, in altri termini, il ritardo che tende a instaurarsi più lentamente, come espressione clinica di un'alterazione funzionale che permane a lungo interessando funzioni cellulari non vitali, che provoca sia una regressione di funzioni acquisite, sia, soprattutto, una non acquisizione di nuove funzioni.

L'interesse per la patogenesi di questo danno ha prodotto negli ultimi trenta anni una quantità impressionante di dati, di ipotesi e di teorie derivati soprattutto da modelli sperimentali della malattia su animali o da effetti *in vitro*. Il problema, in questo caso, è piuttosto complesso, e si pone su due versanti opposti. Il primo può essere espresso dalla domanda: « Quali sono le alterazioni del metabolismo del S.N.C. che si osservano in questo gruppo di malattie neurometaboliche? ». Il secondo versante, dalla domanda: « Come queste alterazioni metaboliche portano al ritardo mentale? ». Nel primo caso il problema è quello di scegliere, tra una miriade di dati certi, quelli più significativi. Nel secondo, in mancanza di dati certi, il problema è quello di scegliere le ipotesi di lavoro di maggior valore euristico.

Le alterazioni neurometaboliche più rilevanti per la comprensione del problema sono quelle relative a un effetto « tossico » delle sostanze presenti in eccesso, e quindi del substrato immediatamente a monte del blocco e/o di altri composti prodotti in eccesso attraverso vie metaboliche alternative: per es. fenilalanina, fenilacetato, feniletilamina nella fenilchetonuria, chetoacidi o aminoacidi a catena ramificata nella malattia delle urine a sciroppo d'acero. Questo effetto « tossico » va inteso in termini:

a) *di inibizione di funzioni enzimatiche*;

b) *di alterazione del normale equilibrio* metabolico del S.N.C. Tale squilibrio a sua volta può estrinsecarsi in termini, o di alterazione della normale concentrazione di composti funzionalmente attivi, o di alterazione della normale struttura biochimica del S.N.C.

Altro fattore di estrema importanza è il *momento* dello sviluppo anatomofunzionale del S.N.C.: è evidente che gli effetti funzionali di uno stesso fattore lesivo biochimico saranno ben diversi se questo interviene in un periodo di sviluppo e crescita intenso del sistema nervoso, quale quello che si osserva nell'uomo dal periodo immediatamente prenatale al 2° anno, oppure interviene a maturazione anatomofunzionale avvenuta.

Nella trattazione che segue si riportano dati desunti principalmente dalla fenilchetonuria (v.), ma che, almeno nel meccanismo patogenetico generale, possono essere applicati a diverse aminoacidopatie (fig. 1).

1. *Inibizione di sistemi enzimatici*. – Fenilalanina, fenilpiruvato, chetoacidi a catena ramificata, omocistina, etc., sono in condizione di inibire *in vitro* e nell'animale da esperimento numerosi sistemi enzimatici. Sulla significatività nell'uomo di questi rilievi sono giustificate molte riserve, e riporteremo solo i dati più vicini alla patologia umana.

Anzitutto la fenilalanina in eccesso appare in condizioni di

Digitized by Google

inibire il metabolismo della tirosina (inibizione competitiva della tirosinasi) e del triptofano (inibizione della triptofanoidrossilasi e della triptofanodecarbossilasi), aminoacidi estremamente importanti in quanto precursori di dopamina, noradrenalina e 5-idrossitriptamina, rispettivamente. Il fenilacetato appare anche più attivo della fenilalanina, sul metabolismo del triptofano. L'effetto della fenilalanina sulla sintesi delle amine biogene appare reversibile con la diminuzione della fenilalaninemia. I cataboliti della fenilalanina appaiono inoltre inibire *in vitro* la glutammatodecarbossilasi, un enzima della catena biosintetica del GABA. Altri sistemi enzimatici inibiti dal fenilpiruvato o dalla fenilalanina sono legati al metabolismo intermedio cellulare: esochinasi, piruvatochinasi, piruvatodeidrogenasi e carbossilasi, citratosintetasi e acetil-CoA-carbossilasi.

2. *Riduzione della concentrazione di neurotrasmettitori.* – Oltre ai neurotrasmettitori « classici » (acetilcolina, adrenalina, dopamina, 5-idrossitriptamina), numerosi aminoacidi sono considerati neurotrasmettitori putativi (ac. glutammico, GABA, glicina) e altri appaiono svolgere, invece, un'azione inibitoria sulla trasmissione (β-alanina, alanina, taurina, cistationina). Ciò costituisce la base neurochimica delle ipotesi avanzate in questo campo. Parte dei sistemi enzimatici menzionati in precedenza, e dei sistemi di trasporto cui si farà successivamente cenno, sono interessati al metabolismo di queste sostanze; nessuna meraviglia quindi se in diverse malattie sono state riportate significative modificazioni nella concentrazione di queste sostanze nei tessuti e nei liquidi fisiologici.

Già nel 1957, Pare *et al.*, avevano dimostrato una notevole diminuzione nella concentrazione di 5-idrossitriptamina nel siero dei fenilchetonurici; da allora una carenza di amine biogene è stata dimostrata da diversi AA.: citiamo solo il lavoro di McKean (1972) che ha potuto dimostrare nell'uomo una significativa riduzione di 5-idrossitriptamina, noradrenalina e dopamina in diversi nuclei della base e in zone della corteccia di soggetti affetti da fenilchetonuria. La 5-idrossitriptamina diminuirebbe per un'inibizione della triptofanodecarbossilasi o per una inibizione del trasporto del triptofano all'interno della cellula nervosa; gli altri neurotrasmettitori, per meccanismi analoghi.

La concentrazione di neurotrasmettitori tessutali e nei liquidi fisiologici è alterata anche in altre aminoacidopatie (istidinemia, omocistinuria, malattie del ciclo dell'urea, etc.) in altre o. d. (galattosemia, sindrome di Lesch-Nyhan), in o. da aberrazione cromosomica (sindrome di Down) e in forme di o. non dismetabolica, quali, ad es., la demenza primaria degenerativa senile. Ciò aumenta naturalmente l'interesse per questa alterazione biochimica nella patogenesi del danno a carico del S.N.C.: comunque, a tutt'oggi non ci sono prove definitive per una *correlazione causale* fra alterazioni nelle concentrazioni dei neurotrasmettitori e o.

3. *Inibizione di sistemi di trasporto di membrana.* – L'inibizione di sistemi enzimatici può anche manifestarsi come un'alterazione del trasporto di membrana. Questa possibilità è particolarmente suggestiva in una situazione, come quella del S.N.C., caratterizzata da un meccanismo di trasporto altamente selettivo, la barriera ematoencefalica, in grado di regolare il passaggio da un compartimento all'altro. Fin dal 1962 è noto che l'iperfenilalaninemia interferisce con la captazione di diversi aminoacidi; sia a livello intestinale (Linneweh, 1962), sia a livello cerebrale (Christiensen, 1953; McKean, 1968; Knox, 1972) si è potuta dimostrare una significativa riduzione della captazione di diversi aminoacidi, essenziali e non, tra i quali i più importanti sembrano essere la tirosina, gli aminoacidi a catena ramificata e il triptofano. Agrawal *et al.* (1970) hanno dimostrato nella fenilchetonuria che, in seguito alle alterazioni qualitative e quantitative dei *pools* aminoacidici cerebrali, si ha un'inibizione della sintesi proteica cerebrale. Gli stessi AA. concludevano che la riduzione delle sintesi delle proteine da incorporare nella mielina era in grado di ridurre la produzione di mielina, e che ciò costituiva la base patogenetica della dismielinizzazione tipica della malattia. Potrebbero così spiegarsi le alterazioni qualitative e quantitative dei lipidi cerebrali osservate in diverse aminoacidopatie (fenilchetonuria, omocistinuria, malattia delle urine a sciroppo d'acero, etc.). Un analogo ragionamento può essere fatto anche a livello della membrana cellulare e ha portato Bessmann (1972) all'ipotesi della « giustezza degli aminoacidi » (*aminoacid justification*). Secondo Bessmann l'inibizione competitiva del

LESIONE BIOCHIMICA

alterazione dell'omeostasi dei meccanismi di trasporto cellulare (l'omeostasi è meno ben controllata per gli aminoacidi essenziali)

inibizione enzimatica (fenilalanina nella fenilchetonuria, chetoacidi nella malattia delle urine a sciroppo d'acero)

blocco sintesi proteica (incorporazione aminoacidi nelle proteine del S.N.C.)

deficit di neurotrasmettitori e sintesi di serotonina

deficit nella formazione di mielina

inibizione della piruvatochinasi

ipotesi della «giustezza» di Bessmann. La sintesi proteica dipende dalla concentrazione di aminoacidi nel mezzo, e quindi da fattori genetici + ambientali

FATTORI DI VARIABILITÀ

fattori ambientali
latte materno/artificiale

eterogeneità della lesione enzimatica (un gene – un polipeptide)

DANNO CELLULARE
↓
DANNO NEUROLOGICO

Fig. 1. Patogenesi del danno neurometabolico nelle aminoacidopatie. Ipotesi basata principalmente su dati osservati nella fenilchetonuria e nella malattia delle urine a sciroppo d'acero.

trasporto di aminoacidi attraverso la barriera ematoencefalica (e attraverso la placenta) mette le cellule nervose in un ambiente squilibrato rispetto alla concentrazione aminoacidica e la carenza di alcuni aminoacidi, quali tirosina, leucina o triptofano, costituisce il fattore limitante della sintesi proteica che viene anche alterata dall'eccesso di alcuni aminoacidi nel mezzo.

Tale ipotesi è decisamente suggestiva, perché permetterebbe di sottintendere una patogenesi analoga per diverse malattie metaboliche e anche per ritardi legati a malnutrizione proteicocalorica. Di notevole interesse è il rilievo che anche nella patogenesi del danno cerebrale dell'ipotiroidismo si osservano significative alterazioni del trasporto aminoacidico della barriera ematoencefalica e dei *pools* di aminoacidi cerebrali e che, in condizioni di ipotiroidismo, sia la depressa sintesi proteica da parte delle cellule cerebrali, sia la ridotta sintesi di neurotrasmettitori appaiono secondarie a queste alterazioni del trasporto.

Anche se vi sono diversi rilievi piuttosto suggestivi resta comunque ancora da chiarire bene il passaggio dalla *lesione neurochimica* alla *lesione clinica*.

Queste difficoltà nell'interpretazione del meccanismo patogenetico del danno neurologico in queste malattie derivano anche dall'estrema aspecificità del quadro anatomopatologico. Si può dire che il rilievo più caratteristico è quello già riportato da Alvord nel 1950 e consistente in una diminuzione della mielinizzazione associata a una gliosi reattiva; un rilievo che, pur se permette di classificare la fenilchetonuria tra le malattie da dismielinizzazione (Poser e van Bogaert, 1959), non chiarisce affatto la patogenesi del danno funzionale. Un tale quadro anatomopatologico è del resto comune alle più diverse aminoacidopatie ed è generalmente descritto in casi *non trattati* o trattati tardivamente, in cui, quindi, è difficile separare gli effetti primari da quelli secondari, legati, per es., alle crisi convulsive ripetute e ad altre complicanze.

Martin e Scholte (1972) descrivendo i quadri anatomopatologici tipici di queste malattie (gliosi, dismielinizzazione, stato spongioso, alterazioni della migrazione e maturazione dei neuroni) ne fanno notare l'aspecificità, e si trovano d'accordo con Crome e Stern (1967) che affermano che « la letteratura abbonda di artefatti presentati come lesioni, del normale presentato come anormale, e di casi di incapacità a riconoscere cambiamenti legati allo sviluppo normale ».

Pur con tutte queste riserve, due rilievi istopatologici meritano la massima attenzione, specie in quanto correlabili con alcuni dei rilievi di biochimica patologica fatti precedentemente: la dismielinizzazione e le alterazioni della migrazione e maturazione neuronale.

Le *alterazioni della mielina*, secondarie alle alterazioni della sintesi proteica o al metabolismo energetico della cellula nervosa sembrano essere a un crocevia patogenetico molto importante. Si osservano nel ritardo da aminoacidopatie (fenilchetonuria, malattia delle urine a sciroppo d'acero, malattie del ciclo dell'urea, acidurie organiche), in forme di o. non dismetabolica quali ad es. quella da malnutrizione proteico-calorica, o da ipotiroidismo congenito.

Le alterazioni della mielinizzazione *non* si osservano nei casi trattati con successo; e mentre vi sono indicazioni che alcune delle lesioni biochimiche caratteristiche della malattia (metabolismo delle amine biogene, alterazioni del trasporto aminoacidico) si ripresentino alla sospensione della terapia (danno funzionale « acuto ») non vi sono indicazioni che ciò accada per l'alterazione della biosintesi mielinica (danno funzionale « cronico »). In altri termini, l'alterazione della mielinizzazione potrebbbe essere più correlata col ritardo irreversibile. Correlazione non significa, ovviamente, rapporto causale: il fenomeno potrebbe essere spiegato anche con la coincidenza temporale del massimo sviluppo funzionale del S.N.C. e della massima velocità di mielinizzazione che si osserva nel 1° anno di vita. La lesione biochimica che causa il blocco della mielinizzazione avrebbe così effetti *quantitativamente* diversi in situazioni metaboliche diverse.

Di notevole interesse, anche se molto meno studiate, sono poi le *modificazioni della migrazione e della maturazione dei neuroni*: tra i diversi studi sembra acquisire un interesse crescente a questo riguardo il comportamento della neurotubulina, una proteina contrattile che costituisce il citoscheletro del neurite in fase di sviluppo. Per lo sviluppo dei neuriti è necessario che la tubulina costituente del microtubulo vada incontro a polimerizzazione sotto l'azione del fattore τ. Nei modelli animali di ipotiroidismo congenito, la capacità di polimerizzazione della tubulina e la formazione di microtubuli appaiono sostanzialmente ridotte, e ciò è stato messo in relazione a una riduzione del fattore τ, o a una riduzione dell'energia disponibile per le sintesi proteiche, o alle alterazioni del trasporto aminoacidico di membrana (Nunez, 1978).

La polimerizzazione della tubulina, momento fondamentale dell'organizzazione citoarchitettonica del S.N.C., è stata studiata anche nei modelli sperimentali di aminoacidopatie: nel ratto iperfenilalaninemico si osservano sostanziali modificazioni della struttura primaria di questa proteina; tali modificazioni, però, non hanno effetto significativo sulla polimerizzazione.

Quanto questo possa spiegare le alterazioni neuropatologiche riportate da diversi AA., ad es. a carico dei dendriti delle cellule motorie corticali, delle cellule della corteccia cerebellare (Hojan e Coleman, 1981), o dello sviluppo sinaptico, può solo essere oggetto di eleganti ipotesi, tutte da provare.

Le malattie lisosomali

La patogenesi del danno neurologico in queste malattie è apparentemente più chiara che, ad es., nelle aminoacidopatie: ciò anche perché la lesione anatomopatologica è molto più caratteristica e ha quindi permesso, attraverso la localizzazione delle lesioni e lo studio del materiale ac-

LESIONE BIOCHIMICA

accumulo intracellulare di lipidi e glicolipidi proporzionale:
a) alla longevità della cellula;
b) all'attività della via metabolica

↓

formazione di *bilayers* lipidici endocellulari e vacuoli

↓ ← fusione con lisosomi primari o endopinocitosi di idrolasi acide

formazione lisosomi secondari

formazione corpi membranosi citoplasmatici

↓ ← inibizione di sistemi enzimatici cellulari

↓ ← danneggiamento meccanico

DANNO CELLULARE

↓

DANNO NEUROLOGICO

Fig. 2. Patogenesi del danno neurometabolico nelle malattie da accumulo lisosomale.

Digitized by Google

cumulato, una più facile correlazione tra istopatologia e lesione clinica (fig. 2).

Il blocco in una via metabolica dei polisaccaridi, dei lipidi o dei glicolipidi provoca un accumulo di queste sostanze ad alto peso molecolare. L'accumulo sarà ovviamente in rapporto alla *specializzazione* della cellula, e quindi all'attività della via metabolica bloccata, e alla *longevità* della cellula. Nella maggior parte delle o. d. si ha, in maniera esclusiva, l'accumulo prevalente o parziale di sostanze ad alto peso molecolare nel tessuto nervoso, che presenta la caratteristica di essere perenne e di avere una particolare attività della via metabolica di numerosi lipidi e glicolipidi. L'accumulo di queste sostanze all'interno del neurone provoca diversi fenomeni, di tipo chimicofisico e di tipo biologico che portano alla compartimentazione intracellulare della sostanza accumulata. Per alcune di queste molecole (lipidi e glicolipidi) almeno, la particolare struttura chimica favorisce un autoassemblaggio delle molecole a formare delle strutture bilaminari di molecole orientate spazialmente, che si ingrandiscono fino a costituire delle strutture intracellulari, circondate da una membrana, che possono fondersi con i lisosomi primari o subire un'endopinocitosi di idrolasi acide. Si formano così dei *lisosomi secondari*, caratterizzati dalla presenza di sostanza d'accumulo organizzata in strutture laminari e idrolasi acide: al microscopio elettronico questi « corpi membranosi intracitoplasmatici » appaiono in maniera piuttosto caratteristica nelle diverse malattie da accumulo.

La sostanza accumulata può quindi essere emessa nello spazio extracellulare per esocitosi del lisosoma secondario o per lisi cellulare. In tal caso viene captata dalle cellule del S.R.E., che, quindi, possono presentare fenomeni di accumulo anche se la linea metabolica bloccata non è normalmente in funzione nelle cellule reticoloendoteliali.

I quadri istopatologici che derivano da questo accumulo e quelli neuropatologici in particolare, sono così conclamati e tipici che molti AA. li hanno ritenuti *di per sé* sufficienti a spiegare il danno neurologico tipico di queste malattie.

In effetti, ciò non è del tutto vero: il danno cellulare non origina *solo* dall'occupazione dello spazio intracellulare. Valga come esempio quello delle cellule epatiche, nella gangliosidosi, che, nonostante la grave vacuolizzazione non dimostrano segni di insufficienza funzionale. Certo molto più importante, a livello del tessuto nervoso, è l'inibizione di diversi sistemi enzimatici apparentemente sintetizzati in maniera normale, ma non attivati o comunque inibiti. Molti dei sistemi enzimatici così modificati sono quelli già incontrati nelle aminoacidopatie, alcuni deputati alla biosintesi delle amine biogene e alcuni che intervengono nel metabolismo intermedio cellulare.

Le cellule nervose vanno comunque progressivamente incontro a modificazioni funzionali tali da esitare nella neuronolisi e nella gliosi reattiva estesa ad ampie zone del S.N.C.

V. anche: LISOSOMI (VIII, 2260); LISOSOMALI MALATTIE (VIII, 2255).

Variabilità dell'estrinsecazione fenotipica

Lo schema patogenetico fin qui schematizzato è piuttosto ingenuo e si limita a ipotizzare una sola relazione causa-effetto (genotipo-fenotipo). Se questa fosse la situazione reale si avrebbe una distribuzione discontinua dei caratteri fenotipici tra soggetti affetti, oligofrenici, e soggetti non affetti, normali. In effetti non è questo il caso e, come abbiamo già in precedenza accennato, esiste una gamma notevole di risposte cliniche a lesioni biochimiche uguali e, viceversa, quadri clinici sovrapponibili possono avere alla base lesioni biochimiche molto diverse qualitativamente e quantitativamente.

In effetti il deficit funzionale alla base dell'o. d. riconosce la sua causa in un insieme di fattori genetici e ambientali, ed è solo la somma algebrica di questi diversi fattori a far sì che un dato soggetto superi la soglia disfunzionale al di là della quale si ha il danno a carico del S.N.C. Questa soglia è probabilmente età-dipendente e, per le malattie in oggetto, è inversamente proporzionale alla velocità di sviluppo del S.N.C. Quindi, schematicamente, la variabilità del fenotipo può essere dovuta, o a *fattori genetici*, o a *fattori ambientali*, o, più spesso, a un'*interazione tra i due gruppi* di fattori.

L'*eterogeneità della lesione enzimatica* è uno dei fattori di variabilità di origine genetica. « Lesione enzimatica » è un concetto molto più ampio del concetto di assenza di un dato enzima, e comprende anche la ridotta efficienza della via metabolica per modificazioni strutturali dell'enzima o per modificazioni dell'ambiente di reazione, per alterazioni del coenzima, per modificazioni dell'efficienza delle reazioni enzimatiche alternative, etc. Va poi tenuto conto che, dato che molti enzimi sono costituiti da diversi polipeptidi, mutazioni genetiche diverse possono agire sullo stesso enzima. Molto importante come fattore di variabilità è poi la possibilità di induzione di enzimi da parte dell'eccesso di substrato e l'efficienza delle reazioni alternative; due fattori questi che tendono a compensare la lesione enzimatica.

I *fattori ambientali*, hanno poi un ruolo fondamentale nel determinare la variabilità fenotipica. Un esempio illuminante è riportato da Gaull (1975) descrivendo due fratelli omocistinurici: il primo, allattato al seno, portatore di un danno relativamente lieve; il secondo, allattato artificialmente, con danno notevolmente più grave. La variabilità di risposta si spiegava con il basso contenuto proteico e di metionina e con la ricchezza in cistina del latte materno.

Nelle malattie autosomiche recessive (la maggior parte delle o. d.), un certo grado di lesione enzimatica è dimostrabile anche nell'eterozigote, in cui, però, la presenza di un allele « normale » impedisce, in genere, la comparsa di manifestazioni cliniche (portatori sani).

Diversi rilievi impongono un riesame critico di questo concetto; per es., quello, noto da molti anni (Munro, 1947), di una maggiore incidenza di o. rispetto a quella teoricamente prevedibile nel gentilizio di soggetti affetti da fenilchetonuria, o quello più recente di un'elevata incidenza di disturbi neuropsicologici negli eterozigoti per la fenilchetonuria. Anche la bassa incidenza del ritardo da fenilchetonuria nelle zone e nelle etnie a basso consumo proteico, potrebbe essere legata, oltre che a una possibile ridotta fertilità dell'eterozigote, alla minore spinta di fattori ambientali nel superare la soglia del ritardo.

Un esempio molto esplicativo di queste complesse interazioni tra assetto genetico individuale e ambiente è quello dell'eterozigote per la fenilchetonuria. Se il feto non è portatore, ma la madre è eterozigote, e se l'apporto proteico alla madre è equilibrato, si avrà un rischio lieve di squilibrio aminoacidico e quindi di danno. Se il feto e la madre sono ambedue eterozigoti, i fattori genetici porteranno il feto più vicino alla soglia di rischio di danno. La situazione più rischiosa si avrà ovviamente quando uno dei due, o ambedue, saranno omozigoti; il rischio di danni neurologici pertinente ai fattori genetici sarà così elevato da richiedere un attentissimo controllo dei fattori ambientali (dieta alla madre, etc.). In altri termini, la situazione genetica materna è il determinante della situazione ambientale del feto, e i due fattori, più quello alimentare materno, possono amplificarsi vicendevolmente. È questo il punto centrale dell'ipotesi di Bessmann (1972) sull'intervento dei fattori genetici e ambientali nella patogenesi delle aminoacidopatie.

Il normale sviluppo intellettivo è quindi influenzato da diversi fattori genetici e dalla loro interazione con fattori ambientali e nutrizionali. Questa multifattorialità è alla base della distribuzione continua del danno neurologico che si osserva nelle o. d., e spiega anche l'impossibilità di formulare una teoria patogenetica univoca.

Le strategie diagnostiche

Una diagnosi precoce e accurata della natura dismetabolica di un'o. è talora essenziale per un trattamento effi-

Digitized by Google

TAB. VI. MANIFESTAZIONI CLINICHE PIÙ FREQUENTEMENTE ASSOCIATE ALLE OLIGOFRENIE DISMETABOLICHE

Esame obiettivo	Manifestazioni cliniche	Oligofrenie dismetaboliche
Testa	macrocefalia	malattia di Alexander gangliosidosi GM_1 e GM_2 mucopolisaccaridosi
	microcefalia	distrofia muscolare sindrome di Fanconi fenilchetonuria malattia di Krabbe ceroidolipofuscinosi
Facies	caratteristica	gangliosidosi GM_1 mucopolisaccaridosi mucolipidosi ipotiroidismo
Occhio	cataratta	ipotiroidismo congenito galattosemia distrofia miotonica pseudoipoparatiroidismo sindrome di Lowe
	dislocazione del cristallino	sindrome di Marfan omocistinuria
	nubecole corneali	mucopolisaccaridosi I, II, III sindrome di Lowe fucosidosi
	teleangettasie sclerali	malattia di Fabry atassia-teleangettasia fucosidosi II
	fundus: macchia rosso-ciliegia	gangliosidosi malattia di Niemann-Pick leucodistrofia metacromatica
	fundus: retinopatia pigmentosa	leucodistrofia metacromatica lattosilceramidosi gangliosidosi malattia di Niemann-Pick
	atrofia ottica	malattia di Krabbe leucodistrofia metacromatica gangliosidosi GM_1, GM_2 malattia di Niemann-Pick
	degenerazione tapetoretinica	leucodistrofia metacromatica malattia di Hallervorden-Spatz malattia di Refsum mucopolisaccaridosi
	glaucoma	mucopolisaccaridosi mucolipidosi II
Orecchio	malformazioni	comuni nelle anomalie cromosomiche e (a eccezione della sindrome di Fanconi) nelle oligofrenie dismetaboliche
	sordità di conduzione sordità nervosa iperacusia	mucopolisaccaridosi iperprolinemia I gangliosidosi malattia di Krabbe
Cute	pigmentazione ridotta	fenilchetonuria istidinemia malattia di Menkes
	pigmentazione aumentata	adrenoleucodistrofia
	cute ruvida, sottile	omocistinuria sindrome di Marfan
	cute ruvida, spessa	gangliosidosi GM_1 mucopolisaccaridosi mucolipidosi II fucosidosi ipotiroidismo
	noduli sottocutanei	xantomatosi cerebrotendinea malattia di Farber sindrome di Lesch-Nyhan
	fotosensibilità	malattia Hartnup
	flush malare	omocistinuria

Digitized by Google

Segue: **TAB. VI. MANIFESTAZIONI CLINICHE PIÙ FREQUENTEMENTE ASSOCIATE ALLE OLIGOFRENIE DISMETABOLICHE**

Esame obiettivo	Manifestazioni cliniche	Oligofrenie dismetaboliche
Capelli e peli	fini, fragili	omocistinuria ipotiroidismo sindrome di Marfan
	fragili, nodosi	aciduria argininosuccinica sindrome di Menkes
	alopecia	acidosi lattica familiare
	canizie precoce	atassia-teleangettasia malassorbimento di metionina
	irsutismo	mucopolisaccaridosi mucolipidosi II
Apparato osteoarticolare	fratture patologiche	sindrome di Marfan omocistinuria
	deformità diverse	mucopolisaccaridosi mucolipidosi
Epatosplenomegalia		gangliosidosi malattia di Niemann-Pick lattosilceramidosi glicogenosi I e III mucolipidosi malattia di Gaucher ceroidolipofuscinosi aciduria argininosuccinica idrossichinureninuria omocistinuria sindrome di Lowe
Atassia		aciduria argininosuccinica atassia-teleangettasia iperammoniemia malattia Hartnup aciduria piroglutammica carenza piruvato decarbossilasi malattia di Hallervorden-Spatz
Crisi convulsive	neonatali	iperammoniemia I e II acidurie organiche malattia delle urine a sciroppo d'acero galattosemia glicogenosi
	infantili	iper-β-alaninemia iperlisinemia iperammoniemia ipoglicemia da glicogenosi I, III, IV, VI aciduria argininosuccinica iperglicinemia iperprolinemia intolleranza alla lisina malattia delle urine a sciroppo d'acero sindrome da malassorbimento di metionina fenilchetonuria ipoglicemia da glicogenosi I, III, IV, VI gangliosidosi
Tono muscolare	diminuito	gangliosidosi GM_1 sindrome di Lowe sindrome di Marfan sindrome di Fabry
	aumentato	mucopolisaccaridosi I sindrome di Menkes
Tremore		citrullinemia malattia Hartnup ipersarcosinemia lattosilceramidosi
Odori caratteristici		acidemia isovalerica malattia delle urine a sciroppo d'acero sindrome da malassorbimento di metionina fenilchetonuria

Digitized by Google

cace e sempre necessaria per il *counseling* genetico, la diagnosi prenatale sulle successive gravidanze, la progettazione più precoce possibile degli interventi riabilitativi. In pratica però, a eccezione delle malattie in cui esistono dei programmi di *screening* neonatale di massa, la diagnosi tende a essere piuttosto tardiva. Le maggiori conoscenze sullo sviluppo del bambino da parte dei genitori e lo sviluppo di una « coscienza genetica » tra gli operatori sono tutti fattori che tendono a diminuire l'età a cui si comincia a sospettare un ritardo e a cui si dà inizio al processo diagnostico. Questo è composto di due termini: 1) diagnosi della *patogenesi neurometabolica di un'o.*; 2) diagnosi della *specifica malattia.*

La prima questione è prevalentemente di ordine clinico. I dati *anamnestici* (consanguineità, luogo di origine, ricorrenza nel gentilizio della malattia) sono essenziali. I dati relativi alla *gravidanza* e al *parto* generalmente non danno indicazioni caratteristiche. Un dato da rilevare è la presenza di un intervallo libero neonatale, di durata variabile, prima della comparsa di sintomi. Vi sono poi dei sintomi (tab. VI) che, associati a un quadro di mancate acquisizioni o di regressione psicomotoria, permettono di formulare un'ipotesi diagnostica plausibile e accettabilmente delimitata.

Oltre a questi sintomi prevalentemente somatici vi sono poi quelli legati al danno neurologico. Di importanza fondamentale è, anzitutto, l'*età dell'esordio*: tanto più questa è precoce, tanto maggiore sarà l'estensione delle funzioni compromesse, dato che a essere alterata non è la *singola funzione*, ma tutto il *programma di organizzazione funzionale* del S.N.C.; si associeranno così aspetti di regressione amplificati dagli aspetti di non progressione. Se, invece, la malattia fa la sua comparsa in un'età in cui le diverse funzioni si sono già organizzate, si avrà in generale una maggiore tendenza ad avere dei *segni circoscritti* di sofferenza neurologica.

Altro dato essenziale è la presenza di *progressione* del danno a carico del S.N.C. Questo fenomeno è estremamente importante e significativo: spesso è più indicativo della stessa quantificazione del deterioramento intellettuale o motorio e può fornire dati utili alla diagnosi, oltre che alla prognosi. Anche questo fenomeno è legato strettamente al momento di insorgenza della malattia, in quanto, a parità di lesione biochimica, in età diverse può aversi, o la semplice regressione di una funzione, o il quadro ben più grave di regressione e mancata organizzazione. Si tratta, cioè, di tentare una valutazione « dinamica » della situazione neuropsicologica del paziente, valutando sempre il divenire del deficit.

Nell'ambito delle diverse o. d. possono enuclearsi delle forme che presentano una sintomatologia prevalente a carico degli emisferi cerebrali, delle malattie con sofferenza prevalente a carico dei nuclei della base, o del tronco dell'encefalo, del cervelletto, del midollo. Anche questa classificazione è frutto di una schematizzazione eccessiva (per es., nella fenilchetonuria vi sono segni di alterazione a carico sia della funzione emisferica che dei nuclei della base e del tronco): in ogni modo è utile per la formulazione di un'ipotesi diagnostica. Tra l'altro, con le attuali possibilità di T.A.C. è spesso possibile confermare una simile localizzazione.

La sofferenza a carico degli *emisferi cerebrali*, comune a quasi tutte le o. d., è caratterizzata clinicamente da deterioramento intellettivo e motorio, disturbi del linguaggio, epilessia, amaurosi.

Le o. d. che più frequentemente danno luogo a questo quadro neurologico sono le aminoacidopatie non « acute » (fenilchetonuria, omocistinuria, istidinemia, etc.), le malattie lisosomali, compresa la ceroidolipofuscinosi, le leucodistrofie.

Il quadro clinico è ovviamente età-dipendente, sicché si possono enucleare le tre seguenti forme principali (Bugiani, 1979).

a) Una *forma infantile precoce*, caratterizzata da un arresto dello sviluppo psicomotorio intorno agli 8-12 mesi, mancanza delle acquisizioni ulteriori, epilessia spesso di tipo mioclonico. Può evolvere verso l'amaurosi e la spasticità.

b) Una *forma infantile tardiva*, caratterizzata invece dalla regressione di funzioni già organizzatesi. Presenti spesso turbe del carattere che possono mentire un autismo. Si ha una regressione delle funzioni simboliche, disturbi del linguaggio. Specialmente nelle forme leucodistrofiche, possono associarsi segni cerebellari (atassia) e una sindrome piramidale che progressivamente esita in rigidità decerebrata.

c) Una *forma dell'adolescente* e *dell'adulto*, i cui primi segni possono essere psichiatrici (quadri di psicosindrome organica o francamente psicotici), cui però si associano segni di sofferenza neurologica focale.

Altre o. d. sono dominate invece da *sintomi legati a sofferenza dei nuclei della base*. Assieme all'o. saranno presenti disturbi distonici, quali: atetosi, coreoatetosi e altri movimenti involontari, disturbi del tono muscolare. Oltre a molte malattie lisosomali, in cui la sofferenza nucleare è generalmente secondaria rispetto ai disturbi delle funzioni cerebrali, questa sintomatologia è particolarmente evidente:

a) nella sindrome di Lesch-Nyhan (distonia, coreoatetosi, iperreflessia, automutilazioni);

b) nel morbo di Wilson (rigidità, tremori, bradicinesia).

La sofferenza del *tronco dell'encefalo* è di riscontro piuttosto raro nelle o. d., eccezion fatta per gli stadi molto avanzati o terminali. È invece piuttosto precoce nell'encefalopatia necrotizzante di Leigh, in cui le alterazioni anatomopatologiche intorno all'acquedotto di Silvio e dei nuclei della base, provocano ipotonia, disturbi del ritmo respiratorio, etc.

La sofferenza cerebellare è molto frequente nelle o. d., tanto che in passato un gruppo di queste malattie era stato classificato come « atassie ereditarie ». È presente e domina il quadro clinico nella sindrome di Louis-Bar, nella malattia di Hallervorden-Spatz, nella malattia di Refsum, nell'adrenoleucodistrofia, nella xantomatosi cerebrotendinea di Van Bogaert.

Sulla base delle precedenti osservazioni dovremmo essere arrivati, nel nostro processo diagnostico, a formulare almeno l'ipotesi di *malattia neurometabolica* e dovremmo anche avere una qualche ipotesi sul tipo di malattia (lisosomale, aminoacidopatie, etc., oppure del metabolismo glicidico, lipidico, protidico o dei pigmenti).

A questo punto è possibile trarre utili informazioni da una serie di test chimicoclinici caratterizzati da basso costo, rapidità di applicazione e in grado di permettere un primo *screening* di malattie diverse (tab. VII).

Un'opportuna combinazione di questi e altri test, secondo lo schema logico esposto in fig. 3, permette di ottenere una capacità discriminante ben superiore al singolo test, ed è generalmente sufficiente per escludere le malattie metaboliche più comuni e diffuse. Se si riesce a passare dall'ipotesi « neuropatia metabolica » all'ipotesi « neuropatia da alterato metabolismo protidico-glicidico-lipidico » è generalmente possibile applicare test successivi con elevato grado di capacità discriminante e arrivare alla diagnosi.

Il problema di fondo della diagnosi di queste malattie è

Digitized by Google

TAB. VII. TEST DI PRIMA ISTANZA PER LE MALATTIE NEUROMETABOLICHE

Test	Campione	Bersaglio
Phenistix® $FeCl_3$	urine	Fenilchetonuria; tirosinemia; istidinemia; malattia delle urine a sciroppo d'acero
Dinitrofenilidrazina	urine	Malattia delle urine a sciroppo d'acero; tirosinemia; fenilchetonuria; aciduria isovalerica; iperglicinemia; istidinemia
Cianuro-nitro-prussiato	urine	Omocistinuria; cisteina-disulfiduria; ipermetioninemia; cistationinuria
Sostanze riducenti urinarie	urine	Galattosemia; sindrome di Fanconi; tirosinemia; pentosuria; intolleranza al fruttoso
Mucopolisaccaridi urinari (*Spot* test)	urine	Mucopolisaccaridosi; gangliosidosi GM_1
Cromatografia Aminoacidi urinari (Monodimensionale-TLC)	urine	Aminoacidopatie diverse; malattie del trasporto degli aminoacidi; galattosemia
Cromatografia Aminoacidi plasmatici (Monodimensionale-TLC)	plasma	Aminoacidopatie diverse
Ammoniemia	plasma	Malattie del ciclo dell'urea; acidurie organiche
Riserva alcalina	sangue	Acidurie organiche; glicogenosi; malattia delle urine a sciroppo d'acero; acidosi lattica
Vacuoli linfocitari	sangue (striscio)	malattie lisosomali
Lattato e piruvato	sangue	Acidosi lattica; glicogenosi; malattia di Leigh

però quello di ottenere una diagnosi in tempi utili agli interventi terapeutici e riabilitativi. Per alcune malattie (fenilchetonuria, malattia delle urine a sciroppo d'acero, omocistinuria, galattosemia, ipotiroidismo), la mancanza, in tempo utile, di sintomatologia caratteristica e l'esistenza di terapie adeguate purché instaurate precocemente impone il ricorso a tecniche diagnostiche di massa (v. PERINATALE PATOLOGIA, *screening genetico perinatale*). In altre malattie, caratterizzate da un'incidenza più elevata in gruppi etnici definiti, o comunque da un maggior rischio in popolazioni selezionate (cfr. ad es. lo *screening* della malattia di Tay-Sachs o gangliosidosi GM_1 nelle etnie ebree Ashkenazite), è possibile il ricorso a metodiche di *screening* mirato. Negli altri casi, l'unica possibilità di una diagnosi precoce è culturale e organizzativa. Culturale, in quanto dipendente dall'atteggiamento del medico, che deve pensare a queste malattie; organizzativa, in quanto devono essere disponibili le risorse diagnostiche, spesso altamente specializzate, da utilizzare.

Terapia e prevenzione

Le terapie riabilitative o di supporto del paziente affetto da un ritardo mentale a etiologia metabolica non sono specifiche di questo gruppo di malattie e quindi non sono pertinenti a questa trattazione. Data la patogenesi di queste malattie, gli obiettivi della terapia specifica potranno essere: *a*) la correzione dell'accumulo del substrato e della carenza del prodotto della reazione bloccata (lesione biochimica secondaria e terziaria); *b*) la correzione della lesione enzimatica (lesione biochimica primaria); *c*) la correzione della lesione genetica.

a) *Terapia a livello della lesione biochimica secondaria e terziaria*. – È possibile attraverso tre vie principali: 1) restrizioni dietetiche; 2) tecniche di deplezione del substrato; 3) tecniche di blocco metabolico.

1) *Dietoterapia*. – È stata la prima ad essere usata con successo nella terapia della fenilchetonuria (Bickel, 1953) ed è stata successivamente applicata per una ventina di o. d., dall'argininemia alla tirosinemia, dall'omocistinuria alla galattosemia.

Gli svantaggi della terapia dietetica sono l'alto costo degli alimenti da utilizzare, le difficoltà e i problemi psicologici legati alla somministrazione fino all'adolescenza, e in alcuni casi per tutta la vita, di una dieta molto poco appetibile e di aspetto artificiale. Si sono quindi ricercate delle possibili alternative.

Una variante della restrizione dietetica è il *controllo enzimatico dell'assorbimento*. Utilizzata con successo nella fenilchetonuria, questa tecnica si basa sull'assunzione di un enzima capace di convertire la fenilalanina dietetica, distruggendola *prima* dell'assorbimento.

Alla restrizione dietetica può essere associata la somministrazione del prodotto a valle della reazione bloccata. Questa variante della terapia sostitutiva è stata utilizzata, ad es., nella fenilchetonuria con la somministrazione di tirosina, o nella malattia di Menkes con la somministrazione di rame.

2) *Tecniche di deplezione del substrato*. – Il prototipo di queste tecniche è la somministrazione di *chelanti*, quali la D-penicillamina nel morbo di Wilson (v. EPATOLENTICOLARE DEGENERAZIONE). Un'altra possibilità è quella di *forzare delle vie metaboliche alternative* per l'escrezione di composti dannosi. Somministrando arginina in dosi farmacologiche nei soggetti con carenza di argininosuccinasi si favorisce l'escrezione di ammoniaca; somministrando glicina nei soggetti con acidemia isovalerica si favorisce l'escrezione di isovalerilglicina e quindi diminuisce la concentrazione di isovalerato.

La *plasmaferesi* (v.) è stata particolarmente usata in alcune lipidosi, quali la malattia di Refsum, la malattia di Fabry e di Gaucher. Nelle altre lipidosi, in cui non si ha sufficiente accumulo di lipidi nel plasma, il metodo non appare facilmente applicabile. Una variante della pla-

Digitized by Google

Ipotesi: Neuropatia metabolica →

I LIVELLO

Laboratorio di chimica clinica
— ionogramma
— sostanze riducenti
— glicemia
— chetoni
— riserva alcalina
— ammoniemia
— emocromo
— $FeCl_3$
— cromatografia monodimensionale degli aminoacidi

Laboratorio di neurofisiopatologia
— EEG sotto sonno
— EMG

Oculista
— lampada a fessura
— fondo dell'occhio

Radiologia
— Rx standard del cranio
— Rx torace
— Rx colonna vertebrale

12-24 h

→ **Ipotesi:** malattia del metabolismo, dei glicidi, dei lipidi, degli aminoacidi, etc. → **Terapia sintomatica**

II LIVELLO

Laboratorio specializzato
— cromatografia degli aminoacidi e dei glicidi
— gaseromatografia degli acidi organici
— dosaggio enzimi tessutali

Laboratorio di neurofisiopatologia
— potenziali evocati
— velocità di conduzione motoria (VCM) e sensoriale (VCS)

Oculista
— elettroretinogramma

Radiologia
— T.A.C.

Consulenza genetica

→ **Diagnosi** → **Terapia etiologica e/o sintomatica** — *Counseling*

Fig. 3. Esempio della integrazione di test di patologia clinica, neurofisiopatologia, etc. finalizzati alla diagnosi della natura di una o. d. I test di primo livello, non diagnostici servono a precisare l'ipotesi diagnostica e a restringere il campo delle ipotesi al fine di intervenire con test di secondo livello, più sensibili, più specifici e più costosi. Caratteristica comune dei test di primo livello è, oltre al basso costo, l'estrema rapidità di esecuzione (12-24 h). Uno schema logico bifasico di questo tipo ha il vantaggio di permettere interventi operativi (terapia, etc.) già a livello dei test di prima istanza.

smaferesi, che non presenta gli svantaggi di eccessiva perdita di proteine plasmatiche e di altre sostanze utili è la dialisi extracorporea.

3) *Tecniche di inibizione metabolica.* – Un esempio tipico è quello della sindrome di Lesch-Nyhan, in cui si evita l'accumulo di ac. urico somministrando allopurinolo, che blocca la xantinossidasi.

b) *Terapia a livello della lesione biochimica primaria (lesione enzimatica).* – L'aumento nell'attività dell'enzima carente può essere ottenuto: 1) somministrando il coenzima, 2) somministrando gli enzimi.

Numerose malattie metaboliche — acidemie organiche, aminoacidopatie, etc. — dimostrano di rispondere alla somministrazione delle vitamine che funzionano come coenzima dell'enzima carente. L'efficacia clinica della terapia, associata o meno alle terapie dietetiche precedentemente menzionate, è variabile. In termini di stimolazione dell'attività enzimatica l'effetto non è massivo, ma anche piccoli aumenti dell'attività enzimatica sono in condizione di esercitare effetti profondi sulla lesione biochimica secondaria.

La somministrazione dell'*enzima* può essere ottenuta con mezzi diversi, raggruppabili in due principali approcci: quello dell'*allotrapianto* e quello della *somministrazione dell'enzima* vero e proprio.

Il trapianto di midollo, utilizzato abbastanza ampiamente per le sindromi da immunodeficienza e per la sindrome di Wiskott-Aldrich, non è stato finora utilizzato nelle o. d. In queste malattie si è preferito tentare, con risultati tuttora in corso di valutazione, il trapianto di fegato (nel morbo di Wilson e nella malattia di Niemann-Pick), il trapianto di milza (nella malattia di Gaucher), il trapianto renale (nella malattia di Gaucher, di Fabry, nella sindrome di Fanconi). Si è anche tentato il trapianto di fibroblasti in coltura prelevati da parenti istocompatibili nei soggetti affetti da mucopolisaccaridosi. La valutazione dei risultati di queste terapie è ancora in corso.

Una terapia di sostituzione con l'enzima è stata inizialmente tentata in alcune o. d. (mucopolisaccaridosi in particolare) somministrando plasma fresco normale. Successivamente, in questi ultimi anni, si è tentato di som-

Digitized by Google

ministrare enzimi preparati in maniera tale da proteggere l'enzima dalla bioinattivazione e il paziente dal potenziale immunogeno della proteina enzimatica. I risultati preliminari hanno dimostrato la fattibilità di un tale approccio. Il problema di fondo era però rappresentato dalla difficoltà di portare l'enzima a contatto con le cellule bersaglio del S.N.C., dato che la semplice somministrazione endovenosa non appare efficiente. Si è allora tentato di utilizzare un sistema di trasporto mediato dagli specifici recettori enzimatici, o, più largamente, si sono utilizzati come vettori delle vescicole lipidiche (liposomi) o degli eritrociti all'interno dei quali venivano intrappolati con mezzi diversi gli enzimi carenti. Queste tecniche sono state provate in diversi casi di glicogenosi tipo II, malattia di Gaucher, malattia di Fabry. La metodica dell'intrappolamento negli eritrociti appare molto più promettente, sia perché scevra dei pericoli della somministrazione dei liposomi (effetti immunologici, interferenze con costituenti plasmatici diversi), sia perché è possibile ottenere una prolungata permanenza in circolo proteggendo gli eritrociti dalla lisi.

c) *Terapia della lesione genetica.* – È evidente che il trattamento ideale per le malattie in oggetto dovrebbe essere l'introduzione di un codice genetico corretto nel genoma degli individui affetti. Una tale possibilità è finora preclusa dalla mancanza di una metodologia per l'inserimento di frammenti di DNA in maniera compatibile con la normale trascrizione, traslazione e regolazione dell'espressione genetica. D'altra parte, le attuali prospettive dell'ingegneria genetica rendono tutt'altro che avveniristica una tale prospettiva.

Prevenzione. – La prevenzione primaria di questa malattia è possibile solo in seconda istanza, fatta la diagnosi, intervenendo successivamente sulla famiglia e gli eterozigoti: 1) col *counseling* genetico, 2) colla diagnosi prenatale.

La prevenzione secondaria (delle complicanze) si avvale della diagnosi precoce attraverso lo *screening* neonatale di massa e lo *screening* mirato.

La trattazione di queste metodiche preventive esula dagli scopi della presente voce; si rimanda perciò alle voci: GENETICA UMANA (VI, 2395); PERINATALE PATOLOGIA; PRENATALE DIAGNOSI.

Bibliografia

Bessmann S. P., *J. Pediatr.*, 1972, **81**, 834.
Bollea G., Baldassarre E., *Le oligofrenie dismetaboliche*, in *Quaderni di Infanzia Anormale*, 1966, **6**.
Bondy P. K., Rosenberg L. E., *Metabolic Control and Disease*, 1980, 8 ed., Saunders, Philadelphia.
Bugiani O., *Prospett. Pediatr.*, 1979, **36**, 415.
Craft M., *Tredgold's Mental Retardation*, 1977, 12 ed., Bailliere Tindall, London, p. 42.
Desnick R. J., Grabowski G. A., *Advances in the Treatment of Inherited Metabolic Diseases*, in Hanis H. ed., *Advances in Human Genetics*, 1981, Plenum, New York.
Durand P., *Prospett. Pediatr.*, 1979, **36**, 389.
Galjard H., *Genetic Metabolic Diseases. Early Diagnosis and Prenatal Analysis*, 1980, Elsevier-North Holland, Amsterdam.
Gaull G. E., Tallan H. H. *et al.*, *Pathogenesis of Brain Dysfunction in Inhorn Errors of Amino Acid Metabolism*, in Gaull G. E. ed., *Biology of Brain Dysfunction*, vol. 3, 1975, Plenum, New York, p. 47.
Kaufman S., *Phenylketonuria: Biochemical Mechanism*, in Agranoff B. W., Aprison M. H. eds., *Advances in Neurochemistry*, 1977, Plenum, New York.
Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 1978, 4 ed., McGraw-Hill, New York.
Swaiman K. F., Menkes J. H., Prensky A. L., *Metabolic Disorders of the Central Nervous System*, in Swaiman K. F., Wright F. F. eds., *Practice of Pediatric Neurology*, 1975, Mosby, St. Louis, p. 359.

ITALO ANTONOZZI E GABRIEL LEVI

OLIGOIDRAMNIO: V. POLIDRAMNIO E OLIGOIDRAMNIO.

OLIGOMENORREA

Sin.: opsomenorrea; spanomenorrea. - F. *oligoménorrhée*. - I. *oligomenorrhea*. - T. *Oligomenorrhöe*. - S. *oligomenorrea*.

Termine coniato da Schröder per indicare la mestruazione a ritmo ritardato, con intervallo, cioè, tra un flusso mestruale e l'altro, superiore alle 4 settimane. La mestruazione a ritmo ritardato può, per quantità, essere scarsa o abbondante: in genere, però, è associata a ipomenorrea.

V. anche: MESTRUAZIONE (IX, 966); OVAIO.

RED.

OLIGOSPERMIA

Sin.: ipospermia. - F. *oligospermie*. - I. *oligospermia*. - T. *Oligospermie*. - S. *oligospermia*.

Con questo termine si indica la diminuzione del numero degli spermatozoi contenuti nell'eiaculato rispetto ai valori normali. Essendo tali valori, per l'uomo, compresi tra 60 e 120 milioni di spermatozoi per ml, si è convenuto di definire *moderata* l'oligospermia compresa tra 30 e 60 milioni/ml, *media* quella tra 10 e 30, *grave* quella al di sotto dei 10 milioni/ml.

Esistono: un'o. fisiologica dell'età pubere, del periodo, cioè, in cui la funzione spermiogenetica, in evoluzione, non ha ancora raggiunto lo sviluppo completo, e un'o. fisiologica della senescenza, legata, invece, all'involuzione della gonade.

Per quanto riguarda le altre forme di o. si rimanda alla voce SPERMA. V. anche: STERILITÀ

RED.

OLIGURIA

F. *oligurie*. - I. *oliguria*. - T. *Oligurie*. - S. *oliguria*.

Per *oliguria* si intende l'emissione di una quantità di urina inferiore ai 400 ml nelle 24 h (ca. 0,25 ml/kg/h) da parte di un soggetto di peso e dimensioni normali.

In queste condizioni, infatti, il volume urinario non è in grado di preservare a lungo l'equilibrio metabolico del paziente se non si interviene terapeuticamente.

Il volume di urine escreto in una giornata da un soggetto sano risulta estremamente variabile e, in ultima analisi, dipende dalla capacità del rene di concentrare le urine e dal carico di soluti presentati all'organo. In condizioni normali questo è in grado di raggiungere valori massimi di osmolarità da 1300 a 4000 mOsm per kg di acqua (tale carico di soluti richiede un volume urinario di almeno 1 l). In condizioni patologiche e/o di ipermetabolismo (ad es. sepsi) il carico di soluti può aumentare notevolmente mentre può ridursi la capacità di concentrare le urine. Un paziente settico ipercatabolico può di fatto considerarsi oligurico anche con un flusso urinario di 700 ml al giorno. In genere, in condizioni morbose di una certa gravità, un flusso urinario di 0,8-1,0 ml/kg/h costituiscono un livello minimo accettabile al disotto del quale già si può parlare di o. Va in ogni caso rilevato che quando il flusso urinario è basso, è difficile calcolare con esattezza il volume delle urine emesse e che in tal caso è frequente un errore di valutazione di 50-100 ml.

La frequenza con cui l'o. si associa a insufficienza renale richiede una tempestiva categorizzazione etiologica della condizione morbosa soggiacente e, in particolare, la

Digitized by Google

definizione se l'o. è di origine prerenale, renale o postrenale.

Una riduzione del flusso ematico al rene e quindi del filtrato glomerulare, quale può verificarsi in corso di shock, vasodilatazione periferica, ipovolemia, infarto miocardico, riduzione del volume plasmatico effettivo (cirrosi, scompenso congestizio), etc., è responsabile dell'*o. prerenale*. In tali condizioni il rene stimola la secrezione di aldosterone e incrementa il riassorbimento del Na^+ nel tubulo prossimale. Ne consegue che le urine sono di volume ridotto con bassa concentrazione di Na^+ (< 20 mEq/l), e alta di K^+ e hanno un'elevata osmolarità (rapporto osmolare urine/plasma superiore a 2).

L'o. è anche frequente in corso di malattie renali (*o. renale*), quali, ad es., le glomerulonefriti, la necrosi tubulare acuta e la necrosi corticale. Nel caso delle glomerulopatie la riduzione del volume urinario è legata al drastico ridursi della filtrazione glomerulare mentre nelle necrosi tubulari acute concorrono anche altri fattori (v. NEFROPATIE MEDICHE; RENE E BACINETTO, *insufficienza renale*). In caso di necrosi corticale si può arrivare, quando il danno è esteso, fino alla totale anuria (v.). Anche nell'insufficienza renale cronica in fase terminale è frequente il rilievo di o. Nell'o. renale, oltre alla riduzione del filtrato glomerulare, è quasi sempre presente una turba del riassorbimento dell'acqua e del sodio: ne consegue che in queste condizioni l'osmolarità urinaria tende ad essere bassa e la concentrazione del Na^+ alta (> 20 mEq/l).

L'o. può infine essere di origine *postrenale*, cioè secondaria a ostruzione delle vie urinarie (stenosi uretrali, ipertrofia prostatica, calcolosi, compressione estrinseca, etc.). La persistenza dell'o. dopo cateterismo vescicale deve ovviamente indirizzare alla ricerca di cause di ostruzione nella parte superiore delle vie urinarie. Va rilevato, a questo proposito, che l'impiego di mezzi di contrasto o di strumentazione delle vie urinarie stesse in un paziente oligurico può risultare estremamente pericoloso e che tali misure vanno impiegate solo in presenza di indicazioni cliniche precise.

Per maggiori dettagli circa il trattamento si rimanda alle singole voci; in particolare, per quanto riguarda l'o. prerenale e l'o. renale, v. RENE E BACINETTO, *insufficienza renale*.

RED.

OLIO DI CROTONTIGLIO

F. *huile de croton.* - I. *croton oil.* - T. *Crotonöl.* - S. *aceite de crotón.*

È costituito dall'olio grasso che si estrae dai semi di crotontiglio (*Croton tiglium* L. o *Tiglium officinale* Klotzsch, famiglia Euforbiacee), arboscello spontaneo del Bengala, di Ceylon, Molucche, Filippine e di altre zone dell'Asia e dell'America tropicale.

È un liquido, denso, giallognolo se è recente, rosso e rossobruno se è di vecchia preparazione. Contiene gliceridi di acidi saturi (stearico, palmitico, laurinico, valerianico, etc.) e non saturi (oleico, crotonico [$CH_3 - CH = CH - COOH$], tiglico o metilcrotonico [$CH_3 - CH = CH = CH - COOH$]). Dall'olio di crotontiglio è stata separata una sostanza resinosa (resina di croton), cui è da attribuirsi, almeno in parte, l'attività dell'o. di c.

L'o. di c. è da considerarsi il più violento tra i purganti catartici sinora noti. Già in dosi di 1/2-1 goccia produce intensa irritazione delle mucose orale e gastrica, seguita spesso da vomito e, dopo $1^1/_2$-3 h, provoca diverse evacuazioni con espulsione di feci liquide. In dosi superiori produce grave gastroenterite emorragica, poiché esercita irritazione fortissima che può giungere alla necrosi e alla distruzione dei tessuti.

Casi mortali si sono verificati per l'ingestione di 20 gocce. La cura dei disturbi da iperdosaggio si attua mediante perfusione endovenosa di soluzione fisiologica per combattere lo shock, mediante la somministrazione di oppiacei per calmare i sintomi dolorosi e frenare la peristalsi intestinale.

Per la sua azione fortemente irritante, l'o. di c. non è usato in terapia umana mentre è ancora impiegato in medicina veterinaria.

Sperimentalmente l'o. di c. è usato, per applicazioni sulla cute, come cancerogeno; tale proprietà è attribuita ad un componente della resina, il forbolo, derivato del ciclopropabenzazulene.

RED.

OLIO DI MANDORLE DOLCI

Sin.: oleum amygdalarum. - F. *huile d'amandes douces.* - I. *sweet almond oil.* - T. *Mandelöl.* - S. *aceite de almendras dulces.*

Olio grasso, che si ottiene per pressione dalle mandorle dolci, semi dell'*Amygdalus communis* L. *var. dulcis* Mill. (v. MANDORLE AMARE). È un liquido limpido, molto fluido, giallo, quasi inodore e di sapore dolciastro.

Densità 0,914-0,920. Punto di solidificazione da − 10 °C a − 25 °C. A + 15 °C si scioglie in 60 parti di alcol assoluto, è poco solubile in alcol a 95°, è miscibile con etere etilico, cloroformio, etere di petrolio. Numero di iodio: 94-100. Numero di saponificazione: 190-195. Acidità espressa in ac. oleico non superiore al 2%. Irrancidisce facilmente assumendo sapore aspro e disgustoso.

Si usa per via interna come *blando lassativo* in dosi di 15-30 g o più; all'esterno come emolliente e protettivo della cute in pomate, creme e linimenti.

RED.

OLIO DI OLIVA

F. *huile d'olive.* - I. *olive oil.* - T. *Olivenöl.* - S. *aceite de olivas.*

Olio estratto dalle drupe dell'olivo, *Olea europaea* L., pianta che appartiene alla famiglia delle Oleacee e che cresce nelle zone di clima temperato, specialmente nell'Asia Minore e nel Bacino del Mediterraneo.

È un liquido di colore giallo-verdognolo o giallo-paglierino, di debole odore e di sapore caratteristico. Poco solubile nell'alcol, facilmente solubile in etere, cloroformio e nei solventi dei grassi. Densità, a + 15 °C: 0,916-0,918. Verso i 6 °C comincia ad addensarsi e a 0 °C si rapprende. Numero di iodio 79-88. Numero di saponificazione 188-196. Acidità (espressa in ac. oleico) non superiore al 2%. Non deve avere odore né sapore di grasso irrancidito, anche dopo riscaldamento.

È costituito da trigliceridi dell'ac. oleico (83-84%), dell'ac. palmitico (6,9-9,2%), dell'ac. linoleico (3,9-4,6%), da stearina (2-2,3%) e da acidi grassi (ca. 2%). La parte insaponificabile (inferiore all'1%) contiene fitosterina e l'idrocarburo squalene $C_{30}H_{50}$. Il colore verdognolo è dovuto alla clorofilla disciolta nell'olio.

Molto usato come alimento, l'olio d'oliva si impiega anche in terapia per le sue proprietà lassative e colecisto-

cinetiche e per la sua azione emolliente locale. Come tutte le sostanze grasse, esso determina il rapido svuotamento della colecisti e l'afflusso della bile nell'intestino. Questa azione si manifesta per via riflessa, per stimolazione della mucosa gastrica e specialmente di quella duodenale.

L'o. di o. è stato impiegato nel trattamento di forme di colecistatonia, di colecistiti croniche, delle angiocoliti subacute. È ancora usato come blando lassativo nella stipsi abituale, come emolliente e protettivo del tubo gastroenterico, specialmente negli avvelenamenti da sostanze caustiche e corrosive.

Esternamente si usa come emolliente nella cura di diverse lesioni cutanee. Si usa anche come eccipiente di linimenti, e come solvente di medicamenti iniettabili solubili nei grassi (canfora, oli essenziali, etc.).

V. anche: ALIMENTI (I, 1166).

RED.

OLIO DI RICINO

F. *huile de ricin.* - I. *castor oil.* - T. *Rizinusöl.* - S. *aceite de ricino.*

È l'olio ricavato dai semi di ricino (v.) ove è contenuto (50% ca.) accanto a una tossialbumina emolitica, la *ricina*, presente soprattutto nella buccia, a un alcaloide tossico derivato dalla piridina, la *ricinina*, e ad altre sostanze di varia natura.

Si presenta come liquido limpido, vischioso, incolore o appena giallognolo, di sapore particolare, non acre, alquanto essiccativo. Ha una densità, a + 15 °C, di 0,96-0,968. Tra − 10 e − 18 °C si rapprende in una massa butirrosa, bianca o leggermente giallina. Solubile, in ogni proporzione e a ogni temperatura, nell'ac. acetico glaciale e nell'alcol assoluto; è solubile in 5 parti di alcol a 90°, a + 15 °C, e in 2 parti a + 25 °C.

L'olio di ricino si ottiene dallo schiacciamento dei semi, previamente mondati e sbucciati per allontanare gran parte della ricina, e dalla loro graduale e ripetuta pressione cui deve far seguito la filtrazione. Attualmente si ottiene mediante opportuni solventi.

Il principio attivo dell'o. di r. è dato dalla *ricinoleina* (80%), mentre altri costituenti di esso (l'oleina e la stearina) hanno scarsa importanza sotto l'aspetto farmacologico. La ricinoleina è il trigliceride di un ossiacido grasso insaturo, l'*ac. ricinoleico*, dalla formula

$$CH_3—(CH_2)_5—CHOH—CH_2—CH=CH—(CH_2)_7—COOH$$

cui si deve l'azione farmacologica dell'o. di r.

L'o. di r. appartiene al gruppo dei purganti oleosi (v. PURGANTI); introdotto nel tubo gastroenterico, esso induce aumento della peristalsi intestinale, evidente soprattutto sull'intestino tenue e dovuto all'irritazione prodotta dall'ac. ricinoleico che si libera per saponificazione della ricinoleina a opera della lipasi pancreatica; si ammette che l'azione dell'ac. ricinoleico si estenda anche al plesso di Auerbach. L'azione sul colon risulta limitata poiché, durante il tragitto attraverso l'intestino tenue, l'ac. ricinoleico si assorbe, analogamente agli altri acidi grassi.

Va notato che una parte di ricinoleina può rimanere indecomposta (viene poi eliminata con le feci) esercitando una presumibile azione lubrificante sulla mucosa intestinale.

L'effetto purgativo delle dosi di o. di r. usualmente impiegate si manifesta dopo la somministrazione, in un tempo variabile da 2 a 6 h. L'o. di r. si somministra preferibilmente a digiuno (puro, sospeso nel latte, in emulsione o in capsule gelatinose), alla dose di 2-10 g come lassativo, alla dose di 15-30 g come purgante. Nei bambini la dose purgativa si aggira sui 2-5 g.

L'o. di r. può applicarsi esternamente, sulla cute, in pomate o linimenti, come emolliente. Puro o in soluzione alcolica (1 parte in 10 parti di alcol) è usato per la cosmesi dei capelli.

EUGENIO PAROLI

OLIO DI VASELINA

Sin. : olio di paraffina; paraffina liquida (F. U. VIII). - F. *huile de vaseline.* - I. *liquid paraffin*; *mineral oil.* - T. *Vaselinöl.* - S. *vaselinol*; *aceite de vaselina.*

L'olio di vaselina è composto da idrocarburi della serie grassa, composti idrogenati del carbonio a catena aperta (v. PARAFFINE).

È un liquido oleoso, incolore, inodore, insipido, di densità 0,860-0,905, insolubile in acqua e in alcol, miscibile in ogni rapporto con etere, benzina, cloroformio, solfuro di carbonio; bolle sopra i 360 °C. Alla temperatura ordinaria non è attaccabile dagli acidi né dagli alcali. Si ricava mediante distillazione frazionata dai petroli, più raramente dal catrame e da alcuni schisti bituminosi.

In medicina è usato come lassativo, sia *per os* che per clistere, e in realtà dà buoni risultati nella stitichezza cronica. La dose abituale è di 10-30 ml, a digiuno, di frequente anche sotto forma di emulsione, talvolta associato con altri lassativi. Di solito è ben tollerato, ma talora può dare nausea. In realtà, l'o. di v. non possiede un'azione purgativa vera e propria: l'effetto lassativo è dovuto al rammollimento delle masse fecali e alla lubrificazione delle pareti intestinali. L'evacuazione è ottenuta in virtù di questo doppio processo.

Nonostante la scarsissima tossicità, l'uso prolungato dell'o. di v. deve essere evitato: infatti può ostacolare l'assorbimento di vitamine liposolubili e inoltre il sia pure scarso assorbimento (maggiore se trattasi di emulsioni) può causare reazioni granulomatose nei gangli linfatici addominali. Reazioni granulomatose si hanno anche in seguito a introduzione sottocutanea o intramuscolare, come accadeva in passato quando l'o. di v. era impiegato come veicolo per sospensioni iniettabili. Anche l'uso come veicolo per gocce nasali o spray deve essere sconsigliato poiché può alla lunga dar luogo a inconvenienti polmonari. Per uso esterno trova applicazione come componente di unguenti e come emolliente. In forma sterile come lubrificante di strumenti chirurgici e per medicazioni.

ENRICO ADAMI

OLLIER, MALATTIA DI

Sin.: encondromatosi; discondroplasia; encondromi multipli; condromatosi interna. - F. *chondrodysplasie.* - I. *chondrodysplasia.* - T. *Chondrodysplasie.* - S. *condrodisplasia.*

Generalità

La malattia di Ollier è un'affezione caratterizzata da produzione eccessiva di cartilagine ipertrofica che non evolve verso il normale processo di riassorbimento e di ossificazione in corrispondenza delle aree di accrescimento scheletrico.

Etiopatogenesi

La m. di O., al contrario della malattia delle esostosi multiple che si trasmette come carattere dominante, sa-

Digitized by Google

rebbe sempre isolata (Lamy e Maroteaux); solo in casi eccezionali sarebbe familiare e imputabile a una mutazione somatica (Junge; Boni, Ceciliani, Ghisellini e Lenzi).

Dal punto di vista patogenetico un problema ancora non risolto è quello del rapporto fra encondromi ed esostosi. La maggior parte degli AA. accetta il rapporto stretto che queste due affezioni hanno con le modificazioni della cartilagine metafisaria nell'accrescimento, distinguendo però le due malattie per la trasmissione ereditaria, per la distribuzione delle lesioni e per la diversa influenza sull'accrescimento scheletrico.

Sintomatologia

Sotto il profilo clinico, l'affezione, generalmente assente alla nascita, si manifesta fra il 2° ed il 10° anno di vita, anche se sono stati descritti casi di manifestazioni più precoci.

Pur ritenendo che questa malattia debba essere considerata un'entità nosologica unica, qualunque sia la distribuzione topografica dei condromi, si riconosce, come forma autonoma, solo l'associazione di encondromi e angiomi cutanei (sindrome di Maffucci).

La sintomatologia, sempre varia, è strettamente correlata al tipo di distribuzione delle localizzazioni il che obbliga a distinguere l'affezione in 5 varietà, e precisamente: *a*) la forma generalizzata; *b*) la forma oligotopa, con scarse localizzazioni; *c*) la forma monomelica a raggio, in cui viene interessato un solo raggio (radiale o ulnare; tibiale o peroneale) di un arto; *d*) la forma monolaterale (affezione descritta da Ollier), in cui sono interessati gli arti di un lato con prevalenza dell'arto inferiore; *e*) l'acroforma, con interessamento prevalente delle estremità degli arti superiori o inferiori (falangi, metacarpi, metatarsi).

Fig. 1. Aspetto radiografico della mano in un paziente di 31 anni affetto da m. di O. (*Archivio degli Istituti Ortopedici Rizzoli, Clinica Ortopedica dell'Università di Bologna, Direttore Prof. Campanacci*).

La localizzazione più frequente è in corrispondenza delle ossa lunghe (in particolare quelle delle mani e dei piedi). Le ossa piatte (ala iliaca, scapola) sono interessate con minor frequenza, mentre ancor più raro è l'interessamento vertebrale.

Il reperto clinico più comune è l'accorciamento unilaterale di un arto inferiore; meno frequentemente di un arto superiore.

Se l'affezione interessa principalmente le mani e i piedi, si notano, in queste sedi, tumefazioni che ne alterano il normale profilo. Non è infrequente la frattura patologica.

Quando i condromi si localizzano in regioni superficiali e scarsamente ricoperte da parti molli si evidenziano facilmente all'ispezione e alla palpazione: sono indolenti e di consistenza duro-elastica.

Se l'affezione è localizzata agli arti, accanto ad accorciamenti più o meno gravi si evidenziano alterazioni assiali quali varismo o valgismo del ginocchio, cubito valgo o varo, con limitazione articolare che può giungere a una vera e propria anchilosi.

L'accorciamento monolaterale di un arto inferiore determina in genere zoppia e condiziona l'instaurarsi di una scoliosi statica.

Solo raramente il rachide risulta interessato dalla malattia, ma in alcuni casi (Fontars e Battin) tale interessamento può essere così marcato da provocare un nanismo grave.

Quadro radiografico

Il quadro radiografico è caratteristico. Si osservano, elettivamente in regione metafisaria in prossimità delle cartilagini di accrescimento, zone di rarefazione di forma ovale, allungata, con asse maggiore parallelo all'asse diafisario. Queste aree di osteolisi, spesso irregolarmente trabecolate, alcune di piccolissime dimensioni, altre che occupano tutta la metafisi, delimitate da un orletto sclerotico periferico piuttosto netto, corrispondono alla lesione elementare della malattia: i condromi, che, con l'accrescimento del soggetto, si evidenziano in zona diafisaria (figg. 1 e 2). Tutti gli esami di laboratorio sono in genere normali.

Anatomia patologica

Dal punto di vista anatomopatologico si è visto che la lesione elementare di questa affezione è il condroma, che si presenta microscopicamente formato da masse di cartilagine ialina con aree cistiche. Le cellule con segni di ipertrofia e proliferazione appaiono disposte in modo disordinato, in qualche caso con atipie cellulari e con numerosi nuclei in una singola cellula.

Diagnosi e terapia

La diagnosi della malattia, considerate le sue caratteristiche cliniche e radiografiche, non presenta difficoltà particolari.

Digitized by Google

Fig. 2. Aspetto radiografico del bacino e degli arti inferiori in una bambina di 3 anni affetta da m. di O. (*Archivio degli Istituti Ortopedici Rizzoli, Clinica Ortopedica dell'Università di Bologna, Direttore Prof. Campanacci*).

Esiste comunque una affezione che, per il particolare tipo di distribuzione, può richiamare l'immagine della discondroplasia nella sua varietà monomelica: la displasia epifisaria monomelica.

Il quadro radiografico permette comunque di fugare ogni dubbio poiché sono peculiari di questa ultima affezione immagini di addensamento e non di osteolisi, che hanno rapporti con le epifisi e non con le metafisi.

La terapia, se gli encondromi comprimono formazioni vascolonervose, si limita alla asportazione degli stessi e, nel caso di gravi deviazioni assiali degli arti, alla correzione mediante osteotomie.

La presenza di condromi voluminosi invalidanti la funzione o la loro degenerazione sarcomatosa è un'indicazione all'amputazione del segmento interessato.

Bibliografia

Boni M., Ceciliani L., Ghisellini F., Lenzi L., *Le condro-osteodisplasie genotipiche, LV Congr. Soc. Ital. Ortop. Traumatol., Napoli 16-18 ott.*, 1970, Gaggi, Bologna.
Farriaux J. P., Renard V., Samaille G., Cordier R., L'Herminè C., *Presse Med.*, 1968, **76**, 1240.
Fontars A., Battin J. J., *J. Med. (Bordeaux)*, 1965, **142**, 2003.
Junge H., *Z. Orthop.*, 1949, **78**, 130.
Lamy M., Maroteaux P., *Les chondrodystrophies genotypiques*, 1961, Expansion Scientifique, Paris.
Maffucci A., *Movim. Med. chir.*, 1881, **3**, 399.

LUCIANO CECILIANI E UMBERTO GALLI

OLMIO: v. ELEMENTI CHIMICI (V, 871); LANTANIDI (VIII, 971).

OLOLIUQUI

Con il nome di *ololiuqui* gli indigeni dell'Orinoco e di altre zone settentrionali del Sud America indicano i semi di alcune convolvulacee (*Rivea corymbosa, Ipomoea violacea*) usate in certe cerimonie religiose. Secondo Francisco Hernandez, che visitò quelle regioni nel XVI sec., la persona che ingeriva l'o. acquistava la qualità di «versare cum superis, ac reposta accipere ab eis» (parlare con gli dei e ricevere da essi gli arcani).

Dalle descrizioni degli antichi cronisti e da quelle più recenti fatte da ricercatori che avevano sperimentato su se stessi gli effetti della droga (Osmond, 1955) risulta che gli effetti sono di tipo sedativo, con una scarsa componente psicodislettica e allucinogena.

Il riconoscimento dei principi attivi contenuti nei semi è stato fatto in tempi relativamente recenti (Hofmann e Tscherter, 1960) utilizzando piante coltivate in serra, nate da semi portati in Europa da un botanico americano, Wasson. I principi attivi sono tutti derivati dell'ac. lisergico, essi sono contenuti nei semi in quantità molto piccole, che variano dallo 0,01 allo 0,05%; il principale componente è l'amide dell'ac. lisergico, gli altri sono: la canoclavina, l'elimoclavina, il lisergolo e l'ergometrina. È da notare, a questo proposito, che l'amide dell'ac. lisergico era già conosciuta, essendo stata sintetizzata in laboratorio qualche anno prima del suo ritrovamento nei semi dell'o. In uno studio clinico, Solms (1956) l'aveva trovata scarsamente attiva sulla psiche. In occidente gli usi voluttuari dell'o. sono rari, anche perché la droga è difficilmente reperibile; sono stati descritti tuttavia dei casi di intossicazione, dovuti probabilmente a un glicoside che è stato ritrovato negli estratti dei semi (v. LISERGICO ACIDO E DERIVATI).

Bibliografia

Hofmann A., Tscherter A., *Experientia*, 1960, **16**, 414.
Osmond H., *J. Ment. Sci.*, 1955, **101**, 526.
Solms H., *J. Clin. Exp. Psychopathol.*, 1956, **17**, 429.

VINCENZO LONGO

OMATROPINA: v. ATROPINA E DERIVATI (II, 1572).

OMBELICALE CORDONE

F. *cordon ombilical*. - I. *umbilical cord*. - T. *Nabelschnur; Nabelstrang*. - S. *cordón umbilical*.

Il cordone (o funicolo) ombelicale è un annesso fetale che mette in relazione il feto con la placenta. Esso si costituisce per confluenza dei primitivi due peduncoli embrionali: il *peduncolo vitellino*, contenente il condotto e i vasi vitellini, e il *peduncolo allantoideo* o *addominale*, contenente l'allantoide con gli omonimi vasi. Quando l'embrione subisce i ripiegamenti di delimitazione, il peduncolo allantoideo migra in senso ventrocraniale e si fonde con il peduncolo vitellino costituendo il c. o. (fig. 1).

Alla nascita si presenta come un cordone gelatinoso, dall'aspetto lucido e splendente, del diametro medio di 12 mm e della lunghezza media di 50 cm (fig. 2).

Si possono, però, talora osservare funicoli che raggiungono appena i 20 cm, mentre altri superano di 3 o 4 volte i valori normali e possono avvolgersi attorno al collo o al corpo o agli arti del feto, provocando, qualche volta, notevoli disturbi di sviluppo, specialmente a carico degli arti; talora possono determinare anche la morte. Il funicolo presenta, di norma, una torsione spiraliforme in senso antiorario con un numero di spire che può salire a

Digitized by Google

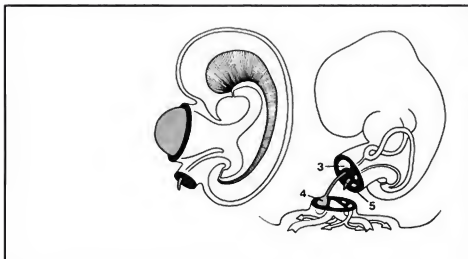



Fig. 1. Avvicinamento tra il peduncolo vitellino e quello allantoideo e costituzione del funicolo ombelicale. 1) Peduncolo vitellino; 2) peduncolo allantoideo; 3) funicolo ombelicale; 4) sacco vitellino definitivo; 5) allantoide. (*Da Tuchmann-Duplessis*).

36 (Hyrtl). Sembra dovuto al precoce cambiamento di orientamento dell'embrione (Chiarugi) che ruota di 180° (Spee) ed alla maggior velocità con la quale i vasi ombelicali crescono in lunghezza in confronto al funicolo stesso. Per questo rapido allungamento i vasi finiscono anche per formare anse vascolari che costituiscono i *nodi falsi*. Oltre a questi, si possono osservare anche i cosiddetti *nodi veri*, i quali sono generalmente alquanto lassi e permettono al feto di svilupparsi regolarmente.

Per quanto riguarda l'*inserzione* del funicolo sulla placenta si possono osservare i seguenti tipi: *inserzione eccentrica*, nel 91,2% dei casi (Chiari); *inserzione centrale* (cioè esattamente nel centro), che è la più rara e si presenta nel 3,3% dei casi; *inserzione marginale* o *a racchetta*, nel 5% dei casi.

Esistono poi altri tipi di inserzioni da interpretarsi quali anomalie: l'*inserzione bifida* o *furcata* (Hyrtl), in cui il funicolo si suddivide prima di inserirsi sulla placenta, e l'*inserzione velamentosa* in cui il funicolo si inserisce ad una certa distanza dalla placenta per cui i vasi la raggiungono isolatamente; si distingue anche una *interposizione velamentosa*, quando i vasi decorrono per un certo tratto tra l'amnio e il corion e si dirigono insieme verso la placenta.

La *struttura* del cordone presenta a considerare un rivestimento amniotico, il quale non è altro che la diretta continuazione dell'amnio. Questo rivestimento è costituito da un epitelio cubico o pavimentoso monostratificato il quale, bruscamente, a livello dell'inserzione placentare, si trasforma in un epitelio cilindrico costituito da due ordini di cellule, mentre a 1 cm di distanza dall'ombelico acquista la struttura dell'epidermide della cute periombelicale.

Lo stroma è rappresentato da uno speciale tessuto mucoso che deriva direttamente dal mesenchima ed è denominato *gelatina di Wharton* (v. MUCOSO TESSUTO).

Nell'interno del funicolo sono contenuti i *vasi ombelicali* e i residui del *canale celomatico*, del *condotto* e dei *vasi vitellini*, del *canale allantoideo* e, talora, della *vescicola ombelicale* o *sacco vitellino definitivo*, quando questo, essendo corto il condotto vitellino, non abbia raggiunto la sua normale posizione.

I *residui del canale allantoideo*, del *condotto vitellino* e dei *vasi vitellini* si osservano sotto forma di cordoni cellulari qua e là interrotti e generalmente assenti in funicoli di feti a termine.

Il *diverticolo*, o *canale celomatico*, che è presente nei primi tempi dello sviluppo, contiene anse dell'intestino tenue, talora fino alla VI settimana; da una delle anse suddette si distacca, di regola, il condotto vitellino, il quale termina con quella espansione nota col nome di *vescicola ombelicale* o *sacco vitellino definitivo*, situata generalmente tra amnio e corion; successivamente, ritirandosi le anse intestinali nella cavità addominale, il diverticolo si oblitera e così pure il condotto vitellino, del quale, però, si possono osservare i residui anche oltre il III mese (v. MECKEL, DIVERTICOLO DI).

I *vasi ombelicali* sono rappresentati da 2 arterie e 1 vena. Le arterie, originatesi dalle ipogastriche, raccolgono il sangue venoso del feto e lo portano alla placenta dove si arterializza. La vena riporta il sangue arterioso al feto sboccando nella cava inferiore mediante il dotto venoso di Aranzio, dopo aver fornito un grosso ramo al fegato (v. FETOPLACENTARE CIRCOLAZIONE). In una sezione tra-

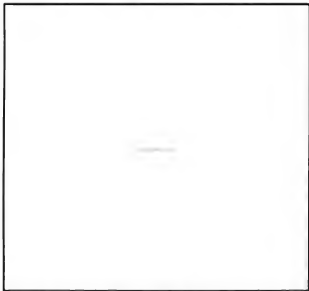



Fig. 2. Faccia fetale della placenta. Si osserva il c. o. e, per trasparenza, attraverso l'amnio, le diramazioni dei vasi ombelicali. (*Da Tuchmann-Duplessis*).

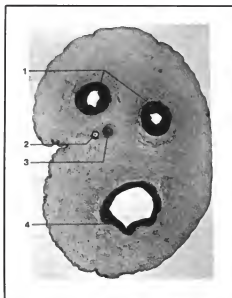



Fig. 3. Funicolo ombelicale al III mese di vita intrauterina, contenente ancora i residui allantoidei e vitellini. 1) Arterie ombelicali; 2) allantoide; 3) dotto vitellino; 4) vena ombelicale. (*Da Tuchmann-Duplessis*).

sversa del funicolo i tre vasi sono in genere disposti a triangolo, però talora sono disposti su una stessa linea e la vena si trova di lato alle arterie. Il calibro della vena supera quello di ciascuna arteria, ma non la somma di entrambe (fig. 3).

È interessante notare la presenza sulla superficie interna dei vasi, specialmente delle arterie, di alcune colonne longitudinali protrudenti nel lume del vaso, che vanno sotto il nome di *valvole* o *pseudovalvole*. Esse conferiscono alle sezioni trasverse del vaso un aspetto stellare (Andreassi; Sorcetti). Tali colonne longitudinali sono costituite da uno stroma povero di elementi elastici, contenente, nella sua impalcatura, numerose fibrocellule muscolari lisce la cui contrazione, al momento della nascita, favorisce notevolmente il meccanismo di emostasi fisiologica.

Bibliografia

Andreassi G., *Lezioni di embriologia e organogenesi umana*, 1947, E.S.I., Roma.
Chiarugi G., *Trattato di embriologia*, 1935, Soc. Ed. Libraria, Milano.
Hamilton W. J., Boyd J. M., Mossman H. W., *Embriologia umana*, 1977, Piccin, Padova.
Langman J., *Embriologia medica*, 1978, Piccin, Padova.
Moore K. L., *Before We Are Born - Basic Embryology and Birth Defects*, 1974, Saunders, Philadelphia.
Sorcetti F., *Riv. Biol.*, 43, **131**, 1951.
Tuchmann-Duplessis H., *Embriologia umana*, UTET-Masson, Torino-Paris, 1971.
Warwick R., Williams P. L. eds., *Anatomia del Gray*, t, 1978, Zanichelli, Bologna.

FEDELA SORCETTI*

OMBELICO

F. *ombilic*; *nombril*. - I. *navel*; *umbilicus*. - T. *Nabel*; *Umbilicus*. - S. *ombligo*.

SOMMARIO

DEFINIZIONE E GENERALITÀ

L'ombelico è la cicatrice che residua dalla caduta del cordone ombelicale (V. OMBELICALE CORDONE): è una particolarità dell'anatomia umana; negli animali è poco appariscente.

Verso la fine della 1ª settimana di vita il cordone ombelicale, essendo sprovvisto di vasi, va incontro a un processo di necrosi (gangrena secca) e si distacca con un solco di demarcazione. In questo periodo l'o. è già abbozzato come depressione circolare contenente sul fondo una piccola piaga la cui epitelizzazione si completa normalmente entro la 2ª settimana di vita.

ANATOMIA

Forma

L'o., osservato dal davanti, ha forma di depressione la cui profondità e ampiezza dipendono in larga misura dalla maggiore o minore quantità di sottocutaneo della parete addominale. Tale depressione è circoscritta da un orlo cutaneo, più o meno completo, che costituisce il *cercine ombelicale*, mentre dal fondo sorge un rilievo irregolare, il *capezzolo ombelicale*, sede della cicatrice ombelicale. Il capezzolo è separato dal cercine dal *solco ombelicale*. Dalla diversa combinazione di questi elementi si determina una grande varietà di forme dell'o.

Situazione

L'o. è posto sull'asse mediano, dividendo l'addome in due segmenti la cui lunghezza non rappresenta, di solito, la metà della distanza xifopubica. Sia primitivamente che in seguito a processi fisiologici (gravidanza) e patologici (malformativi o acquisiti) l'o. può trovarsi o spostarsi in alto o in basso.

La superficie interna dell'o. è separata dalla cavità addominale dal peritoneo parietale. Alcune volte (1 su 5) una dipendenza della *fascia transversalis* copre l'anello e rinforza il peritoneo con spessore e disposizione variabili (*fascia ombelicale di Richet*). L'anello misura ca. 1 cm di diametro e ha la forma, in genere, di una bocca di forno con il margine superiore arcuato e quello inferiore retto. Entrambi i margini sono formati dalla fascia obliqua della *linea alba*, rinforzata posteriormente da fibre arciformi. Mentre il margine superiore dell'anello è libero, in quello inferiore terminano sia isolatamente che variamente fusi fra di loro, come cordoni fibrosi impervi, i residui dell'uraco, delle arterie ombelicali e della vena ombelicale.

Il peritoneo parietale è sotteso profondamente alla faccia interna dell'anello ombelicale, ad essa lassamente aderente e, nei soggetti adiposi, ne è separato da uno

Digitized by Google

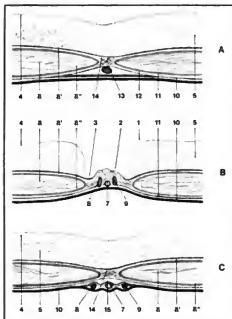



Fig. 1. Sezioni orizzontali della parete anteriore dell'addome, a tutto spessore, che interessano la regione ombelicale. Le sezioni sono condotte: *A*) un poco al disopra dell'o.; *B*) a livello dell'o.; *C*) un poco al disotto dell'o. 1) Orletto ombelicale; 2) capezzolo ombelicale, sormontato dalla cicatrice ombelicale; 3) solco ombelicale; 4) cute; 5) tessuto adiposo sottocutaneo; 6) muscolo retto dell'addome, con 6') foglietto anteriore della sua fascia, 6'') foglietto posteriore; 7) uraco; 8) e 9) residui delle due arterie ombelicali; 10) peritoneo; 11) tessuto properitoneale; 12) fascia ombelicale; 13) residui della vena ombelicale; 14) *linea alba*; 15) estremità superiore dello spazio prevescicale. (*Da Testut-Jacob, modificata e ridisegnata*).

Fig. 2. Piccolo onfalocele. (*Osservazione Bergami*).

strato di grasso. Esso presenta frequentemente una piccola fossetta in corrispondenza del punto di convergenza dei quattro cordoni fibrosi: fossetta intervascolare. In questo punto solo la cute cicatriziale e il peritoneo giustapposti chiudono la cavità addominale (fig. 1). Nei soggetti adiposi il grasso properitoneale può costituire delle frange più o meno voluminose, simili alle appendici epiploiche del colon, che aggettano nella cavità peritoneale.

I vasi e i nervi della regione ombelicale provengono dalla regione sternocostale e non hanno importanza clinica. Di un certo interesse il fatto che a questo livello le vene sottocutanee possono contrarre anastomosi con le piccole vene porte accessorie che decorrono nella parete del residuo della vena ombelicale (vene paraombelicali di Sappey) e che possono dilatarsi in condizioni patologiche (*caput medusae*). Head assegna l'ombelico al IX segmento sensitivo toracico. I linfatici superficiali sono tributari del gruppo superiore dei linfonodi inguinali superficiali. I profondi si dirigono per la maggior parte verso il basso e immettono nei linfonodi retrocrurali situati all'origine dell'arteria epigastrica inferiore. I restanti seguono una via ascendente, lungo il legamento rotondo, verso il fegato e lungo i rami della vena toracica laterale o mammaria esterna verso i linfonodi ascellari. È incostante, almeno nell'adulto, un linfonodo situato nel grasso properitoneale, appena sotto l'o. (linfonodo sottombelicale di Gerota).

Durante la gravidanza, l'o. si modifica: raramente assume pigmentazione bruna (areola ombelicale); nell'ultimo mese di gravidanza si appiana e l'anello si dilata.

Per lo sviluppo embrionario dell'o. v.: EMBRIOLOGIA (V, 1265); OMBELICALE CORDONE.

PATOLOGIA

L'o. può presentare una patologia frequente e varia per tre condizioni predisponenti: rappresenta il residuo di complicati rimaneggiamenti embrionari, costituisce un punto di minore resistenza della parete addominale ed è il punto di minore spessore di questa cosicché molte condizioni morbose endoaddominali possono rilevarsi attraverso di esso.

Lesioni congenite (malformazioni)

Onfalocele

L'onfalocele (*sin.*: esonfalo; ernia amniotica) deriva da un'anomalia molto precoce riferibile allo stadio della morfogenesi. La mancata chiusura del corpo embrionario da parte delle pliche laterali determina un difetto a carico dell'o., attraverso il quale permane, coperta solo dall'amnio, l'ansa vitellina o intestino medio (compreso tra la seconda porzione del duodeno e l'inizio del secondo terzo del colon trasverso). La mancata formazione dello strato mesoblastico delle pliche cefaliche è causa di difetto dello sterno, del diaframma, di *ectopia cordis* e di esonfalo. La mancata chiusura delle pliche caudali darà, invece, un'associazione tra esonfalo ed ectopia vescicale e, nei casi di maggiore gravità, una schisi vescicointestinale.

La frequenza è di ca. 1 : 6000 nati vivi con leggera predilezione per il sesso maschile. Il peso alla nascita è di solito inferiore alla media normale.

Alla nascita il neonato presenta l'impianto del cordone ombelicale abnormemente ampio, sotto forma di una dilatazione che può avere struttura fusata, imbutiforme o a cupola, realizzando una cavità con pareti di aspetto del tutto simile a quello del tessuto che forma il cordone (amnio e gelatina di Wharton), di solito così sottile da far trasparire i visceri in essa contenuti, talora tanto spessa

Digitized by Google

da nasconderli, mentre, in alcuni casi, si alternano aree sottili e trasparenti e altre più spesse e opache (fig. 2). Il cordone si unisce alla dilatazione, di solito eccentricamente, più spesso in basso e a destra, di rado nel suo punto più sporgente.

Frequenti (in oltre 2/3 dei casi) sono le anomalie associate o concomitanti: estrofia vescicale (fig. 3), alterazioni cromosomiche con malformazioni multiple (trisomie 13, 18, 21); anomalie cardiache; estrofia della cloaca; ernia diaframmatica; meningocele; atresie intestinali e malformazioni minori. Nella *sindrome di Beckwith-Wiedemann* l'onfalocele si associa a macroglossia, macrosomia o emiipertrofia e ipoglicemia neonatale. In quest'ultimo caso è possibile la coesistenza di un tumore renale di Wilms.

La vecchia distinzione di Ombrédanne in ernia embrionaria ed ernia fetale è largamente accademica (v. ERNIE). Più recentemente è stata proposta, in relazione alle dimensioni, una classificazione che distingue due tipi di onfalocele (Aitken): tipo I, nel quale la base del colletto del sacco è inferiore a 4 cm, il diametro massimo è inferiore a 8 cm e nel sacco non è contenuto il fegato; tipo II, nel quale il colletto presenta un diametro uguale o superiore a 4 cm, il diametro massimo è uguale o superiore a 8 cm e il sacco contiene parte del fegato e/o le pareti si presentano rotte alla nascita. Questa classificazione, pur avendo grande importanza clinica in quanto le forme del II tipo hanno prognosi ancora severa, soffre di eccessiva approssimazione quando il peso del soggetto sia troppo lontano da quello di un neonato a termine. Il sacco può contenere solo intestino tenue, per un'estensione più o meno grande, e altri visceri (fig. 4). Dopo il tenue, il più frequentemente erniato è il fegato (ca. una metà dei casi) per una parte di varia entità. Talora la porzione di fegato erniato ha forma di un lobo anomalo. Il colon sarebbe contenuto nel sacco in ca. 1/3 dei casi. I visceri sono generalmente liberi tra loro e non aderenti al sacco, nel cui interno si osservano muovere le anse, ma qualche volta appaiono conglutinati e il fegato è aderente all'involucro. Può accadere che prima, o più spesso durante il parto, il sacco si rompa e il contenuto dell'onfalocele si prolassi restando contaminato. In questo caso è necessario porre la diagnosi differenziale con la gastroschisi. In quest'ultima l'osservazione attenta non evidenzia alcun residuo del sacco. Se le anse sono restate a contatto per un certo tempo con il liquido amniotico si mostrano edematose, accorciate e talora coperte da pseudomembrane di fibrina con l'aspetto tipico dell'intestino prolassato della gastroschisi. L'incidente aggrava ulteriormente la prognosi. La parete dell'onfalocele, liscia e umida, flessibile e trasparente nelle prime ore di vita, diviene rapidamente opaca, grinzosa, secca e diminuisce di resistenza.

Non trattata, la malformazione è mortale: la parete perde la capacità di difendere dall'infezione i visceri sottostanti. Dopo qualche giorno il margine cutaneo diventa iperemico, a dimostrare l'iniziarsi di un solco di demarcazione che prelude al distacco del sacco. Sono state descritte eccezionali guarigioni spontanee per cicatrizzazione, grazie al formarsi di tessuto di granulazione dai visceri sottostanti che viene poi coperto da epitelio. La morte per sepsi può comunque avvenire anche dopo molto tempo. Un'ansa rimasta scoperta può ulcerarsi e risultarne una fistola intestinale.

L'intervento correttore va praticato nelle prime ore di vita, prima che la distensione gassosa dello stomaco e dell'intestino aggravi il compito, sempre difficile, di ridurre i visceri erniati. Il trattamento ideale è la reintegrazione dei visceri dopo essersi assicurati dell'integrità del diaframma e della normalità dell'intestino, e la chiusura

Fig. 3. Onfalocele ed estrofia vescicale. (*Osservazione Bergami*).

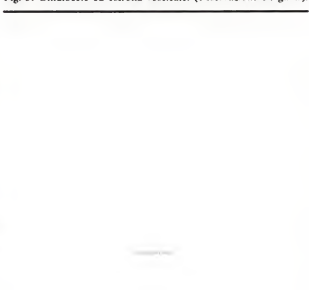



Fig. 4. Voluminoso onfalocele. (*Osservazione Bergami*).

della parete addominale in un tempo. Ciò è possibile quando l'ernia non sia troppo voluminosa e non eccessivamente ampio il difetto della parete addominale. Può essere utile associare una gastrostomia decompressiva. Quando la riposizione dei visceri può determinare un'iperpressione addominale che andrebbe a ripercuotersi sull'apparato cardiovascolare per ostacolo del ritorno venoso al cuore, su quello respiratorio per la difficile escursione del diaframma e su quello intestinale per il ritardo della ripresa della peristalsi, Gross consiglia di procedere alla sola chiusura della cute, previo ampio scollamento di questa e, eventualmente, incisioni di scarico sui due lati della parete addominale, per evitare l'eccessiva tensione della linea di sutura. La tecnica originale di Gross non prevedeva l'apertura del sacco, fatto questo che, se da una parte diminuiva il rischio delle complicazioni postoperatorie e rendeva più pronta la canalizzazione intestinale, poteva far passare inosservate eventuali malformazioni associate. Se il volume dell'onfalocele appare ragguardevole la riduzione dei visceri e la chiusura in un tempo della breccia parietale non è consigliabile. Si ricorre oggi alla tecnica di Schuster che prevede la progressiva reintegrazione degli organi erniati alloggiati temporaneamente in un involucro di Silastic o di Teflon realizzato con due placche suturate, dopo asportazione del sacco, al piano muscolofasciale (fig. 5). Di recente sono stati usati involucri preformati che semplificano notevolmente la messa *in situ* con maggiore garanzia di impermeabilità. In meno di 10 giorni è di solito possibile ridurre totalmente il volume della massa erniata e procedere alla chiusura della parete addominale per piani anatomici. Attualmente si dispone di dura madre liofilizzata che può sostituire il materiale sintetico con il vantaggio della migliore tollerabilità.

Fig. 5. Applicazione di protesi sintetica: tappa intermedia della riparazione di un voluminoso onfalocele. (*Osservazione Bergami*).

Fig. 6. Ernia ombelicale voluminosa. Si notano le incisioni inguinali da pregressa erniotomia inguinale. (*Osservazione Bergami*).

Il trattamento conservativo secondo Grob, che consiste nella pennellatura della parete del sacco con soluzione acquosa di mercurocromo al 2%, è solo un ricordo storico per l'elevata mortalità che ad esso si associa.

Ernia ombelicale del bambino

Si tratta di un difetto fasciale a livello ombelicale che determina la protrusione della regione per distensione di uno sfondato peritoneale separato dal piano cutaneo solo dal grasso sottocutaneo (fig. 6). Il contenuto è, di solito, parte di un'ansa ileale, di rado una frangia di omento. Il difetto è più frequente nel sesso femminile e nella razza negra. Vi è un rapporto con il peso alla nascita, essendo presente nell'84% dei neonati con peso tra 1000 e 1500 g e nel 20,5% di quelli tra 2000 e 2500 g.

È classico distinguere un'ernia diretta dovuta ad una distensione progressiva della cicatrice ombelicale e un'ernia indiretta che si fa strada al disopra della fascia ombelicale di Richet nel cosiddetto canale ombelicale.

Viene attualmente negato che l'ernia ombelicale possa determinare una sintomatologia dolorosa, al contrario dei difetti della *linea alba* sovraombelicale che hanno contenuto solitamente grassoso, che possono strozzarsi e non guariscono spontaneamente (v. anche: ERNIE).

Invece, nella grande maggioranza dei casi, l'ernia ombelicale del bambino guarisce spontaneamente nei primi anni di vita; ma l'indicazione alla riparazione chirurgica è regolata dalla presenza di complicazioni (strozzamento), da un difetto fasciale particolarmente ampio e dalla persistenza dell'ernia oltre i 4 anni. Nelle bambine l'indicazione chirurgica è più larga e l'operazione sarà eseguita se l'ernia persiste oltre i 2 anni d'età anche con lo scopo profilattico di evitare ernie ombelicali, nella donna adulta, favorite dalle gravidanze.

Per ciò che riguarda l'ernia ombelicale dell'adulto v. ERNIE (VI, 157).

Digitized by Google

Lesioni residue del dotto onfalomesenterico

Tra la III settimana e il V mese di vita intrauterina l'embrione è collegato a una porzione extraembrionaria formata dalla vescicola ombelicale e dall'allantoide. Queste due formazioni comunicano con l'intestino primitivo per mezzo di due segmenti ristretti che attraversano la regione ombelicale: il canale vitellino e quello allantoideo. Normalmente queste formazioni vanno incontro a progressiva atrofia. Se ciò non avviene alla caduta del cordone si realizza una fistola intestinale per la persistenza del canale vitellino, o una fistola urinaria per la persistenza di quello allantoideo. Sono possibili varie malformazioni legate alla parziale involuzione dei due dotti.

Tra le lesioni residue del dotto onfalomesenterico, rare, vanno citate: il polipo, le fistole congenite, le cisti, il cordone cicatriziale.

1. *Polipo dell'ombelico (enteroteratoma, adenoma).* – Si tratta di un piccolo rilievo rotondeggiante, sessile, ehe riempie la cicatrice ombelicale o ne sporge di poco, di colorito rosso-scuro, con superficie umida e secernente simile a quella della mucosa intestinale. Può essere depresso al centro o presentare un breve canalino a fondo cieco. Ha il significato di residuo della parte esterna, parietale, del dotto onfalomesenterico. La struttura microscopica è simile a quella della mucosa intestinale normale. L'epitelio cilindrico è disposto in tubuli simili alle ghiandole di Lieberkühn o di Brunner o a quelle piloriche. Al centro del polipo si possono riscontrare fibre muscolari lisce. Eccezionalmente la mucosa ha struttura e funzione di mucosa gastrica con secrezione acidopeptica che digerisce la cute circostante. La secrezione può essere così copiosa da potersi misurare. Il polipo può costituire l'unico residuo del dotto onfalomesenterico o può essere la spia di altre malformazioni: un dotto pervio (fistola intestinale congenita dell'o.), un dotto chiuso solo in corrispondenza della parete addominale (diverticolo di Meekel aderente), un diverticolo connesso da un cordone impervio alla regione ombelicale, o un semplice cordone pieno teso tra parete intestinale e o.

Un polipo può presentarsi all'apice di un'ernia ombelicale a guisa di un piccolo pene o di una piccola tumefazione peduncolata.

Pur essendo di osservazione più frequente nel lattante e nel bambino non è eccezionale trovare un polipo ombelicale nell'adulto: una lieve secrezione mueosa o un modico sanguinamento possono costituire tutta la sintomatologia.

Si deve sempre tentare una prudente specillazione e, se lo strumento si spinge in profondità nell'addome, l'iniezione di mezzo di contrasto potrà rivelare eventuali fistole congenite. La terapia locale con caustici, efficace nel granuloma ombelicale, solo di rado guarisce il polipo ombelicale e risulta sovente un elemento in più per la diagnosi differenziale con la più frequente lesione infiammatoria. La legatura alla base risulta efficaee nei polipi peduncolati. L'onfalectomia ha il vantaggio di risolvere radicalmente la malformazione permettendo di controllare la presenza di eventuali malformazioni nell'interno dell'addome.

2. *Fistole congenite dell'ombelico.* – Sono di origine onfalomesenterica: sono le meno rare tra le fistole congenite e rappresentano la persistenza di tutto il dotto onfalomesenterico o del solo tratto distale di questo. La fistola può aprirsi nel fondo della cicatrice ombelicale o all'apice di un polipo, o può essere costituita da un breve canale scavato in una tumefazione peduncolata. La fuoriuscita dall'o. di contenuto intestinale, se non vi sono stati interventi chirurgici o malattie addominali che possano aver causato fistole intestinali, fa porre con certezza la diagnosi di fistola enterica congenita. La secrezione può essere solo mucosa se il canalino è molto stretto, anche se esiste comunicazione con l'intestino. Dal punto di vista anatomico si verificano diversi casi, illustrati nella fig. 7, la cui variabilità sottolinea come, in presenza di una fistola ombelicale, si debba sospettare l'associazione con altre anomalie endoaddominali.

Quando la fistola ha calibro sufficiente si realizza una sorta di enterostomia cutanea attraverso la quale si può produrre un prolasso, esattamente come accade nelle enterostomie (fig. 8). Può trattarsi di un corto prolasso mucoso (fig. 8, *A*), a volte di una formazione a proboscide (figg. 8, *B* e *C*), talora asimmetrica, talora di un tumore bicorne per la simultanea estroflessione dei due segmenti intestinali (fig. 8, *D*). Il prolasso è caratteristico per l'aspetto della mucosa intestinale, di color roseo più o meno acceso, vellutata o addirittura villosa, umida, trasudante. Ogni prolasso, in particolare quello totale, può strangolarsi: il colore diventa rosso-scuro, violaceo e la consistenza dura. La struttura della fistola consta di

Fig. 7. Anomalie del dotto onfalomesenterico. *A*) Diverticolo di Meckel; *B*) fistola ombelico-enterica; *C*) o. imbutiforme; *D*) cisti vitellina. (Per la spiegazione v. testo). (*Da Macbeth R. A., MacKenzie W. C., in Davis-Christopher, Textbook of Surgery, 1972, Saunders, Philadelphia, modificata e ridisegnata*).

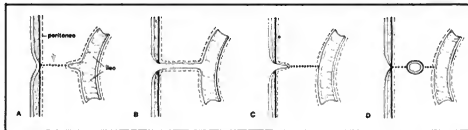



Fig. 8. Vari gradi di prolasso associati con pervietà completa del dotto onfalomesenterico. Per la spiegazione v. testo. (*Da Macbeth R. A., MacKenzie W. C., in Davis-Christopher, Textbook of Surgery, 1972, Saunders, Philadelphia, modificata e ridisegnata*).

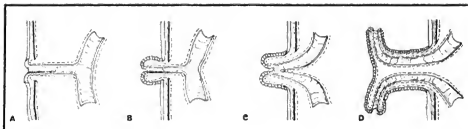



Fig. 9. Intervento chirurgico in un caso di persistenza del dotto onfalomesenterico. (*Originale Bergami*).

mucosa di tipo intestinale o pilorico, o di entrambi i tipi, e di uno strato esterno di tessuto connettivo con numerose fibre muscolari lisce. La secrezione tende ad aumentare durante i pasti o in seguito a irritazione meccanica. In ca. una metà dei casi è presente una alterazione della cute circostante. Le fistole di origine onfalomesenterica sono più frequenti nel maschio che nella femmina. La terapia è chirurgica e consiste nell'onfalectomia, con sufficiente apertura della cavità addominale per verificare l'esistenza o meno di altre malformazioni collegate al dotto onfalomesenterico (fig. 9).

3. *Cisti ombelicali di origine intestinale.* – Alcune cisti rappresentano la dilatazione cistica di un tratto di dotto onfalomesenterico non obliteratosi (fig. 7, *D*), altre sono conseguenza di un'ostruzione lenta e graduale di un dotto onfalomesenterico, pervio in tutta la sua estensione o che rimanga connesso soltanto con la regione ombelicale o solamente con l'intestino. Il meccanismo dell'ostruzione sembra essere, nei casi descritti, la torsione. Possono appartenere alla parete o avere sede endoaddominale anche se connesse alla regione ombelicale da un breve cordone più o meno grosso, solido, anche se in esso può essere ancora riconoscibile il lume. La parete di queste cisti è sottile, tappezzata da epitelio cilindrico, con o senza fibre muscolari lisce nel suo spessore; esse contengono del muco bianco-grigiastro, filante, più o meno denso e vischioso.

4. *Cordone cicatriziale.* – Un cordone cicatriziale può avere due origini: o è un residuo del dotto onfalomesenterico oppure è il vestigio dei vasi onfalomesenterici obliterati. Nel primo caso un cordone connettivale con o senza polipo o fistola ombelicale unisce la regione ombelicale all'intestino tenue, impiantandosi sulla parete intestinale in un punto più o meno opposto all'inserzione mesenterica; nel secondo caso il cordone si impianta, invece, sul bordo mesenterico dell'intestino. Tuttavia solo il rilievo istologico di strutture vasali nel cordone conferma la sua natura di residuo dei vasi onfalomesenterici. Quale che sia la sua origine, un cordone può coesistere con un polipo ombelicale, una fistola ombelicale, o un diverticolo di Meckel.

Lesioni residue dell'allantoide

Le *fistole complete* (fig. 10) interessano sempre, in tutte le varianti, l'o.: dalla fistola diretta vescico-ombelicale (fig. 10, *A*), legata alla persistenza della vescica fetale per mancata formazione dell'uraco, alla più frequente e classica fistola interposta tra o. e vescica in sede normale (fig. 10, *B*). La presenza della fistola può essere sospettata già alla caduta del cordone, ma di solito è più tardiva, nei primi mesi di vita, quando si interrompe il sottile piano cutaneo che la ricopre. Il fattore scatenante è, talora, nell'adulto, un ostacolo al deflusso urinario. La riabitazione del canale uracale non va pertanto considerata, in questo caso, una pervietà acquisita, ma una malformazione congenita rivelata dall'aumento della pressione vescicale. La causa più frequente dell'ostacolo è l'ipertrofia prostatica, più raramente un calcolo incuneato o una stenosi uretrale gonococcica. Secondo alcuni AA. non si tratta di ricanalizzazione dell'uraco, ma di una fistola parauracale acquisita, esito di una infiltrazione urinosa dello spazio di Retzius.

È frequente una protrusione dell'o. di aspetto infiammatorio, facilmente sanguinante, che ricorda il granuloma ombelicale e, nella metà dei casi, è associata a un'ernia ombelicale. L'urina può uscire a getto o a gocce, durante la minzione o anche indipendentemente da questa, quando il riso, il pianto, la tosse o la defecazione aumentano la pressione addominale. La perdita di urina può avvenire solo durante la notte e si possono avere intervalli asintomatici di 5-6 giorni.

È possibile l'associazione con la persistenza del dotto

A B C
peritoneo
vescica

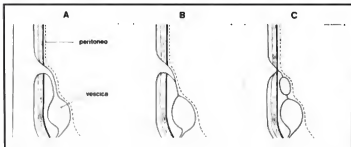



Fig. 10. Anomalie congenite dell'uraco. *A*) Fistola vescico-ombelicale; *B*) seno uraco-ombelicale; C) cisti dell'uraco. (*Da Macbeth R. A., MacKenzie W. C., in Davis-Christopher, Textbook of Surgery, 1972, Saunders, Philadelphia, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

onfalomesenterico e frequentemente si rilevano concomitanti anomalie delle vie urinarie. La raccolta del liquido che fuoriesce dall'o., con l'aiuto della pressione esercitata all'ipogastrio e con l'introduzione di un catetere, permette di attuare quegli esami chimicofisici che confermano che il liquidn è urina. L'uso dei coloranti è attualmente solo un metodo meno valido alternativo all'indagine radiologiea. Sia la fistolografia che la cistografia consentono di confermare la diagnosi. È necessario associare un esame urografico per il *dépistage* di malformazioni urinarie alte, mentre la cistografia in fase minzionale permette di documentare eventuali stenosi a valle.

Data la possibilità di obliterazione spontanea, soprattutto nel neonato e nel lattante, quando si riesca a garantire un normale deflusso urinario, la terapia deve essere rivolta a eliminare eventuali ostacoli (valvole uretrali, fimosi serrata, ipertrofia prostatica, stenosi acquisite). La possibile evoluzione dei residui epiteliali in cisti e tumori è un elemento a favore dell'asportazione della fistola. Occorre escidere l'o. (onfalectomia) insieme al tratto fistoloso fino alla vescica, con chiusura e affondamento accurato dell'apertura vescicale. Sono da proscrivere i tentativi di obliterazione della fistola con mezzi chimici.

Fra le fistole parziali la pervietà esterna è quella ehe può interessare l'o. Ma si tratta di un'evenienza molto rara, perché la normale involuzione dell'uraco procede dall'alto al basso. Più frequentemente si osserva, perciò, una fistola parziale quale esito della fistolizzazione di una pervietà intermedia, cistica o no, che è andata incontro a un processo flogistico (fig. 10, *C*). Il 25% delle cisti dell'uraco ha sede paraombelicale, il che spiega la frequenza e la facilità con cui la suppurazione si fa strada verso l'o.

Le dimensioni delle cisti sono molto variabili: da quelle di un pisello fino a occupare l'intera cavità addominale. Il contenuto può essere limpido, citrino, ematico, corpuscolato, mucoide o gelatinoso.

Il trattamento consiste nell'asportazione chirurgica con l'avvertenza di ricostruire il piano peritoneale se la dissezione ne avesse interrotta la continuità. In caso di suppurazione è consigliabile il temporaneo drenaggio della cavità ascessuale per procedere solo in seguito alla radicale asportazione.

I resti dell'uraco possono essere il punto di partenza di rare *neoplasie*, epiteliali, connettivali o miste, benigne o maligne, a sede nell'o. o nelle immediate vicinanze. È talora impossibile l'attribuzione di un tumore connettivale ai residui avventiziali dell'uraco per la presenza nella stessa regione dei residui dei vasi ombelicali. La sintomatologia è assai variabile, in relazione al volume della tumefazione e ai rapporti con gli organi intraperitoneali.

Il trattamento chirurgico deve prevedere un'ampia exeresi della neoformazione e dei residui uracali, dall'o. alla vescica. L'estensione metastatica agli organi addominali e alle stazioni linfatiche crea una grande varietà di quadri non riconducibili a schemi, ma l'elevata malignità degli adenocarcinomi dell'uraco consiglia in ogni caso la massima radicalità. La terapia antiblastica, chimica e radiante, è da riservare ai casi non passibili di trattamento chirurgico, o in seguito all'atto operatorio, qualora l'istologia lo consigli.

Gli aspetti clinici del sarcoma dell'uraco non si discostano da quelli delle neoplasie epiteliali maligne. Rarissimo e altamente maligno, con prognosi infausta a breve scadenza per il ritardo con cui giunge all'osservazione, deve essere affrontato chirurgicamente e, nei casi inoperabili, con la terapia medica e radiante.

Infiammazioni

Le infiammazioni dell'o. rivestono maggiore importanza e sono più frequenti nell'età neonatale rispetto a quelle successive. Sono indicate col termine generico di onfaliti.

La piccola piaga granulante residua alla caduta del cordone ombelicale costituisce una delle più frequenti porte di ingresso per i germi. La disposizione anatomica deve avere una sua importanza, nel senso che un o. fortemente introflesso facilita il ristagno delle secrezioni della piaga ombelicale e la sua infezione. Prima dell'avvento della terapia antibiotica la sepsi di origine ombelicale era una delle cause più frequenti di mortalità neonatale.

Spesso la flogosi ombelicale è blanda, passa facilmente inosservata fino a quando i sintomi e i segni della diffusione settica non richiamann l'attenzione sull'o.

L'o. possiede alcune particolarità anatomiche che rendono conto del modo di diffondersi dei processi infettivi che lo interessano. La sua immediata adiacenza al peritoneo spiega la peritonite di origine ombelicale. Le vene e le arterie ombelicali restano a lungo beanti dopo la nascita. Poiché i vasi ombelicali e i dotti di Botallo e di Aranzio si chiudono per contrazione attiva e non per trombosi il loro lume costituisce una via virtualmente chiusa, ma, in pratica, accessibile alla progressione di una sepsi. Secondo Ladd e Gross i linfatici profondi dell'o. si dirigerebbero non solo verso le stazioni linfatiche inguinali, ma anche verso le ascellari, cosicché alcune infezioni della parte superiore della parete ombelicale o della base del torace, o sottopettorali, sarebbero di origine ombelicale.

La forma d'infezione più benigna è costituita dal cosiddetto *granuloma* o *fungo dell'o.*, formato da granulazioni esuberanti, che assume talora l'aspetto di un piccolo polipo e che secerne abbondantemente pus. La qualità e la quantità della secrezione vanno accuratamente esaminate per differenziare un semplice granuloma dalle fistole congenite. Avviene frequentemente che una fistola sia trattata con caustici perché scambiata con un granuloma. Ciò accade perché il tramite fistoloso è in genere così esiguo da non permettere altro ehe il passaggio di modica secrezione purulenta per cui anche l'esame mieroscopico della secrezione non è discriminante. Solo la specillazione prudente permette la diagnosi, che viene poi confermata con l'indagine radiologica.

La terapia del granuloma si articola nell'applicazione locale di polvere antisettica e/o di antibiotici, previa detersione con soluzione di Dakin e, in caso di persistenza della lesione, nella cauterizzazione con l'elettrocoagulatore o con nitrato di argento e, se le dimensioni e la forma lo consentono, nella legatura e sezione alla base della formazione peduncolata.

L'infezione locale dell'o. può assumere la forma di una cellulite periombelicale o ascesso, di un flemmone necrotico (*gangrena dell'o.*), di un flemmone sottocutaneo con larga necrosi e sequestro del sottocutaneo per aree spesso molto vaste della parete addominale e toracica, di ascessi profondi lungo il legamento rotondo del fegato e, inferiormente, nel tessuto properitoneale, con il significato, verosimilmente, di un adenoflemmone (ghiandola di Gerota), di peritonite diffusa, di erisipela, di linfangite con adenoflemmone inguinale. Alcune volte queste lesioni assumono carattere fagedenico. Le forme più gravi sono pressoché scomparse grazie ad una più precoce e valida terapia locale e generale.

Tra le lesioni metastatiche di una sepsi ombelicale vanno ricordate l'artrite e l'osteomielite neonatale.

Digitized by Google

Infezioni particolari dell'o. del neonato sono date dalla *difterite* e dal *tetano*. La prima non presenta caratteri particolari e la sua cura locale e generale è quella abituale della difterite delle ferite. Il tetano di origine ombelicale del neonato è ora di osservazione più rara per il miglior trattamento del cordone alla nascita e alla sua caduta. Sebbene la sintomatologia, il decorso e la cura non si discostino da quelli abituali, il tetano del neonato si distingue da quello dei bambini più grandi e degli adulti per la sua gravità, in quanto quasi sempre mortale, per la sintomatologia più accentuata e per il più rapido decorso. La contrattura tetanica sembra sommarsi alla fisiologica ipertonia del neonato, cosicché ne risulta una persistente rigidità su cui si innestano crisi di convulsione tonica. Il primo sintomo riferito è di solito la difficoltà che il neonato ha di succhiare o quella che si incontra nell'accudirlo a causa della rigidità degli arti. L'o. è, in genere, suppurante senza caratteri di specificità. Il periodo di incubazione è, di solito, di 5-14 giorni, ma può insorgere dal 2° al 18° giorno di vita. La diagnosi, all'inizio, deve essere differenziata dalle altre forme convulsivanti di questa età: emorragie endocraniche, tetania neonatale, meningite e sepsi. È raro poter isolare il bacillo tetanico dalla secrezione ombelicale. La curarizzazione e l'assistenza respiratoria hanno migliorato attualmente la prognosi del tetano neonatale, che resta tuttora gravissima.

Nell'adulto e nel bambino l'onfalite aspecifica, anche nelle sue forme più gravi (gangrena), è presente ma molto più rara.

Un'infiammazione cronica o acuta recidivante dell'o. è, di solito, nell'adulto, secondaria all'intrusione di polvere, di corpi estranei di varia natura, cui si associano obbligatoriamente detriti epiteliali e prodotti essiccati delle secrezioni. Ne deriva una tipica fistola ombelicale di origine granulomatosa (granuloma da corpo estraneo) con più o meno evidenti episodi di soprainfezione. I corpi estranei sono più spesso rappresentati da detriti di origine vestimentaria, frammenti vegetali (fieno, pula, etc.) e soprattutto peli corporei. La più comune forma di fistola ombelicale dell'adulto è appunto la fistola pilonidale (v. PILONIDALI FISTOLE). In alcuni casi, specialmente in individui obesi e poco osservanti dell'igiene personale, si osserva la formazione dei cosiddetti *calcoli ombelicali*, concrezioni a volte durissime risultanti dalla fusione di cellule epidermiche desquamate per l'azione cementante della secrezione sebacea. Anch'essi possono mantenere una flogosi granulomatosa con possibili riacutizzazioni, formazione di pus e dermatiti periombelicali.

Le altre infezioni specifiche, quali la tbc, la sifilide, l'actinomicosi, sono state raramente osservate.

Fistole infiammatorie

L'o., per la sua struttura anatomica, rappresenta un punto debole della parete addominale. I processi patologici endoaddominali, nella loro evoluzione spontanea, si manifestano con facilità o vengono a un esito attraverso l'o. La moderna terapia ha reso rara l'osservazione di questi quadri.

Un esempio di questa patologia è il segno di Cullen, costituito da un'ecchimosi tardiva della cicatrice ombelicale, per diffusione del pigmento ematico da un ematocele pelvico da gravidanza extrauterina.

Si distinguono: fistole intestinali, che possono formarsi con meccanismo diversissimo; gangrena di un'ansa strozzata di un ernia ombelicale; ferite penetranti; occlusione intestinale per calcoli biliari; ulcere peptiche; appendicite acuta; tumori maligni.

Tutti questi processi possono provocare la fistolizzazione dell'intestino nell'o., per adesione diretta dell'ansa malata o per mezzo di una peritonite circoscritta con ascesso. In tali occasioni si è avuta anche la fuoriuscita di parassiti intestinali dalla fistola.

Le fistole urinarie sopravvengono sia per rottura extraperitoneale della vescica che per perforazione infiammatoria di essa con flemmone perivescicale consecutivo.

Fistole epatiche (cisti da echinococco suppurate) e biliari (colecistite calcolosa), fistole peritoneali, vale a dire senza la compartecipazione di visceri addominali, possono essere provocate da processi peritonitici acuti e cronici e, soprattutto, dalla peritonite tubercolare e da quella pneumococcica. Eccezionalmente anche cistomi e dermoidi dell'ovaio suppurati possono fistolizzare nell'o.

Tumori dell'ombelico

I rari tumori dell'o. possono essere primitivi o secondari. Quelli della serie connettivale sono rappresentati da fibromi, lipomi, fibrolipomi, angiomi e mixomi. Si tratta, in genere, di tumori di piccole dimensioni che si asportano facilmente e che solo con l'esame microscopico si distinguono l'uno dall'altro. Più voluminosi sono i sarcomi, quasi sempre fibrosarcomi a sviluppo lento, che hanno le stesse caratteristiche dei sarcomi delle fasce della parete addominale. Il tessuto mixomatoso può dare origine a una forma maligna: il mixosarcoma teleangettasico congenito della base del cordone ombelicale.

L'endometriosi dell'o. non è rara e può manifestarsi con dolore ombelicale in coincidenza con la mestruazione, accompagnato da una ulcerazione edematosa e da sanguinamento. Il trattamento può essere chirurgico od ormonale (combinazione estroprogestinica con impiego della quantità più piccola di contraccettivi orali in grado di mantenere l'amenorrea).

Sono stati descritti rari casi di epitelioma spinocellulare e di melanoma con possibile metastatizzazione bilaterale ai linfonodi inguinali. Più frequentemente l'o. è raggiunto da un cancro metastatico, sia per estensione diretta dal fegato, sia per impianto peritoneale (neoplasie ovariche), sia per metastasi retrograda lungo i linfatici del legamento rotondo. Questa terza via si osserva eccezionalmente in seguito a cancri avanzati dello stomaco (segno di Sister Joseph) e della mammella (Bastianelli).

Alcune volte l'o. è sede preferenziale dell'*acanthosis nigricans*, dermopatia a significato paraneoplastico per la quale la cute diviene secca, rugosa, nerastra. Quando colpisce l'adulto è, nel 50% dei casi, segno precursore o concomitante di un cancro, di solito addominale, specialmente gastrico.

Emorragia ombelicale nel neonato

Attualmente la causa più frequente di emorragia ombelicale nel neonato è la malattia emorragica legata a una carenza dei fattori della coagulazione dipendenti dalla Vit. K. Il tasso dei fattori I, VII, IX e X è pressoché normale nel sangue del funicolo, ma tali fattori diminuiscono rapidamente sino a raggiungere un minimo alla 48ª-72ª h di vita. Nello 0,25-0,5% dei neonati la diminuzione del potere coagulativo è talmente intensa da condizionare una grave emorragia. Per quanto concerne l'emofilia, anche se molti neonati non presentano disturbi è possibile osservare una tendenza alle emorragie già nel periodo neonatale.

Cateterismo dei vasi ombelicali

All'utilizzazione dei vasi ombelicali, in età neonatale, per infusione di liquidi, per trasfusioni di sangue e prelievi

Digitized by Google

per il controllo della emogasanalisi nelle sindromi respiratorie, si ricorre meno frequentemente oggi per la non trascurabile incidenza di complicazioni: perforazione del vaso con penetrazione del catetere nella cavità peritoneale o nel parenchima epatico, emorragie gravi per deconnessione dei raccordi nell'apparato di infusione, o dalla stessa arteria al momento dell'estrazione del catetere, infezioni con esito in ascessi epatici o sepsi generalizzata, manifestazioni tromboemboliche (trombosi renale, occlusione più o meno completa dell'aorta e delle arterie iliache). Frequente è l'occlusione dell'arteria mesenterica superiore con necrosi e perforazione intestinale. Pertanto è di fondamentale importanza il controllo della posizione della punta del catetere arterioso, che, secondo le vedute più accettate, deve trovarsi subito al di sopra della biforcazione aortica. Nomogrammi che tengono conto delle dimensioni del neonato facilitano con buona approssimazione il posizionamento del catetere.

Si tende attualmente a utilizzare il catetere venoso ombelicale solo nelle prime 24 h di vita, nei neonati di peso molto basso, o quando sia necessario eseguire salasso-trasfusione (iperbilirubinemie a bilirubina indiretta); il catetere arterioso, nei neonati con *distress* respiratorio, e per un tempo che non oltrepassi i 4-5 giorni. La determinazione transcutanea della concentrazione di ossigeno ha raggiunto quel livello di precisione che rende meno vantaggioso utilizzare il prelievo arterioso.

L'isolamento chirurgico della vena ombelicale mediante incisione cutanea immediatamente sopra l'o. (tecnica di Pincus) non presenta maggiore possibilità di successo, considerando che è consigliabile non spingere l'estremità del catetere venoso oltre 3-4 cm dal piano cutaneo; tale tecnica è da proscrivere in età successive a quella neonatale.

V. anche: NEONATO.

Bibliografia

Colombani P. M., Douglas Cunningham M., *Am. J. Dis. Child.*, 1977, **131**.
De Vries P. A., *J. Pediatr. Surg.*, 1980, **15/3**.
Gryboski J., *Gastrointestinal Problems in the Infants*, 1975, Saunders, Philadelphia.
Kutin N. D. *et al.*, *J. Pediatr. Surg.*, 1979, **14/6**.
Moazam F. *et al.*, *J. Pediatr. Surg.*, 1979, **14/3**.
Moretti C., Maffei-Negrin G. *et al.*, *Riv. Ital. Pediatr.*, 1976, **2/3**.
Rickam P. P., Lister J., Irving I. M., *Neonatal Surgery*, 1978, 2 ed., Butterworth, London.
Stringel G., Filler R. M., *J. Pediatr. Surg.*, 1979, **14/5**.
Valla J. S., Mollard P., *Chir. Pédiatr.*, 1981, **22/1**.

FRANCO BERGAMI

OMENTO: V. PERITONEO E MESENTERE; MESENTERITI (IX, 949).

OMEOPATIA

F. *homéopathie*. - I. *homeopathy*. - T. *Homöopathie*. - S. *homeopatia*.

SOMMARIO

Cenni storici

L'omeopatia, come corpo dottrinale, è stata fondata da C. S. Hahnemann (*alias* Hanhemann, 1755-1843) di Meissen, medico, laureato a Erlangen, che esercitò, dopo varie peregrinazioni, con buona reputazione, a Lipsia e a Vienna. La sua presa di posizione può già vedersi nettamente affermata nel *Saggio sopra un nuovo principio per scoprire le virtù dei medicamenti con un colpo d'occhio sui principi seguiti fino al giorno d'oggi* (1796). Egli si pone in opposizione all'aforisma ippocratico: *contraria contrariis curantur*; infatti nella *Esposizione della dottrina omeopatica* l'A. così si esprime: « ... il vero modo di guarire consiste all'opposto nel soddisfare al principio *similia similibus curantur*. Per risanare in maniera dolce, pronta, sicura e durevole conviene scegliere in qualunque infermità un rimedio che sia atto a sviluppare da se stesso una malattia somigliante (*hòmoios pàthos*) a quella contro cui è diretto ».

Hahnemann non manca di farci sapere che per lo meno l'indirizzo informativo del suo nuovo metodo terapeutico non può dirsi nato con lui; infatti, se nella dottrina ippocratica, fra le regole fondamentali per la scelta dei rimedi, è ricordata la legge dei contrari, così largamente accolta dai medici allopatici [dal gr. *àllos* ' altro ', ' diverso ' e *pàthos* ' malattia '], vi è anche ricordata la legge dei simili, fatta propria dagli omeopatici. Così il Fioravanti, poteva scrivere: « Ogni cosa cura il suo contrario, ma io con novo ordine voglio mostrare a curare e sanare gli umori calidi coi medicamenti calidi e i frigidi coi frigidi e tutte le qualità di infermità con il suo simile ». E allorché fu introdotta la variolizzazione attenuata per prevenire il vaiolo, essa apparve come una delle più brillanti applicazioni del *similia similibus*, per quanto si trattasse qui di profilassi e non di terapia.

Fu intorno a quel tempo che, specialmente per opera di Hunter, si pose in rilievo che talora una malattia scaccia l'altra e che spesso i rimedi agiscono in modo diverso, e fin quasi opposto, in funzione della dose. Così prese corpo l'idea di cercare medicamenti capaci, in una certa posologia, di provocare una serie di sintomi quanto più possibile simili a quelli presentati dal malato, in modo che la malattia lievissima provocata artificialmente dal rimedio valesse a scacciare e debellare la malattia vera e propria che lo affliggeva.

Fondamenti dell'omeopatia

Già Ippocrate aveva affermato la *vis medicatrix naturae*, della quale natura il medico doveva essere il fedele servo, intento solo ad aiutarla. Con questo fine il concetto di Hunter prese forza nella mente di Hahnemann che si prefisse di indagare le due opposte attività dei farmaci per utilizzare poi quella dose capace di determinare una sintomatologia quanto più possibile simile a quella della malattia che si vuol combattere: ecco il *similia similibus*, cardine sul quale poggia l'o.

Pertanto l'esperimento ritenuto da Hahnemann più efficace è quello attuabile sull'uomo sano in maniera da trarne osservazioni e giudizi utili alle applicazioni terapeutiche sul malato; sotto questo aspetto, quindi, egli considera di minore importanza lo studio delle proprietà fisiche e chimiche dei farmaci e quello relativo alle indagini sperimentali sugli animali. Si può dire che Hahnemann sia stato uno dei primi propugnatori della farmacoterapia sperimentale attuata sull'uomo; anzi è noto che in molti casi sperimentò su se stesso, pur essendo stato in questo preceduto da C. Gandini (1757).

Sulla base dei suoi presupposti teorici lo studio etiopatogenetico e anatomopatologico delle malattie è superato, per importanza, da quello clinico, psicofisico e costituzionale. Egli volge pertanto la sua attenzione di cli-

Digitized by Google

nico e di terapista soprattutto alla sintomatologia del singolo malato, esaminata con grande ricchezza di particolari a volte molto minuziosamente raccolti.

Per apprezzare senza pericolo di errori il comportamento di un farmaco, una delle prescrizioni omeopatiche più osservate è che esso va somministrato, se possibile, da solo; con questo l'o. si veniva automaticamente ad opporre alla polifarmacia ancora largamente e non troppo correttamente imperante; di ogni sostanza si dovevano osservare i sintomi salienti, singolari e straordinari: noi diremmo le manifestazioni più specifiche. Fu così che si rilevò che alcuni farmaci, e poi si generalizzò per tutti, avevano due tipi di azione, l'una opposta all'altra, in funzione della dose: sostanze eccitanti in piccola dose divengono deprimenti in alta dose; sostanze ad azione diretta immediata spesso ne hanno una indiretta consecutiva, opposta alla prima. Numerose sono tuttavia le contraddizioni sull'attività dei medicamenti e frequenti il disordine e i ravvicinamenti più impensati che si possono incontrare nel trattato di materia medica di questo A. A ciò si aggiunga che i sintomi primi o « veri » sono i soli da sfruttare nello studio della malattia medicamentosa per l'applicazione terapeutica; ed ecco assurgere a notevole importanza l'impiego delle *piccole dosi.* Superando infatti la dose di confine fra un tipo di azione del farmaco e il suo opposto si può determinare l'*aggravamento omeopatico.* Da ciò l'introduzione in pratica dell'attenuazione dei rimedi.

Gli omeopatici usano moltissime sostanze impiegate anche dagli allopatici; altre, in buon numero, ne hanno introdotte, provenienti dai 3 regni della natura. Oltre a questo gruppo dei veri e propri *omeoterapici* esiste quello degli *organoterapici* (usati sempre in piccole dosi con scopi stimolanti o depressivi, mai con valore sostitutivo) e quello degli *isoterapici,* o preparati da colture batteriche o da prodotti patologici attenuati per successive diluizioni (*nosodi*), oppure preparati col sangue, liquidi biologici, prodotti patologici dello stesso malato, sempre attenuati per diluizione.

Nei primi periodi Hahnemann usò una posologia non esageratamente ristretta; fu più tardi che passò a quelle che furono ritenute esagerazioni, con le più spinte diluizioni e con le stesse *dinamizzazioni* a base di un determinato numero di scosse impresse al recipiente. Ed eccone la giustificazione: abbiamo visto che l'efficacia terapeutica è strettamente legata alle piccole dosi; ma l'A. (e certi suoi immediati successori ne esagerano le idee) ben presto si dichiara convinto che i medicamenti non agiscono materialmente, ma per le forze immateriali dinamiche in essi presenti e capaci di risvegliare le forze vitali dell'organismo.

Affermato così che l'azione non dipende dalla massa del farmaco, la quale, anzi, col suo crescere può far comparire la fase svantaggiosa per la cura, è giustificata la diluizione dei rimedi, spesso molto spinta con le attenuazioni e le triturazioni. Ma v'è di più: dato che la guaritrice non è la materia, ma la forza misteriosa che si estrinseca dal farmaco, bisognerà far di tutto perché questa energia residua si manifesti; e ciò si otterrà, oltreché col ridurre la materia ai minimi termini, anche coll'imprimere a essa un determinato numero di scuotimenti. A questo fine furono anche ideati il pestello per triturazioni omeopatiche e l'apparecchio scuotitore per le *dinamizzazioni.*

Secondo Hahnemann vi sono 3 modi di impiego dei farmaci: l'*omeopatico,* ispirato ai concetti sopra sunteggiati, che « direttamente conduce ad una guarigione facile, sicura e durevole, senza offendere per altra parte l'infermo ed indebolirlo » (canone L); l'*allopatico* o *eteropatico,* il più in uso, che « attacca le parti che furono più risparmiate, per derivarvi e dirigervi il malore » (canone LI); l'*antipatico, enantiopatico* o *palliativo* « con cui i medici arrivarono meglio a far credere di aiutare gli ammalati... con la promessa di un repentino sollievo » (canone LII).

Difetti e pregi dell'omeopatia

Le critiche alla dottrina omeopatica non mancarono; ne ricordiamo solo alcune. I ravvicinamenti fra la malattia medicamentosa e quella naturale sono molto forzati; vero è che Hahnemann affermava nel canone XVII che « l'unica cosa che bisogna che scomparisca di una malattia perché torni la salute sono i sintomi, e siccome i farmaci non si fanno sentire sull'uomo sano se non perché vi determinano sintomi morbosi, da ciò per togliere i sintomi di un male scegliere farmaci che diano o fenomeni simili o opposti ». E poi: « Ma tutte le esperienze esatte dicono che i fenomeni morbosi continui, anziché dissipati dai farmaci opposti, ricompaiono poi più violenti di prima. Da ciò l'eccellenza del metodo omeopatico » (canone XVIII). Ma quali siano queste esperienze esatte non lo dice, poiché non convince che l'ulcera mercuriale somigli alla sifilitica, che la vasodilatazione cutanea da belladonna somigli all'esantema scarlattinoso; e tanto meno che solo per detta somiglianza queste sostanze guariscano le rispettive malattie!

Ma il lato più criticato del sistema rimane pur sempre l'estrema suddivisione dei medicamenti e la loro dinamizzazione. Le diluizioni vengono fatte in progressione geometrica su base 100, e di queste le più usate sono la 12ª, la 15ª e la 30ª attenuazione; ma con certi farmaci si è arrivati alla 100ª (arsenico, china) e perfino alla 200ª (mercurio!). Prendiamo 1 g di sublimato corrosivo e realizziamo la 200ª attenuazione: quel grammo sarebbe così ripartito in un numero di ml costituito da I seguito da 400 zeri o, ciò che è lo stesso, I ml alla 200ª attenuazione conterrebbe una quantità di sublimato pari a $1/100^{400}$ g.

Ora, sulla base della teoria molecolare, una simile diluizione non avrebbe significato.

Infatti, avvalendoci del numero di Avogadro (numero di molecole presenti nella grammomolecola), che è $6{,}023 \times 10^{23}$, ed essendo P il peso molecolare della sostanza, la concentrazione molecolare all'ennesima attenuazione, C_n, sarà data dall'equazione:

$$C_n = \frac{6{,}023 \times 10^{23}}{P \times 10^{2n}}$$

dove è facile rilevare che per il sublimato, che ha $P = 271{,}5$, C_n diviene 1 allorché n sta fra 10 ed 11. Alla 11ª diluizione, dunque, solo 1 su 4 ml può contenere 1 sola molecola di $HgCl_2$! Le diluizioni successive non hanno, statisticamente parlando, che 2 possibilità: o, nel prelevare il ml da diluirsi coi 99 di solvente, se ne pesca uno con la molecola di $HgCl_2$, e allora questa unica molecola sarà presente nei 100 ml della 12ª attenuazione; o non si pesca, e allora diluiremo 1 ml di solvente puro con altri 99 di solvente puro. Per le grandezze molecolari consuete ai prodotti chimici in uso, si può dire che oltre l'11ª attenuazione è estremamente aleatorio incontrare una molecola di farmaco, perché il numero di molecole che lo compongono è enormemente inferiore al numero di ml in cui è stato diluito. E anche scendendo alle molecole più piccole e agli ioni in cui si possono dissociare, il valore limite per n si sposta al massimo alla 15ª diluizione, ma non oltre.

Ma gli omeopatici non valutano la questione sulla base esclusiva delle suddette considerazioni; essi affermano

Digitized by Google

che con le forti attenuazioni l'attività terapeutica, impartita in tal caso dalla sostanza al solvente, si esalta, per cui dovremmo concludere che questo, anche in assenza di sostanza attiva, sia capace di trasmettere l'attività ricevuta da quella anche a grandissimi volumi del medesimo. « Se così fosse », osserva in proposito Sabbatani, « in ogni acqua distillata, in ogni alcol purissimo dovremmo avere diluizioni omeopatiche naturali di chissà quali e quante sostanze e chissà come potenti »!

Nonostante le critiche, l'o. ha resistito; essa è attualmente diffusa in Europa e, soprattutto, in Brasile, Messico, U.S.A., ove esistono anche ospedali in cui la si attua e facoltà che la insegnano. In verità l'o. che oggi sopravvive ha subito una serie di indispensabili revisioni e adattamenti. L'o. moderna non ammette più la dinamizzazione del farmaco nel senso di Hahnemann e, pur sostenendo che il limite di attività di esso è assai più esteso di quanto non pensino gli allopatici, ammette che l'azione richiede un sufficiente substrato di materia, cosicché non sempre si dovranno usare dosi infinitesimali, ma talvolta anche ponderabili e perfino forti. È anche scardinata l'idea base che l'azione consista nel sostituire la malattia medicamentosa a quella vera, tanto che Fredault ritiene che l'effetto derivi da una appropriata eccitazione medicamentosa. Finalmente, nel Congresso di Magdeburgo, i neo-omeopatici respingono anche la considerazione dei soli sintomi salienti, ma vogliono che ci si serva di tutto il quadro patologico nella valutazione clinica e nell'impostazione terapeutica delle malattie.

Tutto sommato, al *contraria contrariis* degli allopatici essi oppongono ora un molto meno rigido *similia similibus curantur* e nonostante tutte le critiche è doveroso riconoscere che anche l'o. ha avuto i suoi pregi, fra i quali segnaleremo particolarmente i seguenti: ha offerto una base importante alla terapia con la sperimentazione dei farmaci sull'uomo sano; ha rilevato l'azione diversa di molti farmaci in funzione di tempo o di dose; ha richiamato l'attenzione sulla grande importanza che ha l'organismo nel processo di guarigione.

Tecnica farmaceutica omeopatica

Le forme farmaceutiche omeopatiche non sono che 3: tinture, polveri, globuli.

Le *tinture* si distinguono in *tinture madri* (T.M.) e nelle loro *attenuazioni* (segnate col loro numero d'ordine).

Le *attenuazioni* si ottengono diluendo una parte (ad es.: 1 goccia) di T.M. con 99 parti di alcol a 70°, agitando poi con 100 scosse. Per sostanze minerali e sintetiche la diluizione sarà fatta con alcol a 50°; per gli acidi, con acqua distillata.

Le *polveri* di piante, di droghe animali, di minerali o prodotti sintetici, ridotte impalpabili, subiranno la diluizione per triturazione.

Triturazioni sono le progressive attenuazioni delle polveri per mezzo del lattoso. Le polveri si presentano in cartine o piccoli pacchetti con 25-30 cg di lattoso o saccaroso. Esse si deporranno a secco sulla lingua, o si scioglieranno in un cucchiaio di acqua se destinate a unica applicazione, oppure si diluiranno di più se da prendersi in più volte.

I *globuli* sono granulini biancastri di varia grossezza, fatti di zucchero, che viene poi caricato dei singoli medicamenti omeopatici rotolandoli in una capsula con opportuna quantità di una diluizione alcolica del medicinale e rimuovendoli fino a completa secchezza.

I globuli si prendono asciutti, o diluiti in poca acqua; oppure, in caso di forte impressionabilità del malato, si potranno offrire per olfazione, facendo cioè fiutare un certo numero di volte una boccetta in cui sono messi i granuli con un poco di alcol acquoso.

La *ricetta omeopatica* è ordinariamente scritta in latino e può presentare le seguenti abbreviazioni: T.M. = tintura madre; 4ª, 12ª, etc. indicano la attenuazione o triturazione. I globuli si indicano con punti o con zeri o con cifre arabe o romane, collocati dopo la cifra della attenuazione o sopra di essa, a guisa di numeratore. Così, ad es., 6 globuli della 15ª attenuazione si potranno indicare nei seguenti modi:

$$15^a\ 6;\ 15^a\ \mathrm{VI};\ \frac{6}{15^a};\ \frac{\ldots\ldots}{15^a};\ \frac{000000}{15^a};$$

Bibliografia

Hahnemann C. S., *Esposizione della dottrina omeopatica*, 1834, Lampato, Venezia.
Sabbatani L., *Arch. Sci. Biol.*, 1921, **2**, 161.
Zammarano F., *Medicina omeopatica*, 1951, Cappelli, Bologna.

PIETRO NICCOLINI *

Aspetti farmacologico-clinici dell'omeopatia

Inquadramento generale

L'opera dell'Hahnemann nasce (come egli stesso dichiara introducendo l'« Organon ») dall'impegno di una revisione critica, ma « leale » dell'arte terapeutica « contemporanea », che implica il percorrere « la strada della verità... da solo, ben lontano dalla grande via battuta dal mondo medico tradizionale ». La collocazione è specificamente di contrapposizione a *una* medicina, quella di allora, nel suo volto, non di scienza in evoluzione/rivoluzione rapida (cfr. Morgagni, Harvey, la « sperimentazione controllata » del ruolo dei vegetali freschi nello scorbuto), ma di pratica empirica, fatta di diagnosi e terapia oscillanti tra la magia, le credenze, le abitudini, l'applicazione più o meno automatica di rimedi sconosciuti a malattie incomprese. Per questa medicina, l'« oggettività » delle scoperte scientifiche rappresentava un ulteriore rischio di concentrarsi sulle malattie, e la loro frammentazione in sintomi da controllare, o abbattere (nei pochi casi in cui ci si riusciva), con i preparati farmaceutici a disposizione, trascurando il malato, e soprattutto il riconoscimento del margine preponderante di ignoto che esisteva nel processo diagnostico-terapeutico. La datazione e la caratterizzazione della controparte diventa essenziale per capire la possibile suggestione dello sguardo medico proposto da Hahnemann: è il malato che conta, occorre leggerne i sintomi per risalire alla sua « costituzione », perché è là che si scopre il rapporto di somiglianza che corre tra il sintomo attraverso cui si esprime la malattia, o il problema, e il rimedio che viene proposto. Quanto più ci si avvicina a questa somiglianza, tanto più il rimedio funziona. Il rimedio *simillimum* è quello più appropriato. La scoperta di questa somiglianza è frutto dell'esperienza dell'omeopata, che gli permette di associare le proprietà note del rimedio con le caratteristiche del paziente.

Poiché, inoltre, le condizioni cliniche che si presentano non sono sempre semplici (la corrispondenza univoca tra sintomo e rimedio non è la regola), la capacità del medico omeopata sarà soprattutto dimostrata dal rispondere a diverse e spesso nascoste associazioni di sintomi con diversi e tra loro complementari rimedi.

Valutazione critica della teoria omeopatica

La costruzione teorica dell'o. ha il suo punto di forza nella necessità di osservare molto accuratamente il malato e di capirne la storia per potere, solo a questo punto,

Digitized by Google

identificare il rimedio adatto. È facile, oggi, vedere in questo atteggiamento una regola universalmente valida per qualsiasi atto medico. Dire se e quanto l'o. abbia contribuito a far sì che questa verità si facesse strada è praticamente impossibile. Attribuendosi in modo praticamente esclusivo il merito di aver dato un peso dottrinale a questa regola (che, come abbiamo visto, storicamente non corrispondeva alla pratica del tempo di Hahnemann) alcuni omeopati maggiori si pongono come antesignani della medicina psicosomatica. Sono certo possibili letture diverse dell'evoluzione di uno sguardo medico complessivo sul malato. La storia della medicina, peraltro, si è mossa in modo incomparabilmente più dinamico rispetto all'o., le cui indicazioni diagnostiche e le corrispondenti risposte terapeutiche (che, tra l'altro, sono per definizione « organiche » pur nel travestimento delle sostanze dinamizzate) finiscono per apparire enormemente datate rispetto a una comprensione globale ben altrimenti complessa e articolata qual è quella che ha preso progressivamente piede nella medicina con lo sviluppo dello sguardo psicologico, psicoanalitico, di interazione culturale e sociale.

L'altra parte della costruzione teorica dell'o. (l'individuazione della sostanza simile che cura la malattia simile) non può richiedere che un atto di fede per essere posta alla base di un'attività diagnostico-terapeutica. Si tratta, infatti, di un'*affermazione di principio*, che pretende di essere convalidata dal trovare poi corrispondenza nell'efficacia dimostrata dall'uso. Questa efficacia, a sua volta, viene derivata da una serie di casi « guariti » che via via si accumulano e si tramandano, e che rafforzano l'associazione di similitudine-efficacia. L'esame di questi casi rivela facilmente una preponderanza di situazioni francamente psicosomatiche, o a decorso naturale favorevole, o a decorso (positivo o negativo) assolutamente imprevedibile. In queste condizioni tutto (o nulla) può essere efficace, di per sé, e rimanda al massimo al ruolo terapeutico esercitato dal medico attento e non solo prescrittore, e dalla fiducia-attesa di chi riceve il farmaco.

È facile ritrovare una situazione, ben conosciuta, simile a quella del *placebo*, la cui efficacia, in molte situazioni anche « gravi », acute o croniche, è indiscussa, e il cui ruolo di accompagnamento del decorso naturale di alcune patologie è indubbiamente utile.

Questo avvicinamento di rimedi omeopatici e *placebo* può sembrare irriverente rispetto a una concezione dell'o. come medicina alternativa e all'elaborata presentazione dei criteri di preparazione dei rimedi omeopatici. Nonostante i tentativi (ripetuti a ogni successiva scoperta delle leggi di interazione molecolare o atomica o di livello di energia) di reinterpretare in senso scientifico ciò che avverrebbe nei successivi passaggi di diluizione e di dinamizzazione, rimasti intatti dai tempi di Hahnemann, la farmacopea omeopatica, nei suoi procedimenti, nelle sue nomenclature, nelle sue affermazioni, costituisce di fatto un modello di processo rituale, che rimanda ogni volta a qualcosa che non si può spiegare. D'altra parte è tipico dei riti il poterne ricostruire la storia, il « come » dello sviluppo, l'eventuale « efficacia » dell'applicazione, per trarne conclusioni di apprezzamento o di irrisione, ma a patto di non usare in questo esercizio (né da parte di chi esercita il rito, né da parte di chi lo critica) criteri *esterni* al rito stesso. La pretesa di verità e di versatilità che Hahnemann attribuiva allo sguardo omeopatico tanto più soffre quanto più si cerca di collocarla in un contesto di plausibilità scientifica (intendendo questa nei termini delle interazioni chimico-fisiche e biologiche).

Sarebbe facile riportare una serie di passi di trattati, anche moderni, di o. nei quali diluizioni e dinamizzazioni invocano principi « spirituali » di attività, o risultano un esercizio di affermazioni che si rimandano l'un l'altra per autoconvalidarsi. I testi citati in bibliografia (scritti da omeopati) ne contengono vari esempi e dispensano da citazioni dirette, che inevitabilmente finirebbero per essere accusate di parzialità.

Inquadramento dell'omeopatia nella pratica attuale della medicina

Che l'o. sia rimasta viva, con fortune alterne, lungo tutti questi anni, e che conosca oggi un rinnovato interesse anche in Italia (dove è rimasta sempre in posizione minoritaria rispetto a quanto si è verificato in Francia e Inghilterra), non stupisce. Documenta che la medicina ufficiale non ha risposte sufficienti o soddisfacenti per i bisogni o le richieste di cura e attenzione. Questo fatto è noto ed è ormai largamente riconosciuto anche all'interno della medicina « ufficiale », i cui limiti (intrinseci, teorici e conoscitivi, e ancor più di prassi) sembrano diventare sempre più evidenti, e la cui pretesa di fornire risposte razionali e risolutive ai bisogni di salute si rivela precaria. La suggestione « alternativa », soprattutto se basata sulle parole d'ordine del ricorso al « naturale », al « dolce », al « simile », alla « globalità » è ovvia. La stessa farmacologia ufficiale ha sfruttato questo filone con la nota inflazione di preparati la cui documentazione è sempre oscillante tra il racconto miracoloso, l'aneddotica edificante, la letteratura di conforto, il rimando alla tradizione dei maestri. È perfino sorprendente, in questo senso, ritrovare lo stesso stile nei casi clinici che fondano la registrazione di alcuni farmaci (ad es.: estratti vari, ricostituenti, etc.) e quelli che documentano l'efficacia dei rimedi omeopatici.

L'o. trova in questa nuova situazione storica (ben diversa da quella di Hahnemann) il suo giusto contesto di valutazione. La richiesta di documentare, in modo da tutti comprensibile, cioè secondo tecniche controllate, ripetibili, generalizzabili, la capacità di produrre gli effetti che si dichiarano, interessa ormai in modo generale tutti gli interventi terapeutici. L'o. è *uno* di questi. La pretesa di individualizzazione dell'intervento e di rispetto globale dell'individuo non può essere un carattere distintivo dell'o., perché qualsiasi intervento medico, in teoria, ha questo obiettivo. Solo la valutazione effettiva della qualità delle cure prestate può far vedere chi, al di là delle teorie, assicura di fatto prestazioni accettabili. Uno degli elementi più critici che rimane tuttora ambiguo in alcune prestazioni dell'o. rimane il suo ambito di intervento. L'omeopata è un medico che usa *anche* le tecniche omeopatiche in *alcune* situazioni cliniche, ma sa usare anche con rigore scientifico (a tempi e secondo criteri aggiornati) le tecniche allopatiche? queste situazioni cliniche sono solo quelle « funzionali », cioè con una probabile e predominante componente psicosomatica, o si estendono a condizioni organiche? se sono quelle funzionali, perché non confrontare il rituale omeopatico con altri interventi? Le domande corrono anche all'interno dell'o. e hanno trovato un inizio di risposta, tra l'altro nell'unica sperimentazione clinica controllata di cui si è a conoscenza (Gibson *et al.*, 1980), interessante, più ancora che per i risultati da essa prodotti in una patologia « funzionale », per il fatto che ha suggerito una disponibilità al confronto che, per altri versi, viene a priori rifiutata (cfr., ad es., la legislazione tedesca e inglese sulla sperimentazione clinica). Posta in altri termini, più generali, la domanda che si pone l'o. è quella relativa a una sua collocazione. È uno strumento scientifico o è un'istanza cul-

Digitized by Google

turale? e in questo secondo caso, quale istanza? È facile immaginare che tentare una risposta significa fare emergere i vari volti, più o meno « ortodossi » dell'o., e prevedere vie diverse di convalidazione del suo eventuale contributo alla salute dell'uomo. Quello che sembra certo è che non si può più presentare oggi l'o. come la via alternativa rispetto alla medicina « allopatica », o come un sistema interpretativo della malattia in funzione di assiomi indimostrati e, per definizione, indimostrabili.

L'attuale situazione dell'omeopatia in Italia

Il mercato italiano dei farmaci omeopatici è in costante crescita; nel 1980 il fatturato totale dei farmaci omeopatici in Italia è ammontato a 2550 milioni di lire ed è stato di ca. 3480 milioni di lire nel 1981.

Nel nostro Paese non esiste una specifica normativa riguardante i farmaci omeopatici; d'altra parte, secondo le Autorità Sanitarie Italiane, per questi farmaci non possono essere considerate valide le disposizioni attinenti ai medicinali allopatici. Secondo un parere del Consiglio Superiore di Sanità le preparazioni omeopatiche devono considerarsi prescrizioni magistrali, affidate a scienza e conoscenza del medico, del farmacista e di chi è preposto alla loro preparazione, e quindi anche i prodotti di origine industriale devono considerarsi alla stessa stregua di quelli magistrali preparati in farmacia. Il Consiglio ha inoltre affermato che: 1) le ditte che preparano prodotti omeopatici devono essere munite dell'autorizzazione prevista per la produzione dei prodotti galenici; 2) deve essere assicurata la certificazione della composizione qualitativa e quantitativa del prodotto finito, da effettuarsi mediante controllo delle soluzioni madri da cui vengono ottenuti i prodotti finiti e mediante indicazione delle diluizioni; 3) per i prodotti importati dai Paesi della Comunità Europea valgono i controlli effettuati nei Paesi di origine; 4) è necessario rendere disponibili dei campioni finiti per consentire il controllo dell'assenza di eventuali prodotti tossici; 5) è obbligatorio mantenere il rispetto della terminologia d'uso in medicina omeopatica, con divieto di usare terminologia e indicazioni terapeutiche (etichette o materiale illustrativo).

Bibliografia

Benjamin M., *Omeopatia - Un'alternativa alla medicina ufficiale*, 1973, Bompiani, Milano.
Blackie M. G., *The Challenge of Homeopathy. The Patient Not the Cure*, 1976, Unwin Paperbacks, London.
Gibson R. G., Gibson S. L. *et al., Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1980, **9**, 453.
Hahnemann S. F. C., *Omeopatia - Organon dell'arte del guarire*, 1977, Edium, Milano.
Horvilleur A., *L'homéopathie et son avenir*, 1979, Camugli, Lyon.

GIANNI TOGNONI

OMEOSTASI

F. *homéostasie.* - I. *homeostasis.* - T. *Homöostasis.* - S. *homeostasi.*

SOMMARIO

Definizione e premessa

Con il termine *omeostasi* si intende la capacità di un sistema materiale-energetico di mantenere automaticamente determinate sue caratteristiche nonostante le sollecitazioni a variare da parte dell'ambiente o per oscillazioni interne. Sistemi omeostatici possono anche essere sistemi fisici, meccanici, elettronici, etc., ma gli organismi viventi dimostrano al massimo prerogative omeostatiche; anzi solo in quanto tali sono dei viventi.

Infatti quando a un biologo venisse chiesto di programmare un calcolatore che automaticamente analizzi le condizioni presenti su altri pianeti, allo scopo di risolvere il quesito relativo all'esistenza di forme di vita, egli dovrebbe inserire nella memoria della macchina una serie di attributi fondamentali caratteristici di tutte le forme di vita. Se l'esame automatico seguisse una logica gerarchica, uno dei primi attributi da verificare dovrebbe essere quello della presenza di correlazioni omeostatiche.

Dal punto di vista storico il concetto di o. è stato sviluppato in modo particolare nel XIX secolo da uno dei pionieri della fisiologia: Claude Bernard. Egli, dalla osservazione che nei mammiferi le caratteristiche fisiche e chimiche dei liquidi corporei rimanevano costanti anche quando l'animale era sottoposto a modificazioni ampie delle condizioni ambientali interne e/o esterne, sviluppò la dottrina della « costanza dell'ambiente interno ».

Successivamente il fisiologo Cannon propose il termine *o.* per questa fondamentale proprietà dei viventi, della quale dimostrò la natura « attiva », oggi si direbbe con preciso impiego di energia *ad hoc*.

Del resto, la continua evoluzione biologica delle varie possibilità omeostatiche dei viventi è da considerarsi il processo che ha contribuito in maggior misura alla sopravvivenza dei più adatti e quindi alla possibilità di popolare anche ambienti ostili.

Una regolazione dell'« ambiente interno » si verifica tanto negli organismi unicellulari quanto nei vertebrati più evoluti e anzi si perfeziona sempre più lungo l'evoluzione proprio perché è una delle caratteristiche dell'organismo vivente. Così nei metazoi la composizione inorganica e organica dei fluidi che bagnano le cellule di tutti i tessuti è soggetta a una complessa regolazione con oscillazioni spesso entro limiti sorprendentemente ristretti. Analogamente potremmo dire per la temperatura corporea negli omeotermi quali gli uccelli ed i mammiferi. Altre caratteristiche fisiologiche possono subire oscillazioni più ampie, ma non casuali: anzi, proprio in virtù dell'esigenza della o. interna (anche neuropsichica) quelle oscillazioni sono calcolate per riportare alla norma altri più delicati livelli di funzionamento; tali sono le variazioni periodiche e transitorie della frequenza cardiaca, della frequenza degli atti respiratori, dei cicli funzionali endocrini, etc.

Si considera che lo stesso trapasso delle forme viventi dal mare alla vita terrestre, compresi protofiti e protozoi, in tanto è stato possibile in quanto già esistevano i meccanismi omeostatici che, pur in condizioni idrosaline così differenti, riuscivano a mantenere le caratteristiche fondamentali dei protoplasmi. A questo scopo grande rilevanza deve avere assunto la struttura delle membrane cellulari e la sua capacità di permeabilità selettiva.

I processi di regolazione sono essenzialmente basati su meccanismi di controllo a retroazione (*feedback*) di cui daremo un rapido cenno con esempi esplicativi. Il termine inglese di *feedback* indica che la regolazione richiede energia ed è da computarsi nella generale termodinamica del sistema.

I sistemi a retroazione sono presenti in gran numero nei sistemi biologici così come negli impianti tecnologici di ogni genere. La retroazione può essere positiva o negativa, avendo come risultato finale stati che possono essere totalmente diversi. In biologia prevalgono i sistemi a retroazione negativa, ma ve ne sono anche di positivi; questi ultimi possono inaugurare, ma non sempre, un processo di progrediente deviazione patologica.

Retroazione positiva

Nel sistema mostrato nella fig. 1, *A* una perturbazione che agisca sul sistema è segnalata da un sensore il quale invia un segnale all'entrata di un amplificatore. Supponiamo che il segnale amplificato mantenga il suo segno; in questo caso l'uscita dell'amplificatore, allorché ritorna al sistema sotto controllo, avrà lo stesso effetto della perturbazione originaria, rinforzandola. Un tale sistema a retroazione positiva tenderà quindi a essere assai instabile, poiché il segnale in uscita diverrà via via più forte.

Un esempio facilmente riscontrabile nella vita quotidiana è rappresentato dall'autoinnesco in un sistema amplificatore-altoparlante collegato a un microfono. Allorché, accendendo l'impianto, il volume dell'amplificatore (cioè il fattore di amplificazione) risulti troppo elevato si produce un fastidioso ed intenso fischio (*effetto Larsen*). Ciò si verifica poiché il rumore di fondo dell'altoparlante, captato dal microfono (sensore), viene amplificato attraverso l'amplificatore e inviato all'altoparlante (effettore) che lo riproduce a volume via via maggiore. Intuitivamente ci attenderemmo un evento esplosivo a causa di questa azione di rinforzo progressivo; esso, invece, non si verifica poiché il sistema non amplifica all'infinito, ma in un ambito limitato, possiede, cioè, dei limiti introdotti nella progettazione dell'apparecchiatura.

Nei sistemi biologici i sistemi a retroazione positiva, per quanto rari, sono presenti e qualitativamente importanti specie in alcuni settori endocrini, avendo come fattori limitanti la quantità di materia o di energia disponibile e/o le caratteristiche intrinseche dell'amplificatore.

Retroazione negativa

Elemento fondamentale di questo sistema è un amplificatore che inverta il « segno » del segnale in entrata (fig. 1, *B*). Allorché il sensore registra un cambiamento di stato del sistema sotto controllo causato da una perturbazione esterna, esso produce un « segnale di errore » proporzionale alla differenza tra la condizione in quel momento del sistema e un « valore prefissato ». Il segnale di errore viene immesso all'entrata dell'amplificatore che lo ingrandisce e lo inverte inviandolo quindi all'effettore nel sistema sotto controllo. La condizione del sistema cambia quindi in senso opposto alla perturbazione; la reazione

Fig. 1. Schema a blocchi di apparati di controllo a retroazione positiva (*A*) e negativa (*B*). (*Da Eckert R. e Randall D., Animal Physiology, Freeman & Co., San Francisco, 1978, modificata e ridisegnata*).

del sistema è pertanto intrinsecamente correttiva. Per ciò stesso si riduce il segnale di errore via via che lo stato del sistema tende a ritornare a quello preesistente all'intervento della perturbazione. È quindi evidente che un meccanismo a retroazione negativa serve a mantenere stabili le caratteristiche di un sistema. Nel caso ideale di un meccanismo con fattore di amplificazione infinito si otterrebbe il mantenimento quasi perfetto delle condizioni rappresentate dal « valore prefissato »; tuttavia nessun meccanismo né di origine biologica, né di origine tecnologica, possiede tale caratteristica e il valore mantenuto sarà in un « intorno » più o meno ampio del valore prefissato.

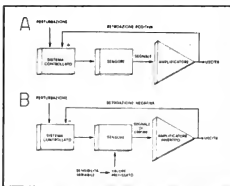
In biologia siamo sempre in presenza di sistemi in equilibrio dinamico (o falso equilibrio) nei quali il livello prefissato è continuamente minacciato e continuamente riconquistato; i sistemi viventi non si trovano nelle condizioni ideali quali possono essere progettate nell'elettronica, ma invece operano in ambienti largamente variabili e in condizioni a volte imprevedibili. Già il mantenere sotto controllo processi cellulari intrinseci, quali l'espressione del genoma o il metabolismo (senza, cioè, prendere in considerazione la presenza di perturbazioni esterne), necessita di una continua opera di regolazione per mezzo di rapidi saggi e successive correzioni ottenuta mediante sistemi a retroazione negativa.

È così che il ritorno al valore prefissato mediante correzione per retroazione negativa può essere più o meno fine: o è un ritorno secondo una funzione continua (correzione graduale e perfetta) o è invece un ritorno oscillante con approssimazione crescente al valore prefissato (correzione per tentativi sempre più centrati). Alcuni sistemi biologici sono poi intrinsecamente oscillanti intorno a valori non posseduti perpetuamente, proprio per l'organizzazione temporale (in funzione del tempo reale e biologico) dei viventi.

Per comprendere l'importanza dei vari meccanismi di controllo anche indipendentemente da disturbi esterni ci si può riferire a un esempio analogico tra i più ovvi.

Supponiamo che a un automobilista esperto, al volante di una auto, venga chiesto di mantenere la direzione a occhi chiusi su di un lungo tratto rettilineo. È evidente che anche una sia pur piccola asimmetria nel suo sistema sensoriale-motorio o nel sistema di guida dell'auto (senza considerare, appunto, l'intervento di un vento laterale o di deformazioni del fondo stradale) rendono il compito impossibile; d'altra parte, se gli permettiamo di aprire gli occhi egli utilizzerà la vista come sistema di controllo a retroazione negativa per mantenere la direzione. A mano a mano che egli si accorgerà di deviare, sia per azione di perturbazioni interne (quali difetti nel sistema di guida del veicolo) sia per l'intervento di disturbi esterni, correggerà la direzione muovendo il volante. Come abbiamo visto, il sistema visivo del nostro automobilista si comporta, in questo caso, come sensore, mentre il suo sistema motorio agisce da amplificatore invertito determinando un movimento compensatorio che ripristina la direzione corretta del veicolo.

Un altro esempio molto semplice, ma di apparato tecnologico di regolazione a retroazione negativa, è rappresentato da un bagno termostatico quale è illustrato dalla fig. 2.

Allorché la temperatura scende al disotto di un valore prefissato, l'interruttore del sensore apre il circuito e la corrente passa nella resistenza (effettore) determinandone il riscaldamento (cambiamento di segno; un raffreddamento del sistema si corregge col riscaldamento). Non appena l'acqua raggiunge la temperatura prefissata, il contatto interrompe il passaggio della corrente e la resistenza cessa di sviluppare calore; segue dunque un pe-

Digitized by Google

riodo di raffreddamento a cui si oppone un eventuale nuovo riscaldamento e così di seguito mantenendosi finalmente la temperatura in un « intorno » definito. Il termostato che controlla la temperatura corporea dei mammiferi (localizzato nell'encefalo) ha un valore prefissato di 37 °C. Certi agenti patogeni liberano sostanze attive dette *pirogeni* le quali agiscono appunto a livello ipotalamico ed elevano il valore prefissato producendo il fenomeno della febbre.

L'ipertermia che invece si produce per cause fisiologiche (lavoro muscolare intenso e prolungato) non è propriamente febbre poiché è solo un disequilibrio tra produzione di calore e capacità del sistema di smaltirlo (evaporazione del sudore, vasodilatazione, etc.): cioè il sistema termoregolativo a retroazione è soverchiato dall'eccessivo carico. Infatti i mezzi antifebbrili (antipiretici) non hanno effetto in questa devianza della temperatura interna del corpo degli omeotermi.

Altri meccanismi a retroazione negativa operano, per es., per il mantenimento dell'o. gassosa e di quella idrogenionica nei liquidi intercellulari facendo in modo che l'apporto di O_2 e l'eliminazione di CO_2 siano correlate alle esigenze metaboliche dei tessuti e all'azione enzimatica che esige un determinato pH (v. sotto).

Un altro esempio importante è quello dell'o. glicemica, la quale tende a mantenere un equilibrio dinamico tra le quantità di glicoso che entrano nel sangue e quelle che lo abbandonano. In particolare le vie d'accesso sono costituite: 1) dall'assorbimento intestinale dei prodotti derivanti dalla digestione degli alimenti come monosaccaridi a cui segue l'elaborazione a livello epatico a glicoso; 2) per demolizione del glicogeno di riserva negli epatociti (che tuttavia — si deve rammentare — rappresenta una riserva di rapida utilizzazione ma di scarsa entità); 3) per sintesi dalle proteine negli epatociti attraverso il cosiddetto processo di neoglicogenesi. Le vie di uscita sono invece legate all'utilizzazione del glicoso da parte delle cellule che lo ossidano, che lo trasformano in molecole lipidiche o che lo immagazzinano sotto forma « polimerizzata » nella molecola del glicogeno. L'eliminazione urinaria di glicoso rappresenta una via di uscita incontrollabile, quasi di sicurezza come lo scarico del « troppo pieno » in un sistema idraulico. La soglia renale per il glicoso fa appunto parte del sistema e rende il lavoro omeostatico degli ormoni più regolare e meno precario. Sono infatti soprattutto gli ormoni del pancreas endocrino quelli che esercitano l'azione di controllo della glicemia e la loro increzione è catalizzata dal valore della glicemia in atto.

Analogamente potremmo esemplificare per lo stato della lipemia (e della lipoprotidemia) che coinvolge l'apporto o meno dei grassi con l'alimentazione, l'immagazzinamento o la mobilitazione di questi nelle, o dalle, riserve, l'attività del fegato come fucina sintetica delle lipoproteine.

L'o. idrica, quale si realizza a opera del rene, sotto l'azione degli ormoni mineralcorticoidi, e dell'ormone antidiuretico ipofisario, costituisce un ulteriore esempio di sistema di controllo a retroazione negativa; così pure dicasi dei meccanismi di controllo delle secrezioni della maggior parte degli ormoni. Ma a loro volta gli ormoni sono spesso i mezzi per raggiungere l'o., insieme al sistema nervoso (v. sotto).

Un cenno a parte vorremmo dedicare ai meccanismi di regolazione del contenuto plasmatico di calcio, non tanto perché essi rappresentino un caso particolarmente importante di o., ma perché possono ben servire a rappresentare un caso paradigmatico (fig. 3).

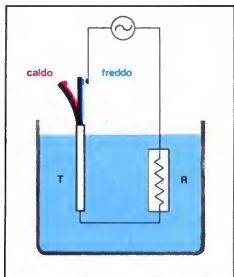



Fig. 2. A causa del diverso coefficiente di dilatazione termica dei due metalli la lamina si flette per effetto dell'aumento di temperatura dell'acqua e interrompe il passaggio della corrente; quando la temperatura diminuisce al di sotto del valore di taratura del termostato, la lamina si raddrizza, ristabilisce il contatto e la resistenza riscalda nuovamente l'acqua fino a raggiungere la temperatura di stacco del contatto. R) Resistenza elettrica riscaldante (effettore); T) termostato a lamina bimetallica (sensore).

La calcemia influenza profondamente l'eccitabilità delle membrane eccitabili, la trasmissione sinaptica e in generale tutti i fenomeni di secrezione cellulare.

Nel sistema a retroazione negativa che tende a mantenere l'o. calcemica riconosciamo tre « effettori » e cioè: *a*) il tessuto osseo, in quanto ca. il 99% del Ca dell'organismo è in esso contenuto sotto forma di idrossiapatite, un sale di calcio e fosforo dalla formula $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. È ben noto che anche il tessuto osseo, come più o meno tutto nell'organismo, è in continuo rimaneggiamento e lento rinnovo anche oltre il periodo del normale accrescimento; e ciò non solo e non tanto al livello cellulare quanto nella sostanza fondamentale e soprattutto nella sua parte minerale, appunto di idrossiapatite. Lo scheletro rappresenta quindi un grande deposito « mobile » di Ca; *b*) il sistema gastrointestinale, che costituisce la porta di entrata per il Ca contenuto negli alimenti; c) il sistema renale, che, attraverso la filtrazione glomerulare e il successivo riassorbimento tubulare modulabile, rappresenta la via di uscita del Ca.

Il centro di controllo in cui ha sede il sistema a retroazione negativa è costituito principalmente dalle ghiandole paratiroidi che producono un ormone a struttura proteica, il paratormone. La produzione di questo ormone è sotto il controllo diretto della concentrazione plasmatica di Ca, in quanto le cellule delle paratiroidi, se la calcemia è inferiore al normale (segnale di errore rispetto al valore prefissato), producono l'ormone in maggior quantità e lo liberano in circolo.

Digitized by Google

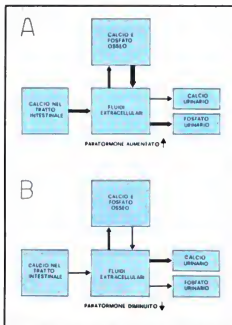



Fig. 3. Schema degli effetti del paratormone sulla regolazione del contenuto plasmatico di calcio; lo spessore delle frecce è proporzionale agli effetti relativi. (*Da Vander A. J., Sherman J. H. e Luciano D. S., Human Physiology; McGraw-Hill, New York, 1975, modificata e ridisegnata*).

Come si può osservare nella fig. 3, *A*, ciò produce diverse risposte degli effettori, e cioè: 1) aumenta la mobilizzazione del calcio osseo a opera di una maggiore azione degli osteoclasti rispetto agli osteoblasti, per cui si libera una certa quantità di ioni Ca^{2+} e HPO_4^{2-} che entrano in circolo; 2) aumenta l'assorbimento intestinale di Ca^{2+} ad opera di meccanismi di trasporto attivo da parte della mucosa intestinale. Questa è una via di entrata importante perché il contenuto di Ca degli alimenti non è trascurabile, sebbene normalmente esso, per la maggior parte, non venga assorbito, ma si ritrovi nelle feci; 3) aumenta il riassorbimento tubulare del Ca^{2+} a livello renale, diminuendone così l'escrezione; 4) diminuisce il riassorbimento tubulare di HPO_4^{2-} aumentandone così l'escrezione urinaria. Una tale diminuzione della fosfatemia è necessaria affinché il Ca^{2+} plasmatico non riformi idrossiapatite depositandosi nuovamente nelle ossa, in quanto la formazione del composto insolubile dipende dalla relativa concentrazione dei due ioni liberi.

Il valore adattativo dei primi tre eventi è intuitivo: tutti concorrono all'innalzamento della calcemia in maniera da compensare il primitivo abbassamento responsabile della stimolazione delle ghiandole. Il 4° evento è una condizione immanente determinata dalle caratteristiche chimicofisiche dei sali di calcio. Nel caso di un aumento della calcemia la produzione del paratormone diminuisce in modo da indurre un aumento della escrezione urinaria di Ca^{2+} e una maggiore perdita dello ione nelle feci, mentre il sistema osseo tenderà ad accumularlo comportandosi così da « tampone » o riserva interna (fig. 3, *B*).

Anche un'altra ghiandola endocrina, la tiroide, per mezzo dell'ormone tirocalcitonina esplica un'azione di controllo sulla condizione omeostatica della calcemia. Questa azione è simile, ma inversa a quella già vista per l'ormone delle paratiroidi; è di minore entità, ma assai più pronta e di breve durata. Secondo alcuni, la maggiore incidenza degli effetti del paratormone e la loro maggiore durata condurrebbero a una risposta oscillatoria con alti e bassi di concentrazione di Ca^{2+} incongrui per la vita fisiologica. Invece appunto la calcitonina, ad azione rapida, cancella le possibili oscillazioni e così contribuisce a rendere più fine l'aggiustamento omeostatico.

Di fondamentale importanza per l'organismo è la regolazione, assai complessa e raffinata, della concentrazione idrogenionica nel sangue, nel liquor, in molti escreti e nel fluido trasudato nell'interstizio dei tessuti, per la quale sono impegnate le funzioni respiratoria, cardiocircolatoria, epatica e renale. Tale regolazione si esercita soprattutto attraverso lo stabile tamponamento delle variazioni potenziali del pH mediante il sistema della cosiddetta riserva alcalina, proprio perché la deviazione più frequente e prevalente è in questo caso verso l'abbassamento del pH (acidosi): metabolismo incompleto con accumulo di prodotti acidi (per es. iperlavoro), ristagno di HCO_3^- (non sufficiente eliminazione di CO_2 attraverso i polmoni). Per più ampie informazioni sull'argomento si rinvia alle voci ACIDO-BASE EQUILIBRIO; ACIDOSI E ALCALOSI; LIQUOR; PLASMA UMANO; RENE E BACINETTO; TAMPONI.

Bibliografia

Bayliss L. E., *Living Control System*, 1966, Freeman, S. Francisco.
Bernard C., *Physiologie générale*, 1872, Hachette, Paris.
Moruzzi G., *Fisiologia della vita vegetativa*, 1978, UTET, Torino.
Vander A. J., Sherman J. H., Luciano D. S., *Human Physiology*, 1975, 2 ed., McGraw-Hill, New York.

PIER COSIMO MAGHERINI

Altri esempi di controllo omeostatico

Scendendo più direttamente nel campo molecolare e in settori che di regola non vengono inclusi nella o. intesa come estrinsecazione fisiologica, possiamo moltiplicare gli esempi e avvederci come in realtà l'esigenza di un controllo, continuo o discontinuo a seconda dei casi, degli stati delle cellule, dei fluidi e dell'organismo sia quasi universale, ancorché spesso nascosta per una nostra insufficienza attuale delle conoscenze. Basti pensare a qualche esempio che vogliamo qui aggiungere a quelli più patenti prima citati.

Si può segnalare l'o. della composizione non solo umorale, ma anche cellulare del sangue, onde il numero dei globuli rossi e quello delle varie categorie di bianchi rimane pressoché costante e varia in condizioni patologiche come specifica reazione, spostandosi per condizioni fisiologiche spostate (iperglobulia da alta montagna e da altre ipossie, leucocitosi per richiesta flogistica, etc.). Ma il meccanismo ultimo di una tale regolazione è pressoché sconosciuto e tanto più mirabile in quanto non è rintracciabile nel midollo osseo emopoietico alcunché di grossolano che faccia comprendere come si controlli l'entrata nel circolo generale degli elementi ematici. Evidentemente gli ingranaggi sono qui al livello molecolare.

La stessa regolazione già ricordata dell'alternanza o della opposizione tra moltiplicazione e differenziazione delle cellule è di fondamentale importanza, sia per le cellule isolate, sia per compagini tessutali: cfr. l'esempio dei caloni (v.) che regolano, almeno per ogni epitelio, lo spessore di quest'ultimo, mantenen-

Digitized by Google

dolo al livello dovuto; la produzione di caloni è proporzionale alla massa cellulare esistente e la loro azione è frenante, onde ogni perdita di sostanza si traduce in una attivazione alla crescita (moltiplicazione e poi differenziazione). Questi due processi, tuttavia, presuppongono essi stessi una regolazione omeostatica (alternata o continua) della funzione nucleare, ehe è sottoposta appunto al gioco dei repressori e dei derepressori, ma questi a loro volta presuppongono un impegno nucleare per la loro produzione, onde il sistema, apparentemente così semplice e duale, diviene complesso e molteplice. La trasformazione neoplastica, con tutte le sue catastrofiche conseguenze per l'integrità organismica, è la rottura di questo aspetto della o.

Nella stessa vita fisiologica cellulare si pensi all'accoppiamento fisiologico (patologico è il disaccoppiamento, a meno ehe non si tratti di tessuti destinati, come il grasso primario o bruno, a produrre calore) delle ossidazioni (respirazione) con le fosforilazioni: ne consegue un immagazzinamento di energia (ATP) che serve a tutta la vita fisiologica della cellula; ma il metabolismo ossidativo, nei mitocondri, è legato, omeostaticamente, alla concentrazione di un accettore fisiologico di fosforo che è l'ADP; risultato, d'altronde, dell'utilizzo di ATP.

Infine non possiamo non ricordare l'o. del sistema immunitario, quale solo oggi possiamo intravedere nella sua ultracomplessa realtà. Anche le immunoglobuline e le proteine proprie del complemento sono — a meno di situazioni neoplastiche (mielomi) — quantitativamente regolate secondo le varie specie loro, in modo da costituire un cosiddetto « repertorio » di immunoglobuline (che è poi un repertorio di linfociti B) molto variato sia per i settori delle molecole Ig che si combinano con l'antigene, sia per gli altri settori più costanti delle molecole; si formano così per ogni individuo famiglie di Ig (anche per un solo antigene) che costituiscono gli idiotipi; la composizione del parco ematico di idiotipi tende ad essere costante per una vita invariata (immunologicamente) dell'organismo; si sposta solo — e congruamente — se nel sistema viene immesso un antigene.

Anche la tolleranza verso il *self* è considerata un raggiungimento omeostatico che si determina fra i linfociti B (memorizzanti, *helpers*, soppressori, etc.) e fra i T e i B.

In definitiva, è difficile immaginare un aspetto della vita fisiologica delle cellule, ma soprattutto degli organismi dei metazoi e in particolare dei mammiferi e dell'uomo, che non sia intrinsecamente il frutto di una continua sorveglianza omeostatica. Nell'organismo integrato tale sorveglianza scaturisce dalla sua stessa integrazione, anzi, in tanto si realizza l'organismo come tale in quanto si raggiunge evolutivamente il livello di una complessa e multiforme o. delle interazioni fra cellule e, nella cellula, fra le varie parti di essa e fra la spinta primordiale alla moltiplicazione e quella, altrettanto primordiale per la fisiologia, della differenziazione.

Lo studio dei processi omeostatici si è molto avvantaggiato negli ultimi tempi dallo sviluppo dello studio dei sistemi autoregolati, cioè della cibernetica (v.), che nel nostro caso si chiama biocibernetica. Ma la biocibernetica ha un campo d'azione più vasto che non quello della o. (che in prevalenza riguarda i processi fisiologici e fisiopatologici vegetativi) e investe anche lo studio dei processi adattativi del sistema nervoso e degli organi dei sensi; ma il loro fondamento fisiologico è della stessa natura ed è legato ai meccanismi di retroazione: controllo delle operazioni per raggiungere un obiettivo (per es. la preda), regolazione della appropriatezza di un impulso neuromuscolare (sistema dei propriocettori), rapporti tra sistema nervoso e visceri, tra le varie ghiandole endocrine, regolazione temporale della gestazione, etc.

In effetti, grande rilevanza ha, per i processi omeostatici a livello organismico, il sistema delle correlazioni: esso è costituito da una parte umorale, che trova nell'endocrino la sua maggiore e più specifica rappresentanza, e da una parte nervosa, più rapida e localistica nella esecuzione. Ma siccome nel sistema nervoso opera anche la parte corticale, e quella della emozione e degli impulsi nervosi, esiste nel normale anche un efficiente provvidenziale diaframma omeostatico tra la parte viscerale del sistema nervoso e la parte non automatica e corticale.

Queste varie estrinsecazioni della biocibernetica, ivi comprese quelle propriamente omeostatizzanti, possono essere imitate da modelli meccanoelettronici. La scienza ingegneristica che li crea e li studia dicesi *bionica* (v.). L'utilizzazione dei modelli di o., ormai abbastanza diffusa, ha reso e rende notevoli servigi per comprendere l'ingranaggio col quale si realizzano le connessioni omeostatiche e per spiegarci alcune loro deviazioni o deficienze in sede di patologia.

Lo studio dei processi omeostatici e di quelli biocibernetici in generale è appena agli inizi, ma si può prevedere un loro sviluppo notevolissimo, che sarà essenziale per arricchire di concretezza fattuale il concetto di organismo vivente ed è già ora quanto si può opporre alle deviazioni riduzionistiche di una esclusivistica « patologia molecolare », intesa come ricerca della molecola deficitaria o sbagliata (molecola malata): molta comune patologia dell'uomo è una incrinatura della integrazione organismica e può essere compresa solo rifacendosi alle concatenazioni (*loops*) omeostatiche e biocibernetiche.

Si è detto che in condizioni patologiche possono comparire, con frequenza ormai maggiore che in condizioni fisiologiche, connessioni retroattive positive, cioè che aggravano la deviazione iniziale anziché correggerla: è il caso del cosiddetto e da tempo noto « circolo vizioso », di cui un esempio tipico è la condizione di shock grave: le alterazioni emodinamiche che lo determinano sono quelle stesse che non possono non aggravarlo a meno di un intervento medico: qui è la legge di Starling del cuore che ha la parte principale.

Un meccanismo da cui dipendono effetti favorevoli o sfavorevoli per la sopravvivenza della integrità organismica e dello stesso vivente, a seconda delle condizioni in cui si determina, è quello della coagulazione del sangue, che mostra chiari segni di processo autocatalitico ma che a seconda dell'entità dell'integrazione omeostatica (delle interazioni fra sangue e pareti vasali, della composizione in piastrine, dei fattori umorali della coagulazione) può portare all'emostasi utilissima o alla trombosi dannosissima.

Tutti questi sistemi omeostatici sono intricati e molto sensibili, e poiché l'organismo è un complesso correlato di molti di tali sistemi, anzi poiché esso è propriamente un super-sistema in tutto correlato, si hanno due conseguenze: la facilità con cui un inceppo anche minimo può fermare un intero settore della macchina con danno grave per tutto l'organismo, e la possibilità, interna al sistema omeostatico in quanto tale, di tagliar via dall'organismo i settori (metabolici e persino anatomici: vedi autoamputazioni) andati in disaggregazione ed eventualmente ripararli.

Esempio del primo tipo: al livello molecolare basta talora una deficienza genetica di un enzima (se esso è essenziale nel circuito metabolico omeostatico cui è impegnato) per determinare abnormi e sempre più gravi accumuli di prodotti a monte dell'operatività di quell'enzima (tesaurismosi), con sofferenza e spesso morte di tutto l'organismo; talora esistono vie alternative parzialmente compensatorie, ma abbastanza rare, o perché l'evenienza è abbastanza rara da non essersi fissata nell'evoluzione o perché generalmente mortale.

Un esempio del secondo tipo è la capacità riparativa dei danni: al livello molecolare, per es., nel ricomporre la struttura omeostatica del DNA dopo danneggiamento; al livello tessutale, rigenerazione, riparazione flogistica; al livello d'organo, ipertrofia e iperplasia compensatorie; al

Digitized by Google

livello mentale la censura e la cancellazione rivelate dall'indagine psicoanalitica.

Bibliografia

Ciaranfi E., Schlechter P., Bairati A., *Automatismi biologici e malattia*, 1979, EST Mondadori, Milano.
Milhorn H. T., *The Application of Control Theory to Physiological Systems*, 1966, Saunders, Philadelphia.

RED.

OMERO: v. ARTO, *arto superiore* (II, 1123); per la patologia: v. BRACCIO (III, 111); GOMITO (VII, 508); SPALLA.

OMICIDIO

F. *homicide*. - I. *homicide*. - T. *Mord*. - S. *homicidio*.

La vita umana è considerata dalla società un bene d'interesse non solo individuale, ma anche pubblico, in quanto riguarda il complesso delle relazioni fra gli individui; lo stato, che si preoccupa dei rapporti degli individui fra loro, protegge la vita dei singoli come un elemento dell'ordine giuridico generale. L'omicidio viene punito in quanto attentato alla collettività, intesa come titolare dell'interesse pubblico, e all'individuo singolo, all'uomo, alla persona fisica, maschio o femmina, di qualunque età, indipendentemente dalle sue condizioni di sanità, di integrità fisica, di stato sociale, di razza, etc.

La soppressione di una vita umana non è sempre l'effetto di una precisa volontà o di una determinazione omicida, potendosi verificare la morte quale conseguenza non voluta e non prevista di un'azione comunque lesiva, o conseguenza di un'azione negligente, imprudente, imperita. È possibile, altresì, che vi sia l'intenzione di uccidere e anche la messa in opera dei mezzi atti all'azione senza però il raggiungimento dello scopo, ovverossia senza la morte della vittima; o che la morte avvenga con un meccanismo di autodistruzione, ma dietro l'istigazione di altra persona, o che la soppressione della vita sia voluta dalla vittima stessa, ma l'esecuzione richiesta ad altri e da questi messa in atto. Il codice penale italiano, fino all'agosto 1981, prevedeva, nella componente psicologica dell'azione omicida dolosa, la cosiddetta *causa d'onore* che veniva riconosciuta, in particolari circostanze, nella soppressione di un prodotto di concepimento o nell'uccisione di un adulto.

Con l'abrogazione della norma di legge si è ristabilito, seppure tardivamente, il principio fondamentale della salvaguardia del bene giuridico della vita umana che era stato derogato in nome di una aberrante difesa del cosiddetto onore sessuale. Allo stato attuale, la soppressione volontaria di un neonato, così come quella di un adulto, è comunque e sempre considerata o. volontario, e le circostanze riferibili alle situazioni psicologiche potranno essere valutate, come in ogni altra fattispecie criminosa, soltanto nella quantificazione della pena.

Le varie evenienze configurano altrettanti titoli dei delitti contro la vita: o. doloso, o. preterintenzionale, o. colposo, tentato o., istigazione al suicidio, o. del consenziente, feticidio per causa d'onore, o. per causa d'onore.

L'*o. doloso* o *volontario* (art. 575 C. P.: «Chiunque cagiona la morte di un uomo è punito...») presuppone, come dice la definizione stessa, il dolo, quindi la volontà e la coscienza di uccidere, nonché un rapporto materiale di causa ed effetto tra l'azione compiuta e la morte. È particolarmente su questo ultimo aspetto del problema che dalla giustizia viene richiesto l'ausilio della medicina. Dalle indagini di sopralluogo all'autopsia e agli esami ematologici, istologici, chimico-tossicologici, balistici, etc., il lavoro del medico legale è indirizzato a definire un quadro di tutta la vicenda il più preciso possibile, soprattutto per la scarsa attendibilità che il più delle volte hanno le prove testimoniali e per i limiti delle indagini istruttorie. Non è sufficiente, pertanto, determinare la *causa* della morte, ma ancor prima è indispensabile indicare con la maggiore approssimazione possibile il *momento* della morte; quindi fornire una descrizione analitica dei *mezzi* che determinarono le lesioni mortali e soprattutto delle *modalità* con le quali i mezzi agirono, in quanto non infrequentemente il loro uso può costituire materia di gravi perplessità nello stesso magistrato.

L'*o. preterintenzionale* (art. 584 C. P.: «Chiunque, con atti diretti a commettere uno dei delitti preveduti dagli articoli 581 e 582, cagiona la morte di un uomo, è punito...»), che va, cioè, oltre l'intenzione di chi l'ha procurato, prevede una volontà lesiva ma non omicida e quindi presuppone la presenza di altri fattori che risultano le vere cause materiali della morte. La legge, comunque, riconosce nell'azione lesiva il fattore primo, scatenante o indispensabile al verificarsi di quella serie di eventi che sfocia nella morte, e punisce l'autore pur riconoscendo che la sua volontà era limitata a procurare un danno biologico meno grave della morte. Esempio classico dell'o. preterintenzionale è la morte per trauma cranico di un soggetto che cade in seguito a un semplice schiaffo, cosicché appare evidente l'interesse della giustizia a conoscere il parere medico sulla vera causa della morte, sulla reale entità delle percosse che determinarono la caduta, in particolare sulla loro capacità a causare la caduta e l'interesse a conoscere, in caso di dubbio sull'efficienza causale del trauma cranico nel determinismo della morte, eventuali preesistenze patologiche in nessun modo aggravate dal trauma e alle quali riferire l'evento letale. Sono, in definitiva, gli stessi problemi medicolegali che devono essere risolti nell'o. volontario, più altri specifici che si riferiscono particolarmente alla diagnosi differenziale tra o. preterintenzionale e morte accidentale.

L'*o. colposo* (art. 589 C. P.: «Chiunque cagiona, per colpa, la morte di un uomo è punito...»), a differenza di quello doloso e di quello preterintenzionale, esclude l'*animus laedendi* dell'autore, riconoscendogli, invece, una colpa, ovverossia un agire con «negligenza, imprudenza o imperizia ovvero per inosservanza di leggi, regolamenti, ordini o discipline» dal quale è derivata la morte della vittima. L'infortunistica stradale fornisce quotidianamente esempi classici di o. colposo, ma la stessa attività medica è frequentemente al vaglio della giustizia in tema di o. colposo: è tutto il vasto campo della responsabilità professionale, che, in massima parte, il giudice delega al medico legale, il quale ricerca anzitutto la vera causa della morte e la sua etiopatogenesi, quindi indaga sul comportamento medico vagliandone la diligenza, la prudenza e la perizia, e infine, in caso di sussistenza di una condotta non limpida, giudica se si tratti di semplice errore non perseguibile o di vera colpa, appunto per negligenza o imprudenza o imperizia.

L'o. colposo, dall'incidente stradale alla responsabilità professionale, pone alla medicina legale tutta la complessa problematica delle *concause*, che richiede un approfondimento delle patologie e quindi conoscenze vaste di metodologia medicolegale, al fine di esaminare sotto il duplice profilo, medico e giuridico, le varie concause, per assegnare loro specifico valore nel determinismo dell'evento letale.

L'*o. tentato* (art. 56 C. P.: «Chi compie atti idonei, diretti in modo non equivoco a commettere un delitto, risponde di delitto tentato, se l'azione non si compie o

Digitized by Google

l'evento non si verifica...») si configura, appunto, con il compimento di «atti idonei, diretti in modo non equivoco a commettere un delitto», ma senza che l'evento si verifichi. La differenza dall'o. doloso è che in questo si è violata la norma causando l'evento, mentre nell'o. tentato, pur essendosi violata la stessa norma, non si è riusciti a produrre l'evento medesimo. Non è sufficiente però una mera preparazione dell'o. perché si abbia la punizione, bensì è necessario che la volontà delittuosa si estrinsechi in modo da violare effettivamente un precetto penale pur senza giungere alla consumazione del reato.

I punti essenziali, pertanto, sono costituiti: dalla intenzione non equivoca di commettere l'o., manifestata col compimento di atti diretti alla commissione del delitto stesso, dalla idoneità degli atti, dal mancato verificarsi dell'evento. La discriminante di interesse medico riguarda la messa in opera di *atti idonei*, e quindi il quesito fondamentale riguarda l'idoneità, o capacità causale, dei mezzi a produrre la morte. Nel tentato veneficio, che rappresenta il campo più vasto di o. tentati, sta al medico legale accertare se la sostanza propinata fosse idonea o meno a causare avvelenamento e, in caso di inidoneità, se essa fosse *assoluta*, essendo la sostanza inerte, o *relativa*, essendo stata la sostanza somministrata in dose non mortale o per via assolutamente inidonea allo scopo.

L'*istigazione al suicidio* (art. 580 C. P.: «Chiunque determina altri al suicidio o rafforza l'altrui proposito al suicidio o ne agevola in qualche modo l'esecuzione...») non è un fatto giuridicamente indifferente, in quanto oltrepassa la sfera individuale di chi si uccide o tenta di uccidersi per coinvolgere altri a colpire l'interesse della collettività relativamente alla sicurezza del singolo individuo. Il codice prevede una severa sanzione penale, che è aumentata qualora la persona istigata sia minore degli anni 18, o sia inferma di mente, o si trovi in condizioni di deficienza psichica. È su queste circostanze aggravanti che vengono posti i quesiti al medico legale: lo stato mentale del suicida, la sua capacità di intendere o di volere, circostanza, quest'ultima, che potrebbe modificare per il responsabile il titolo del reato da istigazione al suicidio in o. volontario.

L'*o. del consenziente* (art. 579 C. P.: «Chiunque cagiona la morte di un uomo col consenso di lui, è punito...») è previsto come reato perseguibile in quanto la volontà della vittima, e quindi la facoltà a disporre del proprio interesse alla vita, non legittima l'altrui azione omicida. Il consenso, comunque, ha una specifica considerazione come elemento che rende meno grave il dolo del colpevole, e la pena è quantitativamente inferiore.

Il presupposto indispensabile è il consenso della vittima al fatto dell'omicida, e il medico è incaricato di vagliare la sussistenza della capacità di volere, tenendo presente che le cause di assoluta invalidità del consenso del soggetto passivo sono l'età inferiore ai 18 anni, l'infermità di mente o altre condizioni di deficienza psichica, l'estorsione del consenso con violenza, minaccia, suggestione o inganno.

Nell'ambito dell'o. del consenziente rientra la questione relativa alla cosiddetta *eutanasia* (v.) (cioè l'uccisione di persona affetta da malattia inguaribile o molto penosa, o in stato agonico prolungato e tormentato), che dal nostro codice non è prevista specificatamente, ma soltanto riferibile indirettamente all'attenuante del motivo pietoso di un comune o. doloso, o all'o. del consenziente qualora vi sia stato il libero consenso.

La questione di importanza primaria che sempre si pone in tema di o. — al di là dei quesiti particolari cui si è prima accennato in ordine a ogni fattispecie giuridica — riguarda la diagnosi differenziale tra o., suicidio (v.) e morte accidentale. Infatti, la possibilità, non infrequente, dell'uso degli stessi mezzi nella provocazione sia della morte altrui che della propria autodistruzione, o di un evento accidentale dal quale derivi la morte, crea problemi non sempre di agevole soluzione. Il più «facile» caso di o., o il più «chiaro» caso di suicidio, possono essere dissimulati con artifici ed espedienti capaci di ingannare il più avveduto medico legale e il più esperto investigatore. Per la soluzione del problema si vagliano le più minute circostanze e si valuta ogni elemento con critica severa e obiettiva, evitando soprattutto conclusioni affrettate; si procede con metodo razionale d'indagine, fissando ogni particolare riferibile al cadavere e al sopralluogo con l'ausilio di tutti i mezzi medicolegali e di polizia scientifica (fig. 1).

Fig. 1. Raro caso di suicidio con due colpi d'arma da fuoco alla regione precordiale, sparati contemporaneamente da due pistole. La molteplicità dei colpi contrasta con l'azione suicidiaria che viene confermata dagli elementi di sopralluogo. (*Osservazione Ronchetti*).

Nel *sopralluogo* si descrive la posizione del cadavere, degli indumenti, delle macchie, delle impronte; sul presunto responsabile si ricercano tracce di colluttazione o di altre lesioni stabilendone l'epoca di produzione; si esaminano i vestiti alla ricerca di eventuali macchie di sangue, le mani, le unghie.

Sul *cadavere* la fondamentale indagine riguarda la sede, il numero e la disposizione delle lesioni, tenendo presente che soltanto quando questi tre elementi non contrastano con un'azione di autoferimento è possibile orientare il giudizio per il suicidio. Circa la *sede*, per lo più il suicida colpisce regioni comunemente ritenute vitali; al contrario, l'omicida aggredisce disordinatamente, anche se non si possa escludere una sola lesione mortale nell'o. e più lesioni nel suicidio. Anche il *numero* delle ferite è sufficientemente indicativo, ma soprattutto in ordine al mezzo adoperato e comunque sempre con le non infrequenti eccezioni di una molteplicità di lesioni nel suicidio, anche con armi altamente vulneranti come le armi da fuoco. Più indicativo è il carattere della *disposizione* o *direzione* della lesione, che molto spesso, specie nelle ferite da arma bianca o da arma da fuoco, è da solo sufficiente a permettere la diagnosi differenziale tra o. e suicidio.

La varietà dei possibili *mezzi omicidiari* impone indagini differenti in ogni caso, e per ogni tipo di mezzo.

Digitized by Google

Fig. 2. O. per sgozzamento. La presenza di incisure dei margini della lesione indica l'azione reiterata dell'arma bianca e quindi esclude l'ipotesi suicidiaria. (*Osservazione Durante*).

Fig. 3. *In alto*: suicidio per lesioni da taglio. *In basso*: particolare delle lesioni a livello delle falangi autoprovocate nell'afferramento del mezzo tagliente; queste lesioni potrebbero essere ritenute lesioni «da difesa» caratteristiche della dinamica omicidiaria. (*Osservazione Durante*).

L'o. per lesioni da *mezzi contundenti* difficilmente può trarre in inganno ed essere scambiato per suicidio, anche se quest'ultimo, a volte, si verifica da parte di individui alienati. In questi casi, la sede delle lesioni, ma soprattutto un reiterare dell'azione lesiva sulla stessa regione, è sufficientemente orientativo di colpi autoinferti; al contrario la multipolarità delle lesioni esclude un'azione autolesiva. Non altrettanto agevole risulta la differenziazione da una morte accidentale per lesioni da mezzi contundenti. Soprattutto il sopralluogo può in questi casi svelare la dissimulazione dell'o., ma laddove si tratti di traumi contusivi complessi, che, cioè, abbiano prodotto politraumatismi mortali, come nella precipitazione o nell'investimento (evenienze omicidiarie tutt'altro che rare), l'identificazione di una dinamica dolosa si avvale delle indagini di sopralluogo e di particolari esami del cadavere e degli indumenti da esso indossati.

L'o. per ferite da *arma bianca* non è sempre agevolmente differenziabile dal suicidio. Notevoli difficoltà si possono incontrare nello sgozzamento (fig. 2), che richiede un esame attento della posizione e della direzione della ferita rispetto all'asse del collo, nella presunzione, non del tutto infondata, che il suicida colpisca con andamento obliquo la superficie contraria alla mano che impugna il mezzo: il lato destro nel mancino, quello sinistro nel destrimano. È quindi utile un esame della disposizione delle macchie di sangue sulla vittima, allo scopo di risalire alla primitiva posizione del corpo; una ricerca di eventuali lesioni interpretabili come «tentativi» compiuti dal suicida sulla stessa regione dove poi viene inferto il colpo mortale; una ricerca di lesioni «da difesa» alle mani, riferibili inequivocabilmente a tentativi di difesa e quindi all'o., ma da non confondere con lesioni autoinferte nell'impugnare il mezzo tagliente (fig. 3). Anche nell'o. da lesioni da punta e taglio l'indagine medicolegale non trascura la presenza eventuale di «tentativi» e di lesioni «da difesa», ma lo studio è indirizzato soprattutto alla valutazione della direzione e della profondità con le quali il mezzo è penetrato nel corpo della vittima, del numero delle lesioni e della sede delle lesioni stesse, caratteri, questi ultimi, che il più delle volte permettono di porre una diagnosi differenziale di certezza nei confronti del suicidio.

L'o. per colpi d'*arma da fuoco* è forse l'ipotesi omicidiaria che presenta le maggiori difficoltà di diagnosi differenziale nei riguardi, sia del suicidio, sia dell'evento accidentale, perché necessita di particolari indagini, non soltanto medicolegali, ma anche balistiche; in particolare vengono calcolati: la traiettoria seguita dal proiettile prima di attingere la vittima, il suo angolo d'impatto sulla regione colpita, la direzione intrasomatica, la struttura degli organi colpiti, le eventuali deformazioni del proiettile, etc. Altre indagini riguardano la ricerca dei residui delle polveri da sparo sulle mani della vittima e del presunto responsabile, nonché sulle superfici cutanee (fig. 4) o sugli indumenti attinti dai proiettili. Sulla base di tutti questi elementi, e delle prove sperimentali eseguibili con proiettili e con armi uguali a quelle usate, è possibile ricostruire l'esatta dinamica dei fatti e quindi giungere all'individuazione di un evento doloso anche nei casi, non impossibili, di quasi perfetta simulazione di un suicidio o di un accidente.

La morte asfittica — con riferimento alla *asfissia meccanica* — rappresenta un capitolo non indifferente della criminologia, e non eccessivamente rari sono i tentativi di dissimulare l'azione omicidiaria con un evento suicidiario. Lo stesso strozzamento, modalità esclusivamente dolosa, può essere camuffato, ad es., con la totale distruzione

Fig. 4. O. con colpo d'arma da fuoco esploso «a contatto». La vicinanza della bocca dell'arma alla superficie cutanea può dissimulare l'azione omicidiaria. (*Osservazione Durante*).

delle regioni del collo per mezzo di un investimento ferroviario provocato subito dopo; dal che la necessità, in caso di dubbio, di un'indagine particolare, anche istologica, sulla vitalità delle lesioni che si sospettano post-mortali. Più facilmente può essere dissimulato l'o. mediante strangolamento (fig. 5), data la possibilità di un'evenienza suicidiaria e, ancor più, accidentale, nella morte per strangolamento; anche qui l'indagine sulla vitalità delle varie lesioni può essere di grande aiuto, ma il caso viene risolto soprattutto con un particolareggiato sopralluogo, con la ricerca di segni indicativi di una colluttazione, e con l'esame della superficie esterna e degli organi del collo, per l'individuazione di lesioni superficiali e profonde che contrastino con un'azione costrittiva unica. Nella pratica forense il problema della dissimulazione dello strangolamento si presenta costantemente in occasione di impiccamento, per l'interrogativo, che il medico legale si pone, circa la possibilità di una sospensione di cadavere e chiaramente (come ipotesi più probabile, data la somiglianza delle lesioni esterne) di un cadavere di strangolato. In genere, le indagini di sopralluogo e i caratteri del solco cutaneo risolvono piuttosto agevolmente il dubbio, ma non è da escludere, quantomeno teoricamente, che l'opera di persona esperta nell'intera messa in scena possa rendere la diagnosi differenziale molto problematica.

La facilità della morte asfittica per soffocazione accidentale nei lattanti rende, in questi soggetti, molto difficile la diagnosi dell'o. dissimulato, e soltanto l'insieme delle indagini circostanziali può essere di valido ausilio alla soluzione del problema. Nessuna difficoltà di diagnosi, al contrario, presenta l'azione dolosa nella soffocazione di soggetti adulti.

L'o. mediante *annegamento* è, piuttosto raro; comunque esso può essere individuato soltanto se l'azione asfissiante è stata preceduta da una colluttazione o da altre azioni violente che abbiano lasciato lesioni rilevabili anche dopo prolungata permanenza del corpo in acqua.

V. anche: EUTANASIA (VI, 449); INFANTICIDIO (VII, 1766); SUICIDIO; TANATOLOGIA.

Bibliografia

Chiodi V., Gilli R., Puccini C., *Manuale di medicina legale*, 1976, Vallardi, Milano.
Gerin C., *Medicina legale e delle assicurazioni*, 1977, 8 ed., Schirru, Roma.
Dérobert L., *Médecine légale*, 1974, Flammarion, Paris.
Lattanzi G., *I codici penali interpretati con le leggi varie e annotati con la giurisprudenza*, 1961, Giuffrè, Milano.
Lattanzi G., *Rassegna di giurisprudenza sul codice penale*, 1953, Giuffrè, Milano.
Manzini V., *Diritto penale italiano*, 1949-52, UTET, Torino.
Puccini C., *Istituzioni di medicina legale*, Ambrosiana, Milano.

FAUSTINO DURANTE

Fig. 5. O. per strangolamento. Direzione obliqua atipica del «solco» cutaneo prodotto dal mezzo. (*Osservazione Durante*).

OMINAZIONE

F. *hominisation.* - I. *human evolution.* - T. *Hominisation.* - S. *hominización.*

SOMMARIO

Definizione e generalità

Ominazione è un vocabolo costruito sul modello di *speciazione* e viene adoperato per indicare quei processi

evolutivi per i quali da antenati preumani si è giunti all'uomo moderno.

Lo studio dell'o. si basa sui documenti e sulle nozioni fornite dalla paleoantropologia (v.) e dalla paletnologia, nonché sulle nozioni desunte dallo studio dell'origine di altre specie di vertebrati. Esso coinvolge, tuttavia, problemi diversi da quelli che sorgono per animali di cui sono note buone sequenze di fossili: ad es. cavalli ed elefanti. Non basta ricostruire lo scheletro degli antichi ominidi e, sulla base delle creste ossee e delle impronte dei tendini, riprodurne la muscolatura e quindi l'aspetto esterno. Non basta identificarne l'ambiente e la dieta esaminando la minuta struttura dei loro denti e i resti di piante e animali associati alle loro ossa. L'uomo è qualcosa di più del suo scheletro e della sua apparenza esterna: per appagare la curiosità intorno ai nostri antenati abbiamo bisogno di sapere quale organizzazione sociale avevano, in quale modo comunicavano, come si difendevano dai predatori.

Il complesso lavoro di ricostruzione richiede l'osservazione più diligente di ogni indizio e l'impiego di molta fantasia e di rigore logico, facoltà difficili da conciliare.

Purtroppo la ricostruzione dell'origine dell'uomo è resa difficile da grosse lacune della documentazione e da fattori emotivi. Le lacune verranno colmate a poco a poco, mentre i fattori emotivi rimarranno lì a intralciare il lavoro dello studioso così come intralciano il lavoro dei giudici in un processo penale basato su indizi: il pubblico si schiererà sempre in fazioni opposte, spesso senza chiara visione degli elementi di giudizio.

Scimmie antropomorfe e ominidi

Prima di discutere i documenti intorno all'origine dell'uomo e prima di dibattere le teorie che sono state intessute intorno all'o., è opportuno tracciare una sommaria inquadratura della sistematica degli *Hominoidea* attuali, superfamiglia dell'ordine dei Primati.

Agli *Hominoidea* si attribuiscono (tab. I) 3 famiglie: quella degli *Hylobatidae*, che comprende i gibboni e i siamang; quella dei *Pongidae*, che comprende lo scimpanzé, il gorilla e l'orang-utan; quella degli *Hominidae*, che comprende la sola nostra specie.

Gli ilobatidi sono scimmie di media taglia, strettamente arboricole, che compaiono nel Miocene inferiore, periodo al quale risale la separazione dalle altre due famiglie (fig. 1); nel Terziario erano diffusi in Eurasia e in Africa, oggi sono confinati in Indocina e Indonesia.

I pongidi hanno taglia media o grande, compaiono nel Miocene inferiore e abbondano fino al Miocene medio, poi divengono rari. Gli ultimi rappresentanti, grosse scimmie arboricole, o di recente derivazione arboricola, sono confinati in Africa equatoriale e Indonesia. Questi animali sono « brachiatori », con braccia più lunghe delle gambe e pollice ridotto; hanno arcate dentarie a forma di U, con i rami che portano molari e premolari paralleli; i canini sono molto grandi e la loro eruzione segue quella degli ultimi molari. I paleontologi sogliono dividerli in tre sottofamiglie: *Dryopithecinae*, *Sivapithecinae* e *Ponginae*, di cui sopravvive solo l'ultima. La situazione dei sivapitecini è oggi discussa: l'unificazione con i ramapitecini sembra giustificata, mentre è controversa l'attribuzione di questi ultimi ai pongidi o agli ominidi.

Gli ominidi hanno braccia meno lunghe delle gambe, pollice normale e alluce non opponibile; arcate dentarie a

milioni di anni
-10
-20
-30

Fig. 1. Albero filogenetico degli *Hominoidea*. Notare che la posizione di *Oreopithecus* (Pliocene, Italia) e di *Gigantopithecus* (Plio-Pleistocene, Cina e India) non è chiara. *Sivapithecus* è qui attribuito alla famiglia degli *Hominidae*.

TAB. I. SCHEMA DELLA CLASSIFICAZIONE DEGLI « HOMINOIDEA »

Superfamiglia	Famiglia	Sottofamiglie
Hominoidea	*Hylobatidae*	*Hylobatinae*
	Pongidae	*Dryopithecinae* *Ponginae* *Sivapithecinae*
	Hominidae	*Ramapithecinae* *Australopithecinae* *Homininae*

Nota: la posizione dei sivapitecini è dubbia, la loro fusione con i ramapitecini sembra opportuna, sicché essi dovrebbero scomparire dalla tabella.

forma di V o a forma di parabola; nelle forme più antiche lo smalto dei denti ha forte spessore; i canini sono ridotti e hanno eruzione precoce, il primo premolare inferiore è molariforme con una cuspide soprannumeraria.

Gli ominidi, secondo molti specialisti, si staccano dai pongidi all'inizio del Miocene medio (fig. 1); taluni AA., però, ritengono il distacco molto più recente e considerano dunque ingiustificato tenere separate le due famiglie. Sicuramente ingiustificata, da un punto di vista tassonomico, è la suddivisione degli ominidi nelle tre sottofamiglie dei *Ramapithecinae*, *Australopithecinae* e *Homininae*, che differiscono, per quanto si sa, per caratteri anatomici di modesto rilievo; tale suddivisione è però molto impiegata. Come meglio si vedrà in seguito, è probabile che sivapitecini e ramapitecini formino un tutt'uno e che siano situati sulla linea di diretta ascendenza dell'uomo.

I driopitecini e gli ominidi più antichi

Il più remoto antenato che i paleontologi propongono per l'uomo, sia pure con qualche esitazione, è *Dryopithecus (Proconsul) africanus*. Si tratta di un pongide non molto dissimile da un piccolo scimpanzé, ma più gracile, con braccia alquanto più corte e mano non specializzata (fig. 2). Viveva nelle foreste dell'Africa centrale ca. 24 milioni di anni fa, cioè durante il Miocene inferiore.

L'esitazione a collocarlo sulla linea di diretta ascendenza degli ominidi deriva dal fatto che esso presenta la dentatura degli attuali antropomorfi: i suoi canini sono lunghi e robusti e quelli superiori si incastrano nel diastema tra canino e premolare mentre quelli inferiori si incastrano nel diastema tra incisivo e canino. D'altra parte, lo scheletro del tronco e degli arti di *Dryopithecus africanus* presenta le caratteristiche essenziali che si possono ragionevolmente attribuire al progenitore arboricolo degli ominidi.

Lo scheletro umano presenta, infatti, le caratteristiche fondamentali di un animale brachiatore, cioè di un animale che si muove eretto tra i rami degli alberi, stando sospeso con le braccia ed afferrando con i piedi un occasionale appoggio sottostante. Simile tipo di locomozione richiede che l'articolazione dell'omero sul cingolo scapolare sia tanto snodata da consentire la circonduzione delle braccia, movimento impensabile presso altri mammiferi, scimmie cinomorfe comprese. La forma del torace, a barilotto, alquanto schiacciato dall'avanti all'indietro, avvantaggia la funzionalità degli arti anteriori che riescono meglio ad abbracciare i tronchi ed evita che gli sforzi della muscolatura del cingolo scapolare ostacolino i movimenti respiratori.

Presso i brachiatori, anche l'articolazione del femore sul bacino si modifica in modo tale da consentire un agevole allineamento della coscia col tronco.

Nell'uomo, tuttavia, mancano due tipici adattamenti correlati con la brachiazione: la riduzione del pollice e l'opponibilità dell'alluce. Non vi è però difficoltà a credere che il pollice dei pongidi si sia ridotto dopo che i rami umano e antropomorfo si erano separati e che il piede umano si sia modificato dopo il ritorno a terra, cosa, del resto, accaduta anche al piede del gorilla di montagna.

Per superare la principale difficoltà che si incontra nell'attribuire *Dryopithecus africanus* alla comune ascendenza dell'uomo e degli antropomorfi si potrebbe avanzare l'ipotesi che si ricolleghino entrambi a una più antica specie dalla dentatura meno specializzata. Quest'ipotesi contrasta, però, con le nozioni provenienti dalla biochimica e dalla genetica molecolare: gli specialisti in questo campo hanno stabilito che le differenze biochimiche e le « distanze genetiche » tra uomo e scimpanzé sono molto modeste, tanto modeste che portano a calcolare la separazione dei due rami a solo 5 milioni di anni fa. I citogenetisti che hanno confrontato nei minimi particolari i corredi cromosomici delle due specie, constatandone la grandissima somiglianza, ritengono simile valore del tutto plausibile. Non è necessario credere ai genetisti, ma non è neppure opportuno postulare una più antica forma comune; anzi, è più ragionevole pensare che *Dryopithecus africanus*, o una forma a lui vicina, abbia conservato a lungo caratteristiche generalizzate e che l'o. sia incominciata molto tempo dopo.

Fig. 2. Cranio e mano di *Dryopithecus* (*Proconsul*) *africanus*, pongide vissuto nel Miocene inferiore in Africa orientale. La sua mano, non specializzata, è assai simile a quella dell'uomo.

I più antichi ominidi

In nessun caso, però, malgrado il parere difforme dei genetisti e dei citogenetisti, conviene posporre la data della separazione dei pongidi e degli ominidi alla comparsa del genere *Ramapithecus*, che riunisce una serie di forme vissute tra i 15 e i 7 milioni di anni fa.

Di *Ramapithecus* è nota soltanto la faccia, meno sporgente di quella dei pongidi, e la dentatura. Questa è di tipo umano, sia per quanto riguarda la struttura dei denti, sia per quanto riguarda la forma delle arcate dentarie (talvolta, però, si osserva un residuo di diastema tra il canino e uno dei denti adiacenti, fig. 3). Lo smalto dei loro denti ha un forte spessore, caratteristica arcaica (Simons) che persiste oggi presso l'orango. Quanto è noto non è molto, ma è sufficiente per assegnare *Ramapithecus* agli ominidi.

Sono state descritte molte specie di ramapitecini, alcune delle quali vanno poste in sinonimia; questi animali avevano la taglia di un gibbone, ma vi erano forti differenze da popolazione a popolazione. I ramapitecini si diffondono quando i driopitecini si riducono in tal misura che sembrano quasi scomparire.

Questi eventi sono da porre in relazione con importanti vicende geologiche della seconda metà del Miocene: la porzione di Tetide corrispondente al Mediterraneo si

Digitized by Google

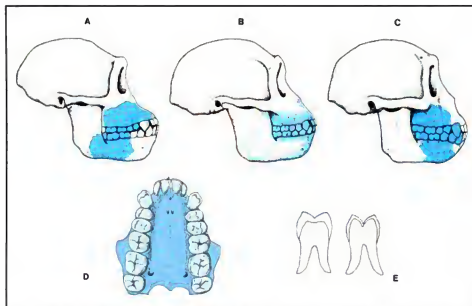



Fig. 3. Tre tentativi di ricostruzione del capo di *Ramapithecus* in base ai frammenti di faccia reperiti (*in celeste*): *A*) *R. punjabicus* (*da Lewis, modificata*); *B*) *R. brevirostris* (*da Simons, modificata*); *C*) *R. wickeri* (*dai dati di Walker e Andrews*); notare le dimensioni dei canini e la modica altezza della mandibola. *D*) Arcata mascellare di *R. punjabicus* (*da Lewis, modificata*); notare la superficie triturante dei molari, il diastema tra secondo incisivo e canino, e il contorno parabolico. *E*) Sezione diagrammatica di dente di ominide primitivo, dal forte spessore dello smalto, a confronto con la sezione diagrammatica di un dente di scimpanzé.

riduce a una serie di laghi interni, consentendo alla fauna dell'Africa di espandersi verso l'Eurasia (e viceversa): nello stesso tempo la foresta sempreverde equatoriale si restringe mentre la foresta temperata e la boscaglia tropicale si estendono.

I ramapitecini si ritrovano, sempre associati ai sivapitecini, in ambiente di foresta mista a praterie o in ambiente di boscaglia; i loro fossili sono stati reperiti in Africa orientale, Europa, vicino Oriente, Pakistan, India, Cina (fig. 4).

6	•		Kenia	Lothagam	*Australopithecus ?*
7	•		Kenia	Lukeino	*Australopithecus ?*
8	•	∘	Cina	Lufeng (Yunnan)	*Ramapithecus lufengensis, Sivapithecus yunnanensis*
9	•	∘	Pakistan	Potwar Plateau	*Ramapithecus Sivapithecus indicus*
	•	∘	Ungheria	Rudabanya	*Rudapithecus, Bodwapitecus*
	•		Grecia	Pyrgos	*Graecopithecus freybergi*
	•	∘	Pakistan	Potwar Plateau	*Ramapithecus Sivapithecus indicus*
10	?		Kenia	Ngorora	*Ramapithecus ? Sivapithecus ?*
	•	∘	Grecia	Salonicco	*Ouranopithecus macedoniensis* ♀ ♂
11	•	∘	Turchia	Sinap	*Ankarapithecus meteai* ♀ ♂
12	•		Turchia	Candır	*Ramapithecus*
		∘	Pakistan	Potwar Plateau	*Sivapithecus indicus*
13					
14	•	∘	Kenia	Fort Ternan	*Ramapithecus wickeri, Sivapithecus*
15	•	∘	Kenia	Makobo	*Ramapithecus, Sivapithecus africanus*
	•	∘	Turchia	Pasalar	*Ramapithecus wickeri, Sivapithecus darwini*
milioni di anni					

Fig. 4. Reperti di ominidi più antichi di 6 milioni di anni. I circoli pieni indicano forme gracili, i circoli vuoti le forme robuste (di solito attribuite ai sivapitecini). Scala in milioni di anni. Mancano alcuni dati relativi all'India. (*Da Simons, 1981, e da Pilbeam et al., 1977, modificata*).

Digitized by Google

Il dimorfismo sessuale presso gli antichi ominidi

I rapporti tra le forme fossili attribuite alle sottofamiglie dei ramapitecini e dei sivapitecini sono molto singolari. In entrambi i casi le arcate dentarie hanno forma a V (o a parabola) e lo smalto dei denti ha forte spessore; anche la morfologia dei denti è molto simile, nonostante lo sviluppo delle cuspidi dei canini e la mancanza di una cuspide in più nei primi premolari inferiori nei presunti sivapitecini.

Avviene, inoltre, che finora, ovunque sia stato dissepellito più di un esemplare, accanto a una forma gracile riferibile a un ramapiteco, è stata sempre trovata una forma robusta riferibile a un sivapiteco, e ciò su un arco di tempo di almeno 7 milioni di anni (fig. 4).

Agli occhi di uno zoologo la costante convivenza nel medesimo ambiente di due specie molto affini, convivenza che si estende su aree vastissime per molti milioni di anni, appare poco credibile: di regola le forme affini di vertebrati che convivono, o si ibridano, o si differenziano rapidamente, o finiscono per escludersi.

Sta di fatto che Bonis e Malentis, che nella Macedonia greca hanno raccolto e studiato la più cospicua collezione di questi animali (1977; 1978), li hanno riferiti ai due sessi, molto diversi, di una singola specie che hanno chiamato *Ouranopithecus macedonensis*. Simons, eccellente specialista di primati, non esclude che si tratti di un'unica specie (1981).

Va notato che un forte dimorfismo sessuale si osserva presso tutti i pongidi attuali: la femmina dell'orango, alta 1,10 m, pesa ca. 40 kg, mentre il maschio, alto 1,50 m, pesa più del doppio; la femmina del gorilla, alta 1,50 m, pesa 125 kg, mentre il maschio, alto 1,90 m, pesa più di 220 kg. Presso lo scimpanzé e presso l'uomo il dimorfismo è meno accentuato e coinvolge una differenza del 20% nel peso corporeo, e del 10% ca. in statura. In base a tali elementi di comparazione l'assenza di dimorfismo sessuale in primati fossili appare improbabile, mentre una differenza molto forte appare del tutto accettabile.

Gli australopitecini

Nel Pliocene superiore non si trovano più né i ramapitecini né i sivapitecini mentre in Africa orientale compare una specie molto importante per comprendere la storia dell'uomo: *Australopithecus afarensis*.

Questo ominide è molto ben conosciuto: salvo la maggior lunghezza delle braccia, lo scheletro del tronco e degli arti (scheletro postcraniale) era identico a quello dell'uomo attuale. Era però molto più piccolo: alle femmine si attribuisce una statura intorno ai 120 cm e un peso di una trentina di kg, ai maschi una statura intorno ai 140 cm e un peso poco superiore ai 50 kg.

Su di un corpo da muscoloso pigmeo posava un capo del tutto belluino: il neurocranio non era più sviluppato di quello di uno scimpanzé e la faccia era fortemente prognata. La forma delle parti molli del viso, naso e labbra, si ricostruisce male, ma, per quanto le si ingentilisca, l'aspetto di questo nostro probabile antenato rimane assai impressionante (fig. 5).

L'australopiteco di Afar era indubbiamente terragnolo, come lo sono i babbuini, e aveva locomozione bipede per nulla diversa da quella nostra. Oltre alla foggia della pelvi, del piede e dell'articolazione del ginocchio, ce lo testimonia una straordinaria serie di impronte trovate a Laetoli in Tanzania: furono lasciate 3,7 milioni di anni fa da un individuo grande e da uno piccolo che camminavano fianco a fianco nel fango, seguiti da un terzo compagno che posava i piedi proprio sulle orme dell'individuo più grande. Il fango si era formato dopo una pioggia di cenere vulcanica alla quale aveva fatto seguito un acquazzone (fig. 6), dopodiché si era prontamente asciugato e indurito.

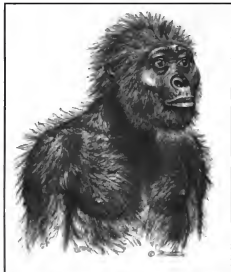



Fig. 5. Aspetto dell'australopiteco di Afar, secondo Johanson e Edey. La ricostruzione è stata eseguita con criteri che lasciano il minimo spazio alla fantasia, tuttavia la copertura di peli e la forma del naso rimangono del tutto ipotetici. (*Da Johanson e Edey, 1981*).

Questo primate, di cui l'esemplare più celebre è una piccola « donna » denominata Lucy, viveva 3-4 milioni di anni fa in un altopiano coperto da boscaglia, popolato da giraffe, elefanti, bovini, maiali, cavalli primitivi (*Hipparion*) e babbuini, ma anche da carnivori temibili, quali le iene e i macairodonti, sorta di tigri con zanne simili a lunghi pugnali. L'australopiteco di Afar era del tutto inerme, essendo privo persino dei robusti canini dei babbuini, che fanno paura anche ai grandi predatori; egli aveva però costumi gregari. Mancano purtroppo notizie dirette su una sua eventuale organizzazione sociale e sulla produzione e uso di manufatti, nonché sul suo più antico passato: questo ci è testimoniato da un solo dente datato a 5,5 milioni di anni fa.

Natura e causa delle trasformazioni morfologiche degli ominidi

I punti fermi sulla più remota storia degli ominidi sono ancora pochi. Conosciamo piuttosto bene una scimmia antropomorfa poco specializzata vissuta ca. 26 milioni di anni fa; sappiamo di un piccolo primate dalla dentatura pressoché umana che alcuni milioni di anni dopo viveva ai margini dei boschi del vecchio mondo. Conosciamo piuttosto bene un ominide a stazione eretta e deambulazione bipede, ma dotato di un cervello da scimmia, che 3-4 milioni di anni fa viveva sugli altipiani dell'Etiopia e della Tanzania (Johanson e White, 1980). Questi elementi incoraggiano, comunque, a seguire l'ipotesi che i

Digitized by Google

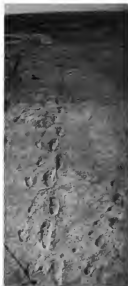



Fig. 6. Orme di australopitecini lasciate sulle ceneri vulcaniche a Laetoli. Le orme si estendono su una lunghezza di 27 m. Due individui (di cui uno più grande) procedevano fianco a fianco, un terzo individuo camminava ricalcando le orme dell'individuo più grande. (*John Reader, (c) National Geographic Society*; *cfr. Young*, 1981).

ramapiteci siano i più antichi ominidi e che gli australopiteci siano derivati da essi.

Su questa base è lecito asserire che i primi passi verso l'o. hanno implicato il ritorno al suolo e un cambiamento di dieta, con le relative trasformazioni dello scheletro, del comportamento e della dentatura. Sorgono però vari interrogativi: perché l'abbandono dell'habitat arboricolo? Perché, ritornato a terra, il primo ominide ha scelto di sollevarsi sugli arti posteriori invece di utilizzare le braccia e appoggiarsi sulle nocche, come fanno il gorilla, l'orango e lo scimpanzé? Quale fu il cambiamento di dieta?

La deambulazione bipede e l'uso delle mani

Si può prospettare che la riduzione della foresta pluviale, verificatasi intorno al Miocene medio, abbia costretto i primi omioidi ad abbandonare la vita arboricola e a stabilirsi sul suolo. Ciò rendeva necessario adottare un nuovo e diverso tipo di locomozione. Poiché la loro mano non aveva ancora acquisito la forma adunca che ha nei pongidi e siccome il rapporto tra la lunghezza delle braccia e delle gambe non si era spostato a favore delle prime, essi non poterono adottare la singolare locomozione dello scimpanzé e del gorilla, che camminano appoggiandosi alle nocche delle mani, ma avrebbero potuto tutt'al più ritornare alla deambulazione quadrupede dei babbuini. In tale caso si sarebbero trovati a procedere nell'ambiente scoperto coo la faccia rivolta verso il basso (fig. 7). Posizione questa assai scomoda, tanto più che era opportuno avere le braccia libere per il trasporto del neonato: già il neonato dei pongidi è incapace di reggersi al vello materno durante le prime settimane di vita, e il neonato dell'uomo è inetto per un periodo ben più lungo.

L'altra soluzione possibile, quella della deambulazione bipede, permetteva di veder più lontano, al di sopra delle erbe e dei cespugli, e consentiva una rapida esplorazione dell'orizzonte, assai opportuna per un primate la cui visuale abbraccia un angolo molto meno ampio di quello degli altri abitatori della boscaglia o della savana.

In ogni caso è poco credibile che dalla brachiazione gli antichi ominidi siano passati all'andatura quadrupede e quindi a quella bipede. Un animale arboricolo che si fa terragnolo deve acquisire molto in fretta un nuovo adatto tipo di deambulazione e quindi perfezionarla: muoversi bene salva la vita in moltissime circostanze.

La deambulazione bipede, una volta acquisita, risultò vantaggiosa in quanto, pur consentendo un'accelerazione meno rapida di quella dello scimpanzé, favoriva gli spostamenti in terreno accidentato e tra l'erba alta e forniva grande resistenza nella marcia.

L'evoluzione degli ominidi, si può dire, incomincia noo dalla testa, beosì dai piedi (S. Borgognini).

L'aver braccia e mani libere risultò vantaggioso anche per il trasporto del cibo e per difendersi dai predatori.

A questo proposito nasce uo singolare problema: l'interazione preda-predatore ha modellato profondamente l'aspetto fisico e la fisiologia degli animali più diversi: si pensi alle sottili gambe della gazzella, alle zanne del macairodonte, alle ghiandole repugnatorie della puzzola e alla livrea mimetica della zebra. Gli ominidi, peraltro, sono cospicui per l'assenza di ogni struttura anatomica che funga da arma di offesa o di difesa. E siccome non è pensabile che si possa vivere del tutto privi di armi in mezzo a prede e a predatori, gli antropologi sono d'accordo da sempre sull'ipotesi che gli antenati dell'uomo si servissero di armi occasionali e si difendessero in gruppo.

La mano dell'uomo, e anche quella dell'australopiteco di Afar (simile alla mano del *Dryopithecus africanus*, fig. 2), conserva una morfologia molto generalizzata che la rende idonea, sia a impugnare solidamente grossi oggetti, sia ad afferrare coo delicatezza e precisione: su questo abbiamo studi molto belli dovuti a Napier. Come nella savana lo struzzo ha evoluto le gambe veloci, il lungo collo e i grandi occhi, così i primi ominidi hanno evoluto una mano adatta a impugnare bastoni e sassi e poi a foggiare armi e strumenti. A solo 2 milioni e mezzo di anni fa risalgono i primi manufatti di lava, di selce e di ossidiana, ma l'impiego di armi occasionali è certo molto più antico.

Rimane insoluto il quesito intorno alla dieta e ai costumi dei ramapitecini. Ma non è fuor di luogo tentare una risposta sfruttando gli indizi che i oaturalisti sogliono sfruttare quando sono alle prese coo problemi del genere: per es. procedendo al confrooto dei parassiti.

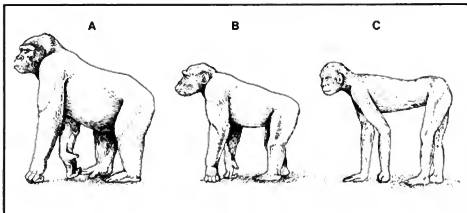
L'evoluzione dei parassiti degli ominidi

L'evoluzione di un parassita è sempre più lenta dell'evoluzione dell'ospite, poiché esso gode di un ambiente molto più stabile. Per tal motivo la presenza della medesima forma infestante su due specie animali diverse suggerisce una loro parentela.

I pidocchi ehe infestano la superfamiglia degli *Hominoidea*, ad es., apparteogono alla famiglia dei *Pediculidae* che non sfrutta alcun altro mammifero: il genere *Pediculus* è parassita dello scimpanzé (*P. schefferi*, con due varietà) e dell'uomo (*P. hominis*, anch'esso con due varietà). Il genere *Phthirus* è parassita del gorilla (*Ph. gorillae*) e dell'uomo (*Ph. pubis*).

Taluni parassiti sono legati alla dieta: le grosse tenie, ad es., implicano una dieta carnea. Ebbene, la *Taenia solium* circola tra uomo e maiale, e non tra altre specie, e il *Taeniarhincus saginatus* circola tra uomo e bovini (o specie affini) e oon è noto in alcun carnivoro all'infuori dell'uomo. Per quanto detto sopra, l'avere in esclusiva queste due specie di tenie testimonia in modo certo ehe l'uomo è, da epoche remotissime, un carnivoro; testimonia anche ehe i suoi antenati si cibavano di suini e di bovini da data altrettanto antica, assai più antica di quella che viene assegnata ad *Australopithecus afarensis*.

Digitized by Google

Fig. 7. Un antropoide brachiatore specializzato ha il pollice ridotto e le altre dita flesse, nonché le braccia molto più lunghe delle gambe; per tal motivo tornando al suolo non ha difficoltà ad assumere l'andatura quadrupede appoggiandosi alle nocche delle mani, in tal modo si trova col capo alquanto eretto: *A*) il gorilla; *B*) lo scimpanzé. Un antropoide poco specializzato (*C*) tornando al suolo ha difficoltà a poggiare sia le nocche, sia il palmo della mano e si trova con lo sguardo rivolto in basso.

Nessun primate viene durevolmente attaccato dalle pulci, per il semplice fatto che le larve di questi fastidiosi insetti si sviluppano in mezzo al terriccio, soprattutto nelle tane, mentre i primati o dimorano sugli alberi o, se dimorano al suolo, hanno costumi nomadi. Ebbene, ancora una volta l'uomo fa eccezione e, unico tra i primati, ha in esclusiva una specie di pulce — chiamata *Pulex irritans* — parente delle pulci dei roditori, ma attribuita a un genere diverso. Ciò è sicura testimonianza della remotissima abitudine dei nostri antenati a vivere in bivacchi o in ricoveri stabili.

Tutta questa serie di elementi ci convince che i primi ramapitecini, spinti dalle circostanze a vivere al suolo, si adattarono a nutrirsi di carne, oltre che di radici e di semi. Una dieta ricca di carne non implica necessariamente esser cacciatori o predatori (anche se questo sarebbe divenuto poi lo stile di *Australopithecus africanus*): può voler dire cibarsi di animali morti per malattia o dei resti di quelli uccisi dai grossi carnivori. La presunzione che i nostri più antichi antenati si nutrissero come gli sciacalli o i maiali non è lusinghiera, ma trova appoggio nel fatto che l'ascaride dell'uomo (*Ascaris lumbricoides*) è specie gemella dell'ascaride del maiale (*Ascaris suum*). Del resto, secondo Isaac, anche i primi rappresentanti del genere *Homo* dipendevano in parte da una dieta di carogne.

Struttura sociale e familiare dei primi ominidi

Venendo alla questione della difesa di gruppo, c'è da chiedersi se i più antichi ominidi avessero cervello sufficientemente sviluppato da consentire comunicazioni tra individui e una vita sociale, sia pure molto elementare. In via teorica non vi è alcuna difficoltà a rispondere di sì: tutti i canidi, ad es., vivono in branchi organizzati in modo efficiente e sono in condizione di portare a termine programmi di caccia e di trasferimento abbastanza complessi, pur avendo un cervello non più voluminoso di quello di un babbuino. Un cervello di queste dimensioni conferisce ai cani una buona capacità di apprendimento e consente al singolo individuo di vedere se stesso come uno tra i vari membri del branco. È questa una rudimentale forma di autocoscienza, grazie alla quale l'individuo accetta divieti ed è disposto ad assumere un qualche ruolo specifico in seno alla comunità: esploratore, custode o altro.

Per tali particolarità il cane è oggi un apprezzato compagno dell'uomo e in passato — come suggerisce Lorenz — bande di uomini e branchi di cani strutturati in modo simile, hanno cooperato integrando in azioni comuni le rispettive facoltà.

Il confronto tra le comunità dei cani e quelle degli ominidi non è però del tutto calzante, in quanto presso questi ultimi all'impalcatura sociale probabilmente si sovrapponeva, come ancor oggi si sovrappone, un'impalcatura familiare.

Per dare maggiore concretezza a questo punto di vista conviene procedere con metodo comparativo.

Presso gli animali superiori le peculiarità dei due sessi, che costituiscono il dimorfismo sessuale, hanno — e rivelano — tre diverse funzioni: in primo luogo fungono da richiamo a riconoscimento reciproco; in secondo luogo consentono a ciascun sesso di svolgere il proprio ruolo nei processi riproduttivi; in terzo luogo consentono, sia al maschio che alla femmina, di svolgere il ruolo, o i ruoli, che a essi competono in seno al contesto familiare e sociale.

Per quanto riguarda il primo punto, i mammiferi di regola impiegano, come richiamo sessuale, speciali odori, talvolta accompagnati da voci; però, presso le specie che hanno poco o niente olfatto, i sessi si richiamano o con suoni, come fanno i cetacei e molte scimmie platirrine, o con colori e forme speciali, congiunti talvolta a voci, come fanno i cercopitecoidei e gli ominoidei. Presso quest'ultima superfamiglia si danno i casi seguenti: la femmina dello scimpanzé, più piccola del maschio (57 kg in media contro 68 del maschio) rivela attraverso la pelle del deretano, turgida e rossa, il proprio sesso e la propria disponibilità all'accoppiamento; tra i gorilla è il maschio che si fa riconoscere per la taglia molto più grande e il particolare aspetto del capo, e altrettanto vale per l'orango. In nessuno di questi animali, che di solito vivono gregari, i sessi si richiamano a distanza.

Nella specie umana i richiami femminili universalmente validi sono l'andatura e le mammelle. Presso talune popolazioni hanno un ruolo di richiamo la capigliatura e la barba. Non esiste alcun segnale che riguardi la recettività della femmina, poiché essa è recettiva a prescindere dal ciclo sessuale e anche durante la gravidanza. Questa circostanza, unica presso l'intera classe dei mammiferi, viene giustamente considerata da molti studiosi un importante fattore di coesione familiare. L'altezza della voce femminile, essendo anche una caratteristica infantile, sembra avere la funzione di ridurre l'aggressività maschile, piuttosto che la funzione di richiamo sessuale.

Per quanto riguarda il secondo punto, si nota che la svasatura e l'ampiezza del bacino muliebre hanno ovvio rapporto con la gravidanza e con il parto, mentre la minore statura e il più forte sviluppo del pannicolo adiposo della donna hanno avuto rapporto con l'economia della riproduzione.

Per quanto riguarda il terzo punto, minore statura, minore sviluppo della muscolatura e corrispondente minore asperità dei rilievi dello scheletro della donna ci appaiono come retaggio del diverso ruolo svolto dai due sessi nelle antiche comunità: il maschio, più « spendibile », occupato

nel più oneroso e rischioso lavoro della caccia; la femmina, sedentaria, che non compie sforzi intensi e prolungati (fig. 8).

Insomma, i più rilevanti aspetti del dimorfismo sessuale umano sono il risultato, fissatosi attraverso i processi evolutivi, di una speciale collocazione dell'uno e dell'altro sesso in seno all'ambiente naturale e in seno alla primitiva compagine sociale.

Ciò è vero anche per un'altra caratteristica muliebre, la menopausa, per cui la donna diviene sterile per quasi metà della potenziale durata della sua vita adulta. Una simile caratteristica può essersi fissata nel corso dell'evoluzione solo a condizione che vi fosse una forte interazione mutualistica tra i membri della comunità. Il mutuo appoggio fa sì che le femmine durante il loro periodo sterile contribuiscano a incrementare il numero dei giovani della nuova generazione ben più che se continuassero a partorire figli (agli ultimi dei quali non potrebbero accudire) fino alle soglie dell'estrema vecchiezza; cosa che, invece, avviene per tutti i mammiferi, compresi gli antropomorfi.

La parziale sterilità femminile nella specie umana trova il suo analogo nelle caste sterili degli insetti sociali (formiche, api e termiti) e ha necessariamente richiesto un processo evolutivo assai lungo, il che testimonia che gli ominidi sono organizzati da tempi antichissimi in comunità in competizione (non necessariamente cruenta) tra di loro e con le condizioni ostili dell'ambiente.

Considerazione particolare merita anche la questione della prolificità. Presso i pongidi la prolificità è bassa: un figlio ogni 4-5 anni, lungo un arco di vita riproduttiva di 15-20 anni, per un totale di 5-6 figli, con basse probabilità di sopravvivenza dell'ultimo nato. Pur avendo un'attività riproduttiva poco più lunga, la donna ha prolificità più che doppia: una dozzina di figli, con la possibilità di rapido rimpiazzo in caso di morte dell'infante e con elevate probabilità di sopravvivenza dell'ultimo nato. La differenza di strategia riproduttiva è cospicua: tanto cospicua che non può non aver influito sulla evoluzione del ceppo.

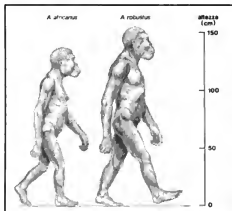



Fig. 8. Le differenze tra *Australopithecus robustus* e *A. africanus* non sono tali da far escludere che si tratti del maschio e della femmina di una medesima specie di primate. (*Da Johanson e Edey, 1981, modificata e ridisegnata*).

Australopiteci e primi uomini

Conviene a questo punto tentar di collocare gli australopiteci e i loro discendenti nel tempo e nello spazio.

L'australopiteco di Afar è stato trovato sinora in due siti dell'Africa orientale. Datazioni sicure lo collocano tra i 3,8 e i 2,8 milioni di anni fa, ma la sua comparsa è più antica e può essere stimata, senza troppo rischio di smentite, a 5,5 milioni di anni fa. Esso trapassa quindi nell'*Australopithecus africanus*, il quale è detto anche australopiteco gracile, non per lo sviluppo muscolare, che si presume notevole, ma per l'aspetto meno brutale del capo.

L'australopiteco gracile è stato trovato solo in Sud Africa e viene datato a 2,8-2,3 milioni di anni fa. Esso si distingue dal predecessore per la taglia media lievemente maggiore (136 cm, 40 kg ca.), forse per la capacità cranica (440 cm³) e per la dentatura. Questa evolve in modo singolare: i molari divengono molto più grandi e il loro smalto cresce in spessore, mentre gli incisivi diventano assai piccoli. Forse la lunghezza relativa delle braccia diminuisce. Le nuove caratteristiche hanno poco o nessun rilievo, tranne l'incremento del volume del cervello che sembra rappresentare un fatto decisivo. Dart attribuisce a questa specie l'uso di strumenti di osso e di corno, cosa che molti ritengono non dimostrata.

Coevo dell'australopiteco gracile è *Homo habilis*, identico fisicamente, ma con capacità cranica compresa tra 550 e 750 cm³ e dentatura eguale a quella di *A. afarensis*. Molti AA. hanno contestato l'opportunità di collocare questo primo uomo e l'australopiteco gracile in due specie diverse, ma oggi prevale il criterio suggerito da Tobias e dai coniugi Leakey.

Dal ceppo dell'australopiteco di Afar sembra staccarsi molto precocemente (forse ca. 3,5 milioni di anni fa) un'altra specie: *Australopithecus robustus* (fig. 9). Esso è stato ritrovato in molti luoghi dell'Africa meridionale e orientale ed è stato designato con una pletora di nomi diversi. È alto 1,5 m e pesa un po' più di 50 kg; la sua capacità cranica ha un valore medio di 530 cm³, la sua dentatura è ancor più massiccia di quella dell'australopiteco gracile e la mandibola è più alta. Il cranio è molto schiacciato e largo alla base, i muscoli temporali, che azionano la mandibola, sono estremamente potenti e si attaccano a una cresta ossea sagittale (fig. 10). Sulla produzione di manufatti litici le opinioni degli specialisti sono contrastanti.

L'australopiteco robusto, secondo le opinioni più comunemente accolte, si estingue, senza lasciare discendenti, 1 milione di anni fa, o poco dopo, quando a *H. habilis* succede *H. erectus*.

Filogenesi e speciazione presso gli ominidi pleistocenici

I reperti di cui abbiamo sommariamente riferito sollevano molte perplessità intorno allo *status* tassonomico e alle parentele delle forme alle quali essi sono stati attribuiti.

La derivazione di *H. habilis* e *Australopithecus africanus* da *A. afarensis*, e la derivazione di *A. robustus* dallo stesso o da un altro australopiteco (fig. 9), in base alle nozioni di morfologia e cronologia oggi a disposizione, è apparsa convincente: tanto che, con modeste varianti, la si trova raffigurata in molte trattazioni. Senonché, chiunque abbia familiarità con le classificazioni zoologiche, e con quelle dei mammiferi in particolare, rimane molto perplesso sull'assegnazione degli australopitecini e di *H. habilis*, non dico a due sottofamiglie o a due generi diversi, ma a specie diverse. Il complesso di queste forme ha, invero, un ambito di variabilità inferiore a quello dell'orso bruno (*Ursus arctos*) del camoscio (*Rupicapra rupicapra*) e di tanti altri animali selvatici, per tacere di quelli domestici.

Digitized by Google

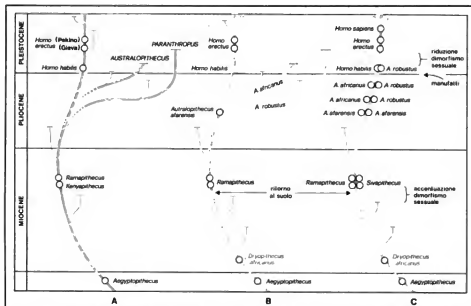
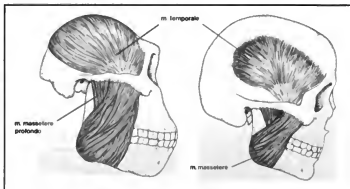



Fig. 9. Tre interpretazioni della filogenesi degli ominidi. *A*) Secondo L. ed M. Leakey dal tronco principale che collega *Ramapithecus* a *Homo* si distaccano i due rami che conducono agli australopitecini gracile e robusto. *B*) Secondo Johanson e White, *Australopithecus afarensis* è capostipite tanto di *Homo habilis*, quanto degli altri australopiteci. *C*) Viene qui suggerito che le forme robuste e quelle gracili (a sinistra del disegno) siano rispettivamente i maschi e le femmine di singole specie di ramapitecini e di ominidi. La nomenclatura è quella più in uso, l'area in colore chiaro indica i confini di una potenziale ibridazione.

È ben vero che la definizione di specie di cui si serve lo zoologo (comunità di individui illimitatamente e spontaneamente interfertili) non è applicabile alle forme studiate dal paleontologo, che sono scaglionate nel tempo; ma è anche vero che il paleontologo e lo zoologo giudicano per analogia: il complesso di differenze tra queste due popolazioni — essi si chiedono — è confrontabile con quello che di solito si riscontra tra due buone specie del medesimo genere, o è minore? Nella fattispecie, tra *H. habilis* e *A. robustus* le differenze complessive sono tanto modeste da far credere a una loro potenziale completa interfertilità, non diversa da quella che sussiste tra lupo e sciacallo, tra bovino europeo e zebù, e via dicendo. Se questi ominidi convivevano comportandosi come specie separate, tra loro non dovevano esistere barriere biologiche, ma barriere etologiche del tipo di quelle che limitano l'ibridazione del cane e del lupo, ma essi potevano ben essere il maschio e la femmina di una stessa specie.

In effetti, in un sito dell'Africa orientale, a Chesowanja, è

Fig. 10. Anatomia comparata dei principali muscoli masticatori dell'australopiteco robusto e dell'uomo moderno (*a destra*). Nell'australopiteco i muscoli (m.) temporali, assai potenti, si congiungono alla sommità del capo ove si ancorano a una cresta ossea sagittale. Nell'uomo moderno alla riduzione della muscolatura della masticazione si accompagna la riduzione dei denti e la riduzione della porzione alveolare della mandibola: il mento diviene sporgente. (*Da Omodeo, 1977, ridisegnata*).

Digitized by Google

stato accuratamente scavato un bivacco, o accampamento, risalente a 1,5 milioni di anni fa. Esso è cosparso di resti di molti animali uccisi e divorati, di manufatti in pietra riferibili alla « cultura oldowana primitiva » che vengono attribuiti a *H. habilis* ed è segnato — forse — da focolari. Eppure gli unici avanzi di ominidi reperiti sul luogo sono frammenti di un cranio di australopiteco robusto. In quale veste quell'ominide aveva partecipato al festino? Se si deve credere ai molti specialisti che attribuiscono dieta vegetariana all'australopiteco robusto, bisogna concludere che esso si trovava lì come pietanza. Eppure non si può non ricordare che Dart ha descritto un australopiteco (robusto) sudafricano che a suo parere avrebbe scoperto l'uso del fuoco (tanto che l'ha chiamato *Australopithecus prometheus*), il quale, secondo lui, si comportava da predatore e persino da cannibale. Le idee di Dart oggi vengono considerate inaccettabili, ma qualche dubbio si ripresenta.

Tornando alle parentele, due opinioni sono oggi in concorrenza: Johanson e White ritengono che *A. afarensis* abbia dato origine, da un lato, ad *A. africanus* (progenitore a sua volta di *A. robustus*), dall'altro lato a *H. habilis*, dal quale deriverà *H. erectus*. Mary Leakey e suo figlio Riehard ritengono, invece, che *A. afarensis* rientri nella specie *A. africanus* e pensano che il genere *Homo* derivi da una forma congenere più antica, ancora da scoprire. La prima opinione sembra preferibile, ma non è del tutto certa. Avviene infatti che, anche quando i ricercatori disseppelliscono avanzi disposti in regolare successione, molto spesso i singoli giacimenti siano intervallati da migliaia di anni: attimi nella scala geologica, tuttavia sufficienti perché una popolazione abbia migrato in terre lontane e sia stata sostituita da un'altra popolazione di provenienza diversa. Ciò che il paleontologo porta alla luce sono i nodi di una rete pluridimensionale: solo in casi fortunati la serie riflette una diretta continuità genetica.

Evoluzione « lineare » degli ominidi

Si può tentare di ricostruire la più antica storia degli ominidi, ricorrendo a un minimo di ipotesi, ma seguendo criteri eterodossi, nel modo che segue (fig. 9, *C*).

I discendenti terragnoli di un primate arboricolo, simile a un pongide poco specializzato, hanno rapidamente acquisito, 15 o 16 milioni di anni fa, andatura bipede e forte dimorfismo sessuale. Nutrendosi di tutto, e in particolare di resti di animali morti o uccisi da grossi predatori, muovendosi con facilità in ogni sorta di terreno, avendo una buona prolificità, i ramapitecini hanno popolato in tutto il vecchio mondo la foresta mista a praterie, la boscaglia tropicale e la savana.

Nel volgere di 10 milioni di anni, i ramapitecini, pur conservando le loro caratteristiche basilari, hanno dato origine a forme alquanto diverse. L'ultima forma, in ordine di tempo, è il genere *Australopithecus*, comparso 6-7 milioni di anni fa. In questo genere il dimorfismo sessuale si è andato attenuando per quanto riguarda la dentatura (che, nel maschio, ha acquistato le caratteristiche femminili), non per la statura e la forma del capo.

Una specie di *Australopithecus*, ca. 3 milioni di anni fa, ha accentuato le sue attitudini predatorie e, in rapporto a

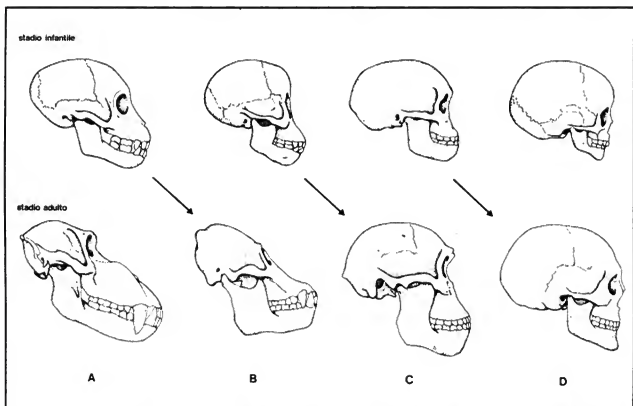



Fig. 11. Secondo Bolk l'adulto dei primati col progredire dell'evoluzione è andato acquistando caratteristiche vieppiù infantili. Il fenomeno, chiamato pedogenesi, è qui illustrato con immagini che si riferiscono all'adulto e al giovane di quattro specie diverse: amadriade (*A*), orang-utan (*B*), australopiteco (*C*), uomo moderno (*D*). Notare che nell'infanzia lo sviluppo del neurocranio precede sempre quello del massiccio facciale. La tesi di Bolk è da ritenere valida solo per l'osteologia del capo, non per il resto dello scheletro. (*Da Omodeo, 1977, modificata e ridisegnata*).

ciò, invece di servirsi di armi e attrezzi occasionali, ha incominciato a fabbricarseli. La mano ha, in certo modo, assunto ruolo sostitutivo della dentatura, che si è andata riducendo, mentre i costumi, da gregari che erano, sono progrediti divenendo sociali.

In rapporto alle attitudini sociali, 2 milioni di anni fa emerge il genere *Homo*, nel quale inizia il rapido sviluppo dell'encefalo mentre il dimorfismo sessuale si attenua ulteriormente dato che il sesso maschile assume, gradatamente, le caratteristiche meno belluine del sesso femminile. Ciò vale a dire che anche nel sesso maschile permangono le caratteristiche giovanili, tesi enunciata da Bolk (fig. 11).

Solo il ritrovamento di altre parti dello scheletro dei ramapitecini permetterà di scegliere tra le alternative di un'evoluzione diretta o di un'evoluzione ramificata degli ominidi, ma è fin d'ora sicuro che la successiva evoluzione in seno al genere *Homo* è lineare.

Gli ominidi più recenti e la loro diffusione

Gli australopitecini, fino a oggi, sono stati ritrovati solo in Africa orientale e meridionale: può darsi che si siano evoluti rimanendo confinati in quelle terre, ma una loro più vasta diffusione è assai probabile, visto che discendono dai *Ramapithecinae* che avevano colonizzato l'Africa e L'Eurasia (fig. 12).

H. habilis ha avuto, a quanto sembra, diffusione paragonabile a quella di *Ramapithecus*: a Giava, nei giacimenti pliocenici di Djetis, datati intorno a 2 milioni di anni fa, sono stati trovati da von Königswald molti avanzi di un ominide denominato *Meganthropus palaeojavanicus*, ritenuto eguale o assai simile a *H. habilis*, salvo la taglia più grossa (qualcuno però nega che si tratti di un ominide). In Cina sono stati trovati alcuni denti riferibili a questa specie.

H. habilis evolve in *H. erectus*; i termini di passaggio sono noti sia da Giava sia dall'Africa orientale; senonché, nel materiale di Olduwai studiato dai Leakey, il passaggio è discontinuo: crani a grande capacità si alternano a crani di modesta capacità e il più capace di tutti, denominato KNM-ER 1470 è appunto piuttosto antico (1,8 milioni di anni in base alle stime più recenti) anche se non tanto antico come era parso a tutta prima.

H. erectus compare all'inizio del Pleistocene, 1,75 milioni di anni fa. È stato denominato dal suo scopritore, Eugène Dubois, *Pithecanthropus erectus* ed è comunemente noto col nome di pitecantropo; esso, però, ha poco della scimmia e molto dell'uomo. La sua capacità cranica (800-1220 cm³) raggiunge quella dell'uomo moderno; così anche la sua corporatura; i denti, di dimensioni minori di quelle delle forme precedenti, avevano un'ampia cavità della polpa (taurodonzia), specie nei molari inferiori; gli incisivi erano relativamente grandi.

Il dimorfismo sessuale, almeno presso la popolazione meglio nota, cioè quella che, 700 mila anni fa, abitava nelle caverne del Chukutien, è un po' più marcato che nell'uomo moderno.

Ciò che distingue il pitecantropo è il capo: la volta cranica è bassa e allungata, la capacità cranica alquanto modesta; la fronte reca due massicce arcate sopraorbitarie, dietro alle quali l'osso frontale si restringe alquanto (fig. 13), ed è sfuggente; la faccia, dall'ossatura pesante, è prognata con mandibola potente priva di mento. Tutto l'insieme di questi caratteri è correlato a uno strenuo (e precoce) impiego dell'apparato masticatore: parte delle sollecitazioni meccaniche della masticazione si scaricano sull'osso frontale, mentre la trazione verso il basso esercitata dai muscoli temporali limita lo sviluppo in altezza della volta cranica.

H. erectus conosceva bene l'uso del fuoco, forse fin dalla sua comparsa, e gli utensili litici di cui si serviva sono di fattura migliore e più varia di quella degli utensili di *H. habilis*. I suoi più antichi manufatti vengono attribuiti all'industria oldowana progredita; quelli meno antichi vengono attribuiti all'industria acheuleana.

Questo nostro antenato viveva in comunità nelle quali si svolgevano attività complesse: grazie alle ricerche di Isaac e coll. sappiamo come organizzò, all'inizio del Pleistocene, la macellazione di un ippopotamo; grazie alla équipe di Howell sappiamo in qual modo 1 milione di anni dopo macellava in Spagna gli elefanti.

H. erectus si diffuse in gran parte dell'Eurasia e forse in tutta l'Africa (fig. 14). Non si hanno però serie abbastanza complete per seguire nei dettagli la sua trasformazione. In via orientativa si può dire che, con l'affinarsi dell'industria e col generalizzarsi dell'uso del fuoco, le richieste all'apparato masticatorio si andarono riducendo,

Fig. 12. Distribuzione dei reperti fossili congiunti di *Ramapithecus* e *Sivapithecus* (pallini) e di *Gigantopithecus* (triangolini). La distribuzione di *Ramapithecus/Sivapithecus* è assai ampia in un periodo (Miocene) durante il quale mancano reperti fossili degli antropomorfi.

siti di *Ramapithecus* e *Sivapithecus*

siti di *Gigantopithecus*

Digitized by Google

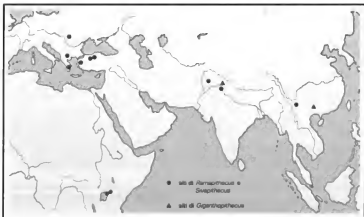
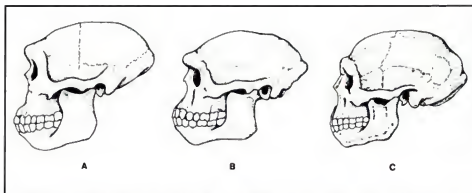



Fig. 13. Crani di *Homo erectus*. *A*) Individuo di Djetis (Giava) stimato più antico di 1 milione di anni fa; *B*) individuo di Trinil, datato a ca. 800.000 anni fa; *C*) individuo delle grotte del Chukutien (sinantropo) datato a 500.000 anni fa. Notare le potenti arcate sopraorbitarie, la volta cranica schiacciata e allungata, la mancanza del mento. (*Da Omodeo, 1977, modificata e ridisegnata*).

Fig. 14. Distribuzione dei reperti fossili relativi a *Homo erectus*, a *Homo sapiens steinheimensis* e alle forme *pre-sapiens*. (*Da Johanson e Edey, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

mentre le richieste per una maggiore efficienza e versatilità del sistema nervoso, e del cervello in particolare, si fecero più urgenti: il rapido incremento della capacità cranica e la riduzione dello scheletro della faccia furono le risposte che permisero al pitecantropo di soddisfare ai propri bisogni nei molti luoghi e nei vari climi in cui si avventurava.

Industria, vita sociale ed evoluzione dell'uomo

Dal momento in cui inizia la manifattura di attrezzi e armi incomincia per l'uomo un rapido accrescimento del cervello, la cui massa si triplica nel giro di 2 milioni di anni. Il fenomeno, per la sua rapidità e portata, è senza confronti nel regno animale, se si eccettuano, forse, i delfini.

L'andamento è tale che sembra andare molto oltre le reali necessità di quelle popolazioni, e ci appare come necessario presupposto dell'acquisizione delle caratteristiche più propriamente umane. Per tale motivo è inevitabile tentare di approfondirne le cause, anche a costo di avanzare congetture che difficilmente potranno essere documentate.

È stato affermato dianzi che la vita gregaria fu necessaria ai più antichi ominidi, così come ad altri primati ritornati a vivere al suolo, per potersi difendere dai predatori. Questo tipo di vita rese necessarie agli ominidi, quasi del tutto inermi, la divisione dei compiti tra i due sessi e la comunicazione all'interno del gruppo.

Comunicare non vuol dire conversare, ché non è affatto probabile che la favella sia comparsa molto presto: vuol dire servirsi di un repertorio di segnali che coinvolgono la mimica dei muscoli della faccia e tutta la gestualità nonché l'emissione di suoni.

I pongidi hanno un ricco repertorio mimico (fig. 15), ma l'uomo, spesso senza esserne consapevole, l'ha più ricco ancora, soprattutto per quanto concerne lo sguardo. Le palpebre dell'uomo hanno un disegno tale da lasciar scoperta una parte della sclera, che è bianca, sì che la direzione dello sguardo di un compagno viene prontamente individuata, anche a distanza o nella penombra. La pronta intesa che nasce dallo scambio di sguardi (ed è scandita dal sorriso) è utilissima nell'eseguire un compito collettivo anche molto complesso: a tutti è noto il disagio che nasce dal trattare con chi ha la rima palpebrale tanto stretta da nascondere l'esatta posizione dell'iride, o con chi nasconde gli occhi dietro lenti scure.

Un primo passo verso una più stretta intesa tra i membri di una comunità non richiese un aumento della massa di cervello, ma incise di certo sul modo di funzionare dell'organo in quanto il comportamento stereotipo, prettamente istintivo, dovette ridursi mentre, in suo luogo, si sviluppava il comportamento appreso, acquisito attraverso l'esperienza e quindi molto più aderente alle varie contingenze.

Quando, però, occorre raggiungere un'intesa preventiva, quando occorre progettare un lavoro comune, la mimica diviene presto insufficiente: occorre un linguaggio simbolico, o gestuale o parlato.

L'apprendimento di un linguaggio simbolico fu favorito dal prolungarsi dell'infanzia, caratteristica propria dell'uomo, ma questo prolungamento ridusse il giovane individuo a dipendere sempre più dalla protezione e dalla istruzione fornita dalla madre o dal gruppo di appartenenza.

Quest'ultima circostanza richiese un ulteriore affinamento dei modi di comunicare all'interno del gruppo e quindi maggiore flessibilità del comportamento e sviluppo delle capacità intellettive.

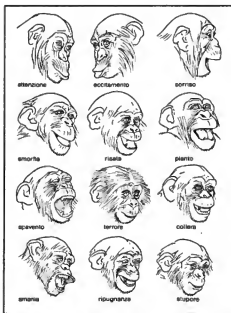



Fig. 15. La mimica dello scimpanzé è molto ricca e varia: grazie ad essa l'individuo comunica ai suoi compagni di branco i propri stati d'animo. (*Da Kohto, 1935, ridisegnata*).

In breve, nacque una sorta di retroazione positiva per cui, più il cervello si sviluppava e più si riduceva il determinismo genetico, vieppiù necessario diventava il comunicare e l'apprendere. E in simile spirale venivano coinvolti l'accentuarsi delle attitudini predatorie e la difesa contro asprezze climatiche che nessun primate aveva affrontato in precedenza.

Chi si è cimentato nel ricostruire l'evoluzione psichica dell'uomo, tende a far coincidere l'insorgenza del linguaggio con la comparsa della nostra specie, cioè di *H. sapiens*. E chi si è posto il problema del sorgere dell'autocoscienza ritiene che questa sia emersa in epoca ancor più recente, con la comparsa dell'uomo di Neandertal, che risale a circa 100.000 anni fa.

Ragioni obiettive per collocare questi eventi in epoche tanto vicine non ce ne sono: la favella è da porre in rapporto non tanto con una cospicua massa cerebrale, quanto con l'instaurarsi di connessioni tangenziali tra aree sensoriali e motorie diverse, con lo sviluppo di particolari centri associativi della corteccia, con lo specializzarsi dei due emisferi. Eventi che possono essere molto antichi.

Quanto all'autocoscienza, cioè alla facoltà di percepire se stesso come membro di una comunità di individui simili, essa è comparsa di certo già agli albori della vita sociale giacché, come si è detto, essa è presupposto necessario perché la comunità non si disgreghi e la convivenza si perpetui.

Molti studiosi hanno cercato, con lo studio dei calchi del cervello degli antichi ominidi, con lo studio delle

Digitized by Google

tracce della vascolarizzazione cerebrale riconoscibili alla superficie interna del cranio, di comprendere quando sono comparse le aree proprie del linguaggio. Questo lavoro non ha approdato a nulla di sicuro poiché queste aree sono caratterizzate più dalla fine architettura dei collegamenti neuronali che da grossolane strutture anatomiche.

Sembra comunque plausibile che la vita sociale abbia modellato fin da tempi antichissimi la struttura psichica e neurologica degli ominidi: prova ne è, oltre al resto, che l'apprendimento della favella è preprogrammato geneticamente o, per adoperare una terminologia diversa, è del tipo dell'*imprinting*. La capacità di apprendere a parlare è massima, nell'uomo moderno, tra i 16 mesi e i 4 anni, dopodiché declina rapidamente fino a diventare nulla verso i 9 anni.

La comparsa di Homo sapiens

Si può seguire la storia di *H. erectus* sino quasi al termine del secondo interglaciale Mindel-Riss, intorno ai 300-350.000 anni fa. Alcune forme di transizione che si è soliti indicare col termine *pre-sapiens* appaiono in Germania (Mauer), Ungheria (Vertesszöllös), Grecia (Petralona), mentre i primi esemplari attribuiti concordemente a *H. sapiens* provengono da Swanscombe in Inghilterra e Steinheim in Germania e vengono attribuiti a una sottospecie particolare: *H. sapiens steinheimensis*.

L'apparizione della nostra specie non è marcata da alcun evento particolare: la calotta cranica diventa più alta e meno spessa e tende ad assumere una forma a bolla, mentre la sua capacità raggiunge i 1300 cm³; il restringimento postorbitario dell'osso frontale si riduce; si riducono le dimensioni dei molari e la riduzione della porzione alveolare della mandibola costituisce la premessa per la comparsa del mento; la qualità dei manufatti progredisce.

I reperti fossili sono scarsi fino al breve 3° periodo interglaciale e al rapido succedersi di fasi glaciali del Würm, in un lasso di tempo databile tra 100 e 50.000 anni fa, quando compaiono individui riferiti a *H. sapiens neandertalensis*.

Come già il pitecantropo, anche l'uomo di Neandertal vive in condizioni proibitive per ogni altro primate (fig. 16). I suoi resti sono stati trovati in tutta l'Europa, nel vicino Oriente e nell'Uzbekistan; nel colmo delle glaciazioni conviveva col mammuth, col rinoceronte velloso e con l'orso delle caverne.

Nell'uomo di Neandertal, stranamente, sembrano accentuarsi le caratteristiche belluine: le arcate sopraorbitarie sono molto prominenti, il mento manca del tutto, la taurodonzia è comune. Peraltro le sue capacità psichiche ci sono attestate dai riti funerari e dalla cultura musteriana.

I confini tra l'uomo di Neandertal e l'uomo moderno (*H. sapiens sapiens*) sono poco netti: si assiste a un graduale ingentilirsi della forma del capo, a un raffinarsi dei manufatti e alla comparsa di manifestazioni artistiche sorprendenti.

Il passaggio da *H. erectus* a *H. sapiens* non è lineare ed è marcato, più che da modificazioni del patrimonio genetico, da modificazioni del fenotipo. È stato detto, molto efficacemente, che queste due specie differiscono quanto differisce il leone cresciuto in domesticità dal leone cresciuto in libertà. Quel che è certo, in ogni caso, è che *H. sapiens* ha continuato ad accumulare eredità per tradi-

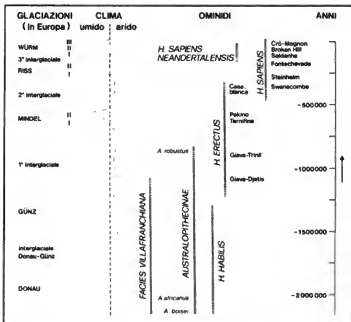



Fig. 16. Clima e cronologia nel corso della o. Dal punto di vista climatico il Pleistocene è un periodo molto tormentato.

Digitized by Google

zione, sì che ha potuto raggiungere l'Australia, forse 60.000 anni fa, l'America, ca. 40.000 anni fa, e popolare tutta la Polinesia 2500-1000 anni fa.

Ciò che è avvenuto in epoca più recente non è argomento della paleontologia e della preistoria. Ma se oggi l'uomo può andare orgoglioso della sua tecnologia, delle sue metropoli e delle avventure nello spazio cosmico non deve però dimenticare che la sua struttura fisica e mentale si è andata plasmando attraverso dure vicende di lotta con le difficoltà ambientali e che queste sono state superate solo grazie alla struttura sociale emersa milioni di anni fa.

Bibliografia

AA. vari, *Origine et évolution de l'homme*, 1982, Labor. de préhist. du musée de l'homme, Nice.
Broom R., *Alla ricerca dell'anello mancante*, 1969, Feltrinelli, Milano.
Campbell B. G., *Storia evolutiva dell'uomo*, 1974, ISEDI, Milano.
Chiarelli B., Corruccini R. S., *Advanced Views in Primate Biology*, 1982, Springer, Berlin.
Dobzhansky T., *L'evoluzione della specie umana*, 1965, Einaudi, Torino.
Johanson D. C., Edey M. A., *Lucy, le origini dell'umanità*, 1981, Mondadori, Milano.
Messeri P., Dessì F., *L'origine dell'uomo*, 1982, Editori Riuniti, Roma.
Morgan E., *L'origine della donna*, 1974, Einaudi, Torino.
Napier J., *The Roots of Mankind*, 1971, Allen & Unwin, London.
Omodeo P. (a cura di), *Storia naturale ed evoluzione*, 1979, Le Scienze, Milano.
Pfeiffer J. E., *La nascita dell'uomo* 1973, Mondadori, Milano.
Simons E. L., *Ramapithecus*, in *Le Scienze* 1977, n. 109, sett.
Tobias P. V., *Olduwai Gorge*, 1967, Cambridge Univ. Press, Cambridge.
Tuttle R. ed., *The Functional and Evolutionary Biology of Primates*, 1972, Aldine-Atherton, Chicago.
Young J. Z., *La scienza dell'uomo*, 1974, Boringhieri, Torino.
Young J. Z. *et al.* eds., *The Emergence of Man*, 1981, The Royal Society, London.

PIETRO OMODEO

OMISSIONE DI SOCCORSO: v. RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE.

OMOCARIOSI: v. MICOLOGIA (IX, 1141); GENETICA (VI, 2315).

OMOCISTINURIA

F. *homocystinurie*. - I. *homocystinuria*. - T. *Homocistinurie*. - S. *omocistinuria*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

L'omocistinuria è una malattia del metabolismo degli aminoacidi solforati dovuta a un blocco della via della transulfurazione, via metabolica che permette il trasferimento di un atomo di solfo dalla metionina alla cisteina. È stata descritta nel 1962, indipendentemente, da Carson e Neill e da Gerritsen *et al.*, in soggetti clinicamente caratterizzati da ritardo mentale, aspetto marfanoide, cute e capelli chiari e che emettevano colle urine quantità elevate di omocistina. Successivamente si è dimostrato che diverse lesioni enzimatiche erano in grado di provocare il fenotipo biochimico dell'o. e che allo stesso fenotipo biochimico corrispondevano diversi quadri clinici e diversi gradi di gravità della malattia, sì che oggi si preferisce parlare di *omocistinurie*.

Patogenesi

La via metabolica della transulfurazione parte dalla metionina. Questo aminoacido essenziale viene trasformato in S-adenosilmetionina a opera della *metionina adenosiltransferasi*. La S-adenosilmetionina viene, a sua volta, trasformata, a opera di una *metiltransferasi* in S-adenosilomocisteina, su cui agisce un'*idrolasi* che spezza la molecola in adenosina e omocisteina (fig. 1).

L'omocisteina si trova a una crocicchio metabolico molto importante: può essere ritrasformata in S-adenosilomocisteina, o direttamente in metionina, a opera di due enzimi: la *metiltetraidrofolato-omocisteina metiltransferasi* che ha la Vit. B_{12} come coenzima e la *betaina-omocisteina metiltransferasi*.

L'omocisteina può anche essere ossidata a omocistina e quindi catabolizzata a solfuro d'idrogeno e chetobutirrato. La via catabolica più importante è comunque la condensazione con una molecola di serina per formare cistationina a opera dell'enzima *cistationina β-sintetasi*.

Questa reazione è irreversibile e richiede il piridossalfosfato come coenzima. La molecola della cistationina viene, a questo punto, spezzata in cisteina e α-chetobutirrato da un altro enzima piridossalfosfatodipendente: la *cistationinasi*. La cisteina così prodotta può ora essere ossidata in cistina o andare incontro ad altri destini metabolici, quali l'incorporazione nel glutatione e nelle proteine, il distacco del gruppo SH, etc.

Un'importante caratteristica degli enzimi della catena della transulfurazione è quella di rispondere a stimoli regolatori diversi; essi dimostrano una spiccata capacità di induzione da parte delle proteine alimentari e la loro attività sembra diminuire con l'età.

Nell'uomo l'attività della cistationinasi epatica e cerebrale è assente nel feto e nel neonato, il che rende la cistina un aminoacido essenziale in queste fasi dello sviluppo.

Le o. possono essere dovute a un blocco della catena

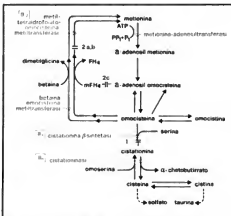



Fig. 1. La via metabolica della transulfurazione. *In blu* gli enzimi interessati, *in rosso* i blocchi metabolici che causano o. (per ulteriori spiegazioni, v. testo).

Digitized by Google

della transulfurazione a uno dei seguenti livelli. 1) Per blocco della reazione omocisteina-cistationina per mancanza dell'enzima cistationina β-sintetasi (fig. 1, *1*). 2) Per blocco della rimetilazione da omocisteina a metionina, per ridotta attività della tetraidrofolato-omocisteina metiltransferasi (fig. 1, *2 a, b, c*).

La forma da mancanza dell'enzima cistationina β-sintetasi viene trasmessa per via autosomica recessiva e la sua incidenza varia nei diversi programmi di *screening* neonatale di massa tra 1:50.000 e 1:200.000.

Non si hanno dati attendibili sull'incidenza delle altre forme e sulle loro modalità di trasmissione. Secondo McKusick, l'incidenza di tutte le forme di o. dovrebbe aggirarsi su 1:50.000.

Omocistinuria da carenza della cistationina β-sintetasi

Il blocco della via metabolica della transulfurazione in *1* (fig. 1) provoca un accumulo del substrato della reazione bloccata a monte; ne consegue un aumento della concentrazione plasmatica di omocistina e metionina dell'ordine di almeno 10 volte i valori normali. La cistina, invece, che è a valle della reazione bloccata, è ridotta. Gli elevati livelli plasmatici di metionina e omocistina possono provocare, per superamento della soglia renale, un'iperescrezione urinaria di questi due aminoacidi.

Si possono osservare valori di escrezione di omocistina dell'ordine di 1000 μM/24 h. Nel caso della metionina, invece, data l'elevata capacità di riassorbimento di questo aminoacido da parte del tubulo, si osservano aumenti decisamente meno massivi, e talora valori ai limiti della norma. Oltre a omocistina e metionina, possono essere presenti, in quantità aumentate, nel plasma e nelle urine, anche diversi cataboliti o precursori, quali: l'ac. omocisteico, la S-adenosil-omocisteina, il disolfuro omocisteina-cisteina, l'omolantonina, etc.

La patogenesi dell'o. appare chiara fino a livello della lesione biochimica primaria e secondaria; non altrettanto ben definita è però la patogenesi delle anomalie cliniche. Alcuni dati sperimentali appaiono anzitutto interessanti: la somministrazione di omocisteina a conigli provoca un quadro istopatologico, a livello dei connettivi fibrillari, molto simile a quello dell'o. (McCully, 1975).

Nelle colture cellulari provenienti da pazienti affetti da o. si osservava la produzione di una glicoproteina anomala. Anche sulla base di questi rilievi, è stato ipotizzato che l'omocisteina o un suo metabolita possa interferire col normale *cross-linking* del collagene (Jackson, 1973; Griffiths, 1976). La produzione di una sostanza fondamentale e di un collagene anomalo potrebbe essere alla base sia della patologia cardiovascolare che di quella scheletrica e oculare. L'importanza dell'alterazione connettivale nelle patogenesi dell'o. è anche dimostrata dal rilievo che, a carico dell'apparato vascolare, il quadro istopatologico dell'o. è dominato dalla fibrosi e dall'assottigliamento della media. Le fibre elastiche appaiono disorganizzate; la sostanza fondamentale amorfa aumentata fa apparire le fibre muscolari separate.

Queste alterazioni istopatologiche permettono di spiegare l'abnorme fragilità vascolare e la facilità alla formazione di trombi, dovuti, questi ultimi, alle alterazioni intimali e all'aumentata adesività piastrinica (McDonald).

La lesione del collagene costituisce, quindi, un gradino importante nella patogenesi delle anomalie scheletriche cutanee e delle alterazioni oculari. Queste ultime sono caratterizzate anatomopatologicamente da una disorganizzazione e rottura delle fibre zonulari e conseguente iridodonesi e sublussazione del cristallino.

Non è affatto chiarita, per contro, la patogenesi delle alterazioni neurologiche. La maggior parte delle lesioni osservate anatomopatologicamente appare secondaria a occlusione cerebrovascolare, ma è difficile spiegare su questa base le demielinizzazioni, la degenerazione spongiosa, la neuronolisi spesso osservata in questi casi. Si può ipotizzare un'alterazione del normale trasporto degli aminoacidi nella cellula nervosa, analogamente a quanto è stato proposto per altre aminoacidopatie, ma resta comunque da spiegare perché i segni disfunzionali a carico del sistema nervoso compaiano solo in una certa percentuale dei pazienti. La sintomatologia dell'o. è soprattutto a carico dell'apparato nervoso, cardiovascolare, osteoarticolare e dell'occhio.

Il dato clinico più interessante è la notevole variabilità nell'espressività fenotipica della malattia. Nelle larghe casistiche (Schimke, McKusick) si osserva tutta una gamma di quadri con diversi livelli di gravità, da pazienti con sviluppo psicomotorio normale e segni clinici molto sfumati a casi con grave ritardo e che decedono in età giovanile per le complicanze tromboemboliche.

Pur nell'ambito di questa variabilità, alcuni sintomi sono considerati caratteristici: l'aspetto marfanoide, la cute chiara e i capelli biondi, i segni oculari.

La cute è chiara, ruvida, spesso con teleangettasie: frequente la *livedo reticularis* delle guance.

L'ectopia del cristallino, un segno presente nel 90% dei pazienti compare, in genere, verso i 3 anni di età e entro qualche anno compaiono miopia, glaucoma, distacchi retinici.

Le alterazioni scheletriche sono anch'esse piuttosto caratteristiche e costanti, pur se con una variabile gravità. L'osteoporosi è presente nella totalità dei pazienti adulti. L'allungamento delle ossa lunghe, le deformità del rachide e della gabbia toracica sono alla base dell'*habitus* marfanoide.

Il ritardo psicomotorio è presente ca. nella metà dei casi. Ad esso possono associarsi, o presentarsi invece isolati, alcuni disturbi psichici, quali: nervosismo, stati di ansia, psicosi a sfondo schizoide. Frequenti le crisi epilettiche e le anomalie elettroencefalografiche.

Il ritardo, quando presente, ha andamento progressivo.

Altri sintomi importanti sono quelli cardiovascolari. La tendenza alle trombosi è diffusa a tutti i vasi ed è la principale causa di morte di questi pazienti. Nella casistica di McKusick (1972) entro 20 anni si è avuta la morte per il 50% ca. dei casi; entro 30 anni, per il 75%.

Nella casistica di Grieco (1977) il 30% dei pazienti da 3 a 34 anni è deceduto per complicanze vascolari; il 34% dei pazienti vivi dimostrava segni di vasculopatie; il 32% appariva libero da sintomi cardiovascolari. Frequenti le trombosi arteriose e venose (specie coronariche!), l'infarto miocardico, gli accidenti cerebrovascolari. Per questi motivi gli interventi chirurgici sono molto rischiosi e l'arteriografia del tutto controindicata.

Omocistinuria da carente attività della tetraidrofolato-omocisteina metiltransferasi

La rimetilazione omocisteina-metionina può avvenire attraverso due vie: quella in cui il donatore di un gruppo metilico è la betaina (questa via è sotto il controllo dell'enzima *betaina-omocisteina metiltransferasi*); quella in cui il donatore metilico è il metiltetraidrofolato (questa via è sotto il controllo dell'enzima *metiltetraidrofolato-omocisteina metiltransferasi)*. Quest'ultimo enzima ha come coenzima la Vit. B_{12}. La carente attività di questa via metabolica può essere dovuta: *a*) a mancata trasformazione del metiltetraidrofolato dal suo precursore metiltetraidrofolato a opera della *metiltetraidrofolato*

Digitized by Google

TAB. I. CARATTERISTICHE CLINICHE E BIOCHIMICHE DELLE TRE FORME DI OMOCISTINURIA
(da Rosemberg, 1980)

Sintomo	Deficienza di cistationina β-sintetasi	Ridotta attività di tetraidrofolato-omocisteina metiltransferasi da:	
		alterata sintesi del coenzima della Vit. B_{12}	deficienza di metil-tetraidrofolato riduttasi
Ritardo mentale	comune	comune	comune
Ritardo della crescita	assente	comune	assente
Dislocazione del cristallino	quasi costante	assente	assente
Malattia tromboembolica	comune	assente	rara
Anemia megaloblastica	assente	rara	assente
Omocistina nel sangue e nelle urine	↑	↑	↑
Metionina nel sangue e nelle urine	↑	N/↓	N/↓
Cistationina nel sangue e nelle urine	↓	N/↑	N/↑
Metilmalonato nel sangue e nelle urine	N	↑	↑
Cobalamina nel sangue	N	N	N
Folato nel sangue	N/↓	N/↑	N/↓
Risposta alle vitamine	B_6	B_{12}	folato
Risposta alla dieta povera di metionina	si	pericolosa	pericolosa

N = normale; ↑: aumentata; ↓: diminuita.

riduttasi; *b*) a carenza di cobalamina per malassorbimento intestinale o per alterato metabolismo cellulare di questa vitamina.

Il primo a osservare una riduzione dell'attività della tetraidrofolato-omocisteina metiltransferasi è stato Mudd (1969) in un neonato con grave sindrome neurometabolica deceduto a 7 settimane. Era presente aumento dell'omocistina e della cistationina nel plasma e nelle urine, diminuzione della metioninemia, aumento dell'escrezione di ac. metilmalonico nelle urine. Successivamente sono stati descritti diversi altri casi, con uno spettro di gravità molto ampio, ma con la sintomatologia dominata dal ritardo mentale e dalle alterazioni neurologiche. L'attività metiltransferasica nei fibroblasti in coltura di questi pazienti veniva ripristinata dalla metilcobalamina: la lesione biochimica primitiva consisteva quindi nell'incapacità a formare metilcobalamina. Analogamente, i soggetti con malassorbimento della Vit. B_{12} e quindi carenti in metilcobalamina, potranno dimostrare o. La carente attività dell'omocisteina-metiltetraidrofolato riduttasi impedisce (fig. I, *2c*) la formazione di metiltetraidrofolato e quindi la rimetilazione dell'omocisteina. Questa lesione biochimica è stata descritta da Mudd (1972). I casi finora riportati presentano una sintomatologia varia: sintomi psichici, ritardo mentale, alterazioni motorie diverse, paraparesi spastica, crisi epilettiche. I casi più gravi sono deceduti a 9 mesi di vita, dopo un rapido decorso; il caso meno grave all'atto della diagnosi aveva 16 anni e sviluppo normale. Presenti, in un caso, i sintomi cardiovascolari; assenti le ectopie del cristallino e le deformità ossee. Il quadro biochimico è caratterizzato da aumento dell'omocistina nel plasma e nelle urine, metioninemia bassa o normale. Nei fibroblasti in coltura si rivela l'8-20% di attività tetraidrofolatoriduttasica residua. Il quadro clinico appare correlato alla gravità del difetto enzimatico.

Diagnosi e diagnosi differenziale

L'o. va sempre sospettata in presenza di uno o più di questi sintomi: *habitus* marfanoide, dislocazione del cristallino, malattia tromboembolica.

La diagnosi differenziale colla sindrome di Marfan è basata sulla dimostrazione della lesione biochimica secondaria che si consegue evidenziando l'escrezione di aminoacidi solforati nelle urine. Il test al nitroprussiato, di facile esecuzione e di basso costo, è utile a questo scopo purché si ricordi la sua aspecificità, dato che è positivo anche nella cistinosi.

Il dosaggio per cromatografia a scambio ionico degli aminoacidi plasmatici e urinari dimostrerà l'aumento della metionina e dell'omocistina, la diminuzione della cistina e l'assenza della cistationina. Il dosaggio della cistationina β-sintetasi su biopsia epatica o su fibroblasti in colture darà la diagnosi definitiva della lesione enzimatica.

La diagnosi differenziale delle tre forme di o. (tab. I) può basarsi sulla diminuzione della metioninemia e sulla normalità della cistationinemia in presenza di elevati valori di omocistina. Il dosaggio del tetraidrofolato e delle cobalamine nel siero potrà dare utili indicazioni. La diagnosi di certezza si baserà sul dosaggio delle tetraidrofolato riduttasi e delle cobalamine nei fibroblasti coltivati.

Terapia

Data l'eterogeneità della lesione biochimica il bersaglio della terapia, cioè la correzione dello squilibrio biochimico caratterizzato dall'accumulo dei composti prossimali al blocco metabolico (omocistina e metionina e derivati) e dalla carenza di quelli distali (cistina) potrà essere raggiunto con mezzi diversi a seconda delle diverse forme di o. Nelle forme da carenza della cistationina sintetasi, si può scegliere una delle seguenti terapie.

a) Una dieta a basso contenuto proteico e di metionina, e con supplementi di cistina. I casi trattati hanno risposto piuttosto favorevolmente alla dieta iniziata in epoca neonatale. Questa dieta può essere pericolosa, data la diminuzione del contenuto di metionina, nei soggetti affetti dalle altre forme di o. I risultati della terapia dietetica iniziata alla nascita sono incoraggianti, e anche nei soggetti diagnosticati tardivamente si sono osservati miglioramenti.

b) La somministrazione di piridossina (250-500 mg/*die*) sembra, in alcuni casi di carenza della sintetasi, correggere in maniera completa il quadro biochimico. I casi che rispondono a questa terapia sono probabilmente quelli con attività sintetasica residua; e un eccesso del

Digitized by Google

cofattore probabilmente stabilizza un enzima mutante eccessivamente labile o stimola qualche via metabolica alternativa.

e) Nei casi di o. secondari a un'alterazione del metabolismo della cobalamina, o per malassorbimento intestinale o per alterato metabolismo cellulare, la somministrazione di Vit. B_{12} dovrebbe migliorare il quadro. Non vi sono però ancora dati sufficienti al riguardo.

d) Nei casi, infine, secondari alla riduzione della tetraidrofolato riduttasi, la somministrazione di folato ha dimostrato di essere notevolmente efficace.

Bibliografia

Carson M. A. J., Raine D. M., *Inherited Disorders of Sulphur Metabolism. S. S. I. E. M. Symposium n. 8*, 1971, Churchill-Livingstone, Edinburgh, p. 179.

Galjaard H., *Genetic Metabolic Disease*, 1980, Elsevier, Amsterdam, p. 366.

Mudd S. H., Levy H. L., *Disorders of Transsulfuration*, in Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 1978, 4 ed., McGraw-Hill, New York.

Pullon D. H. H., *Homocystinuria and Other Methioninemias*, in Bickel H. *et al.* eds., *Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism*, 1980, Springer, Berlin.

Rosemberg L. E., Scriver C. R., *Disorders of Aminoacid Metabolism*, in Bondy P. K., Rosemberg L. E., *Metabolic Control and Disease*, 1980, Saunders, Philadelphia, p. 661.

ITALO ANTONOZZI

OMOGENTISICO ACIDO: v. ALCAPTONURIA (I, 1028).

OMOSESSUALITÀ

F. *homosexualité*. - I. *homosexuality*. - T. *Homosexualität*. - S. *homosexualidad*.

SOMMARIO

Nozioni generali e definizione

Si intende genericamente per omosessualità l'inclinazione amorosa (ravvicinabile a quella normale, eterosessuale) verso un individuo dello stesso sesso. In modo più specifico si può anche definirla un'anomalia della « scelta dell'oggetto » dell'amore.

Nozioni generali sul *sesso* (v. SESSO E SESSUALITÀ) in genere e sulla psicosessualità e, in particolare, sui suoi disturbi sono indispensabili per comprendere i vari aspetti dell'o.

1) Il termine *sesso* viene usato con significati differenti secondo il punto di vista considerato (biologico-anatomico o psicologico); nella nostra esposizione lo useremo in riferimento ai cosiddetti caratteri sessuali secondari anatomici (organi genitali), mentre le caratteristiche psicologiche dell'istinto sessuale verranno indicate come *psicosessualità*.

2) Il concetto di un'*evoluzione* della sessualità, intesa nel suo significato più lato, cioè di una differenziazione progressiva nel singolo individuo di caratteristiche anatomiche (cosiddetti caratteri sessuali secondari) e psicologiche, è ammesso da tutti gli studiosi moderni seppure con varianti nei particolari.

3) Tra l'evoluzione della sessualità (somatica) e della psicosessualità vi è normalmente un grossolano parallelismo: in particolare, nella tipica forma di « inversione sessuale » (v. sotto), a un massimo di anomalia psichica corrisponde un minimo (o un'assenza) di malformazione somatica.

4) Le malformazioni o anomalie somatiche del sesso rientrano nel capitolo dell'ermafroditismo o dello pseudoermafroditismo (v. ERMAFRODITISMO E PSEUDOERMAFRODITISMO) e i relativi disturbi della psicosessualità non appartengono all'argomento dell'o. intesa in senso stretto.

Fenomenologia

Generalità

« La vita sessuale degli omosessuali corrisponde, *mutatis mutandis*, a quella degli eterosessuali normali » (Krafft-Ebing e Moll). Questo dato, che nelle sue linee generali è già stato accettato dai meno recenti studiosi dell'argomento (Hirschfeld, Marcuse, Bang, etc.), permette di non appesantire l'esposizione con caratteristiche non specifiche (l'amore omosessuale può essere infatti « platonico », « sensuale », « passionale », disinteressato o venale, corrisposto o sfortunato, etc., come quello « normale »).

Anche recentemente Masters e Johnson hanno riconfermato che « tra omosessualità ed eterosessualità vi sono molte più rassomiglianze che differenze ».

Nell'ambito delle *perversioni* o *psicopatie sessuali*, l'o. viene fatta rientrare nel gruppo delle « anomalie della scelta dell'oggetto » (*perversions d'objet*, secondo Hesnard; *déformations de l'image du partenaire*, secondo Ey) accanto al feticismo, alla pedofilia, alla zoofilia, etc.; questo gruppo viene contrapposto a quello delle « anomalie dell'atto sessuale » (*érotisations substitutives*, secondo Ey; *perversions de but*, secondo Hesnard), come il sadismo ed il masochismo. Nel singolo individuo due o più perversioni possono associarsi, sia che provengano da ambedue i gruppi (per es., omosessuale sadico), sia che appartengano a uno solo (ad es., omosessuale pedofilo).

Da rilevare che il concetto generale di « perversione » e quello più limitato di « perversione sessuale » sono stati diversamente intesi anche riguardo alla loro connotazione « morale », definita, per lo più, in relazione alle modalità dell'« atto sessuale » o all'abnorme « scelta » del sesso del partner; osservano in materia Giorda e Bazzi che la « perversione sessuale » è caratterizzata anzitutto dalle modalità del rapporto con l'Altro: anche una donna può essere « reificata », « maneggiata », utilizzata da un uomo che ha con lei un rapporto « pervertito » pur nell'ambito di un atto sessuale « normale ». Da notare che nella 2ª ed. del « Manuale diagnostico-statistico dei disturbi mentali » edito dall'American Psychiatric Association veniva usata, a proposito di questi problemi, l'espressione « deviazioni sessuali », sostituita nella 3ª ed. (1980) dal termine *parafilie*. Ancora più significativo è il fatto che nella 3ª ed. l'o. non appare come categoria diagnostica; soltanto l'o. egodistonica (v. sotto le sindromi omosessuali nevrotiche) è classificata fra i disturbi psicosessuali.

Fenomenologia speciale

In questo capitolo, che sarà necessariamente esposto solo schematicamente, è possibile distinguere: il comportamento omosessuale (in particolare per quanto riguarda le tecniche erotiche usate), da un lato, il tipo di coppia omosessuale dall'altro.

1. *Comportamento omosessuale*. – Nella recente monografia di Masters e Johnson sono descritte esaurientemente le tecniche erotiche usate dagli omosessuali maschi e femmine con paragoni statistici rispetto a quelle degli eterosessuali; nel complesso non sono state evidenziate sensibili differenze per quanto riguarda cunnilinguo, *fellatio* e masturbazione. Come già rilevato dagli AA. meno recenti, il coito anale è praticato regolarmente solo da una minoranza di omosessuali maschili. Impotenza e anorgasmia colpirebbero in uguale misura sia omosessuali che eterosessuali.

Digitized by Google

2. *Tipi di coppie omosessuali.* – La caratteristica essenziale dell'o. è in relazione alla fenomenologia subiettiva del soggetto, cioè a un « modo di sentire » particolare nell'ambito della psicosessualità. Lo studio delle « coppie omosessuali » mette in evidenza alcuni dati di fondamentale importanza e permette di fare varie distinzioni.

Un tipo di coppia può dirsi « immaginaria » se il partner esiste solo nelle fantasticherie erotiche del soggetto.

Tra le coppie « reali » è classico distinguere un elemento *attivo* (con ruolo « virile ») da uno *passivo* (con ruolo « femminile »); ma questa distinzione è superficiale e non applicabile a tutti i casi: da un lato, infatti, l'individuazione dell'elemento attivo o passivo viene fatta in base al comportamento sessuale (che come abbiamo già rilevato non è sempre un indice sicuro) e dall'altro i ruoli femminile e maschile vengono talora assunti a turno da ognuno dei membri della stessa coppia.

Giese, che ha dedicato importanti studi all'argomento, distingue tra le coppie esclusivamente omosessuali due sottovarietà in base al tipo di legame col partner.

a) Coppie senza legame affettivo in cui i partner tendono a moltiplicare gli atti omosessuali con altri soggetti per ricercare sempre « nuove » esperienze senza alcuna discriminazione (per es., feticisti del pene secondo Leonhard).

b) Coppie con legame di tipo erotico-sentimentale, che tentano di realizzare legami stabili con relativi « impegni » (coabitazione, fedeltà reciproca, etc.).

Nell'ambito di una stessa coppia si possono anche osservare comportamenti « ambivalenti » (bisessuali) con le più svariate modalità.

In singoli omosessuali si osserva anche — per un periodo più o meno lungo della loro vita — un comportamento « astinente » con una impostazione e motivazione analoga a quella di soggetti eterosessuali che fanno « voto di castità », ad es. per principi religiosi.

Distinzioni clinico-nosografiche

Gli studi più recenti hanno confermato l'opinione di Krafft-Ebing e Moll: che, cioè, non esiste « una » o. bensì « delle » o. (cfr. Kinsey; Masters e Johnson; etc.).

In altri termini, l'o., specie se interessa come « comportamento » omosessuale, è solo un « sintomo » di significato e valore del tutto differente secondo i casi. Non essendo ancora sicuramente stabilita l'etiopatogenesi del disturbo, è ovvio che le distinzioni e classificazioni siano diverse secondo i vari indirizzi psichiatrici. Una prima e grande distinzione classica (Näcke; Block; Krafft-Ebing; etc.), che viene ancora seguita rigidamente da qualche A. più recente (ad es. Gruhle, 1948), contrappone nettamente l'o. *vera* (o costituzionale) alla *pseudo*-o. (od o. acquisita). In pratica, però, distinzioni nette non sono sempre possibili: oggi si tende piuttosto a stabilire in ogni caso « quanto » vi sia di costituzionale e « quanto » di acquisito. Nell'ambito dell'o. costituzionale, Krafft-Ebing distingueva 4 gradi di gravità del disturbo, ma questa classificazione venne criticata da Moll (cfr. Krafft-Ebing e Moll, 1931), che, con la maggioranza degli attuali studiosi, preferisce delimitare raggruppamenti clinici o sindromi, pur conservando in sostanza la terminologia di Krafft-Ebing. Altri AA. hanno imperniato distinzioni cliniche su diversi criteri (tenendo presente prevalentemente o esclusivamente l'anomalia della psicosessualità o valutando contemporaneamente l'anomalia anche somatica), introducendo una terminologia non univoca.

Nell'o. *maschile* si distinguono (Krafft-Ebing e Moll) le seguenti forme principali.

1. *Ermafroditismo psicosessuale (sessualità bivalente, secondo Marañon; bisessualità, secondo Merzbach e altri; forme miste di omosessualità e di eterosessualità, secondo Ey).* – Questa forma si riferisce genericamente a uno stadio scarsamente differenziato della psicosessualità in cui vi è una attrazione verso ambedue i sessi.

Questa condizione è frequente nel maschio adolescente, se riferita al comportamento sessuale. Nell'adulto ha carattere patologico e si presenta con sfumature e combinazioni varie.

2. *Omosessualità propriamente detta.* – Questa forma è genericamente caratterizzata da un'inclinazione erotica diretta esclusivamente (o quasi) verso lo stesso sesso. Secondo le caratteristiche intrinseche della psicosessualità (v. sopra: *fenomenologia*), quelle della personalità *in toto* del soggetto, nonché la sua morfologia, si sono tentate varie distinzioni.

Krafft-Ebing e Moll distinguono « l'o. pura e semplice », in cui « l'anomalia si limita all'istinto sessuale senza esercitare azione più profonda sul carattere e l'insieme della personalità psichica », dall'« effeminatezza », in cui « individui di conformazione maschile si sentono donne rispetto all'uomo ». Sorgono però varie difficoltà per stabilire questa distinzione per l'esistenza di forme di passaggio e perché il termine *effeminatezza* si presta a equivoci, come rilevano lo stesso Moll e K. Schneider.

3. *Androginia (pseudoermafroditismo maschile od androginismo, secondo Marañon).* – Questa forma comprende uomini omosessuali « i quali hanno non solo il carattere e tutte le sensibilità corrispondenti all'istinto sessuale anomalo, ma anche conformazione scheletrica, tipo della voce, del volto, etc., simili alle rispettive caratteristiche dell'altro sesso » (Krafft-Ebing e Moll). Questa forma è sicuramente assai rara, in quanto gli androgini hanno per lo più una psicosessualità poco differenziata e un istinto genericamente debole (cfr. Ey).

L'importanza che viene data alle caratteristiche somatiche per individuare questo gruppo solleva l'argomento dell'ermafroditismo *vero* e *falso* (v. ERMAFRODITISMO E PSEUDOERMAFRODITISMO).

Nell'o. *femminile* le forme cliniche sono analoghe a quelle che si osservano nell'uomo. L'o. nella donna è stata però meno studiata scientificamente e le sue manifestazioni sono meno appariscenti (l'atto sessuale ha genericamente meno importanza per la donna, le transizioni tra manifestazioni di affetto normale e inclinazioni sessuali sono più sfumate, etc.). Oltre all'ermafroditismo psicosessuale si distingue la « viraginità » (che corrisponde all'*effeminatezza* dell'uomo) e la « ginandria » (quale corrispondente dell'*androginia*).

Da un punto di vista generale, la frequenza di affezioni mentali o anomalie della personalità in soggetti con comportamento omosessuale è tuttora controversa: Bieber, in uno studio su 100 omosessuali, riscontra 1/3 ca. di schizofrenici, 1/3 di nevrotici e il rimanente con disturbi del carattere, mentre Zwang non riscontra questo tipo di correlazione.

Una classificazione utile dal punto di vista clinico, in quanto permette di trarre orientamenti prognostici e terapeutici, è imperniata su tre tipi di sindromi omosessuali secondo la distinzione di Bini e Bazzi.

1) *Sindromi omosessuali occasionali.* – Nella cosiddetta « o. di situazione » il comportamento è condizionato da fattori ambientali predisponenti (collegio, prigionia) che influiscono in particolare sui giovani maschi che si trovano nell'impossibilità di poter attuare rapporti eterosessuali. Il carattere « occasionale » della sindrome non si desume soltanto dalla presenza dei suddetti fattori am-

Digitized by Google

bientali, ma anche dal fatto che il comportamento omosessuale scompare appena il soggetto ha la possibilità di incontri eterosessuali.

2) *Sindromi omosessuali nevrotiche.* – Nella forma più caratteristica, l'o. è soltanto « temuta » e si osserva in soggetti timidi, insicuri, che interpretano un « insuccesso » di un rapporto eterosessuale, oppure un sogno a contenuto omosessuale, come « pericolo » o « segno » di una tendenza omosessuale; anche nel corso della nevrosi ossessiva rappresentazioni a tipo di « fantasie » omosessuali possono acquistare le caratteristiche di uno psichismo coatto provocando reazioni ansiose e timori di o.

In un gruppo di soggetti con personalità di tipo insicuro-sensitivo si osserva una aggressività di tipo nevrotico in seguito a insuccessi erotico-sentimentali di conquista femminile che provocano intensa tensione intrapsichica: questa può « scaricarsi » in comportamenti omosessuali seguiti da senso di colpa e vergogna.

3) *Sindromi omosessuali genuine.* – Le direttive della psicosessualità si evidenziano, talora, sin dalla fanciullezza, specie nel maschio (giochi con le bambole, interesse per vestiti e acconciature femminili, etc.). Nella forma più caratteristica, la psicosessualità è completamente invertita, in contrasto evidente col sesso morfologico e pertanto corrisponde, nel maschio, all'antica definizione di *anima muliebris in corpore virile inclusa.* In questi casi che rappresentano — secondo la dizione moderna — il tipo dell'omosessuale effeminato obbligato, si realizza, fra i maschi, una coppia del tipo descritto da Schneider come « uomo con direttive psicosessuali femminili che è attratto da un altro uomo con direttive e corpo virili ».

Si osservano nello stesso gruppo altre varianti.

4) *Sindromi omosessuali psicotiche.* – In questi casi il comportamento omosessuale rappresenta più che altro un « sintomo » accessorio nell'ambito di una psicosi endogena (di regola schizofrenica), oppure organica (comportamento omosessuale in debole mentale oppure in soggetto con sindrome demenziale).

In relazione all'eterogeneità delle sindromi in cui si osservano comportamenti omosessuali, sono state proposte classificazioni più elaborate (Glover, 1955; Wolfenden, 1957) imperniate sui più svariati criteri (età, tratti di personalità, tipo di comportamento sociale, etc.). Callieri e Frighi distinguono, in proposito, ben otto tipi: o. in personalità bene integrate; in personalità immature; in individui con tratti nevrotici; in personalità psicopatiche asociali; in psicotici; in deboli di mente; in affetti da malattie cerebrali organiche; o. da situazione.

Cenni di terapia

Quando il comportamento omosessuale assume il chiaro significato di « sintomo » la terapia è quella dell'affezione fondamentale.

Nell'o. genuina i soggetti stessi di rado chiedono un cambiamento della loro condizione e — come afferma Abraham — « non sempre la perversione dovrà essere oggetto di un processo terapeutico tendente a eliminarla » e si dovrà tentare di « dare la precedenza assoluta alla comprensione piuttosto che al cambiamento a ogni costo »; in questi casi, cioè, il problema è piuttosto eticosociale che non terapeutico in senso stretto.

Nell'o. nevrotica è indicata genericamente la psicoterapia: la scelta del metodo dovrà tenere conto anche delle caratteristiche della personalità *in toto.* Da tenere sempre presente che la realizzazione di un rapporto eterosessuale non significa, di per sé, la « guarigione » della tendenza omosessuale.

Bibliografia

Alexander F., *Medicina psicosomatica,* 1950, Ed. Universitarie, Firenze.
Bini L., Bazzi T., *Trattato di psichiatria,* II/2, 1972, 2 ed., Vallardi, Milano.
Callieri B., Frighi L., *Sessuologia,* 1963, **4**, 196.
Ey H., *Etudes psychiatriques. Aspects séméiologiques,* 1950, De Brouwer, Paris.
Flaut G., *Sexualpathologie,* in *Lewandowsky's Handbuch der Neurologie,* V, 1914, Springer, Berlin.
Giese H., *Psychopathologie der Sexualität,* 1962, Enke, Stuttgart.
Giorda R., Bazzi T., *Sessualità e progetto del mondo,* 1974, Bulzoni, Roma.
Krafft-Ebing R., *Psychopathia sexualis,* 1931, Schoz, Milano.
Marañon G., *L'évolution de la sexualité et les états intersexuels,* 1931, Gallimard, Paris.
Masters W. H., Johnson V. E., *Omosessualità,* 1980, Feltrinelli, Milano, *bibl.*
Merzbach G., *Die Krankhaften Erscheinungen des Geschlechtsinnes,* 1909, Hölder, Wien.
Nacht S., *C. R. Congr. Int. Psychiatrie,* V, 1950, Hermann, Paris.
Schneider K., *Z. Neurol.,* 1921, **71**, 346.
Spitzer R. L., Williams J. B., Skodal A. E., *Am. J. Psychiatry,* 1980, **137**, 2.
Zwang G., *La funzione erotica,* 1974, Astrolabio, Roma.

TULLIO BAZZI

Il problema dei fattori genetici nell'omosessualità

Lo studio genetico dell'o. è reso difficile dal suo essere pluridetermininata (da fattori biologici, psicologici, familiari, sociali), nonché dalla difficoltà di enucleare in essa tratti fenotipici univocamente definiti.

Può essere utile a questo scopo la classificazione di Kinsey (1955), che, nell'ambito della sua inchiesta sul comportamento sessuale di un campione di cittadini statunitensi, divise gli individui interrogati (5300 maschi e 5950 femmine) nei sette gruppi seguenti.

1) Categoria 0: interamente eterosessuali. In questo gruppo cade oltre il 90% degli sposati. Tra gli individui non sposati dai 20 ai 35 anni appartengono a questa categoria il 50% degli uomini e il 75% delle donne.

Il rimanente del campione studiato si può suddividere come segue.

2) Categoria 1: normalmente eterosessuale ma con storia di occasionale o. (maschi 16,2%, femmine 14,3%).

3) Categoria 2: largamente eterosessuale, ma con frequente o. (maschi 14,1%, femmine 9%).

4) Categoria 3: egualmente omosessuale ed eterosessuale (maschi 11,3%, femmine 6,7%).

5) Categoria 4: largamente omosessuale con frequente eterosessualità (maschi 9,1%, femmine 4,9%).

6) Categoria 5: largamente omosessuale con occasionale eterosessualità (maschi 7,4%, femmine 3,6%).

7) Categoria 6: interamente omosessuali (maschi 6,2%, femmine 1,8%).

I metodi di indagine principali sono costituiti dallo studio di famiglie di omosessuali e di coppie di gemelli nelle quali uno dei due sia omosessuale.

Gli studi eseguiti da Lang e successivamente da Jensch in famiglie di omosessuali hanno rilevato che il rapporto tra maschi e femmine, che nella popolazione generale è di 106 maschi su 100 femmine, è spostato, rispettivamente, a 125 maschi su 100 femmine e a 114 maschi su 100 femmine. Da questa differenza i due AA. deducono che una parte dei maschi eccedenti il rapporto normale siano, in realtà, delle femmine potenziali con possibilità verso l'o.

Hirschorn, citato da Rainer, ha trovato un'incidenza fraterna del tratto omosessuale nel 35% di un gruppo di omosessuali.

Una diminuita potenzialità informativa genica nei genitori di età avanzata può giustificare il fatto, rilevato da

Digitized by Google

Slater, che tendono all'o. i figli ultimi di madre anziana e quello, rilevato da Abe e Moran, per i figli di padri anziani.

Per quanto riguarda gli studi sui gemelli, la statistica più ampia è quella di Kallmann, con 85 coppie gemellari omosessuali, di cui 40 monozigotiche. Benché, secondo questo A., la maggioranza di queste ultime fosse stata separata in tenera età, in tutte le coppie vi era una concordanza nel comportamento sessuale. Una parte di esse cadeva nei gruppi 3 e 4 di Kinsey. Nei gemelli dizigotici la concordanza rispetto al tratto omosessuale era minore del 50%.

Oltre che per tutti i problemi relativi agli studi sui gemelli (v. GEMELLI), i risultati di Kallmann appaiono criticabili alla luce delle seguenti considerazioni (Gadpaille, 1980).

1) Uno solo dei 40 padri di gemelli monozigoti era omosessuale, fatto che sembrerebbe in contraddizione con un fattore genetico così potente.

2) Non è riportata una storia familiare più ampia rispetto all'o. maschile e femminile.

3) Nella popolazione di gemelli studiata è presente un numero estremamente elevato di soggetti affetti da schizofrenia o da altri disturbi psichici gravi.

È da notare, peraltro, che dopo lo studio di Kallmann del 1952 non sono state effettuate ricerche più coerenti e sofisticate dal punto di vista metodologico per verificare la validità dell'indice di concordanza del 100% rilevato dall'A. nelle coppie gemellari da lui studiate.

Più recentemente, Loraine e coll. (1971) hanno constatato in soggetti omosessuali una riduzione dei livelli di testosterone nei maschi, mentre le femmine eliminano alti livelli di testosterone e di ormone luteinizzante e bassi livelli di estrone. Il rapporto tra androsterone (A) ed etiocolanolone (E) può essere invertito negli omosessuali maschi con E maggiore di A (Margolese). Anche i livelli plasmatici di testosterone e il numero degli spermatozoi sono stati trovati ridotti da Kolodny nelle categorie 5 e 6 di Kinsey. Alle stesse conclusioni di deficit ormonali sono giunti Starkà, Rohde, Friedman e altri.

Per quanto riguarda i problemi dell'orientamento sessuale in soggetti portatori di anomalie cromosomiche e di disordini ormonosessuali precoci v. ERMAFRODITISMO E PSEUDOERMAFRODITISMO; SESSO E SESSUALITÀ.

Bibliografia

Abe K., Moran P. A. P., *Br. J. Psychiatry*, 1969, **115**, 313.
Friedman R. C. *et al.*, *Am. J. Psychiatry*, 1977, **134**, 571.
Gadpaille W. J., *Psychiatr. Clin. North Am.*, 1980, **3**, 2.
Hirschorn *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1960, **263**, 1044.
Jensch F., *Arch. Psychiatr.*, 1941, **52**, 527.
Kallmann F. J., *Am. J. Hum. Genet.*, 1952, **4**, 136.
Kinsey A. C., *Sexual Behavior in the Human Male and Female*, 1950; 1955, Bompiani, Milano.
Kolodny R. C. *et al.*, *Lancet*, 1972, **2**, 18.
Lang T., *Acta Genet. Med. Gemellol. (Roma)*, 1960, **9**, 370.
Loraine J. A. *et al.*, *Nature*, 1971, **2341**, 552.
Margolese M. S., *Horm. Behav.*, 1970, **1**, 151.
Rainer J. D., *Human Behavior Genetics*, 1976, Thomas, Springfield, p. 301.
Rohde W., *Endokrinologie*, 1977, **70**, 241.
Slater E., *Lancet*, 1962, **1**, 69.
Starkà L. *et al.*, *J. Sex. Res.*, 1975, **11**, 134.

LUCIO BRACONI

Patologia infettiva nell'omosessuale

La condizione di o. predispone il maschio a contrarre con alta frequenza malattie infettive a trasmissione venerea e determina in taluni casi l'insorgenza di infezioni da germi cosiddetti opportunistici in relazione a condizioni di difetto immunologico acquisito, frequentemente riscontrabile in questi soggetti. La condizione di o. femminile si differenzia nettamente, sotto questo profilo, da quella maschile, verosimilmente, ma non di necessità, in relazione al minor grado di promiscuità sessuale della donna omosessuale. In effetti l'incidenza di infezioni veneree tra le donne omosessuali non si differenzia da quella delle eterosessuali, mentre è documentato il rapporto diretto esistente tra il grado di promiscuità (numero di partner sessuali) e la frequenza di infezioni veneree nell'uomo omosessuale. Nella tab. I è elencata una serie di condizioni infettive che includono, in primo piano, le malattie definite a pieno titolo « veneree » insieme ad altre infezioni clinicamente rilevanti, trasmesse anch'esse, nell'omosessuale, per via venerea.

Uno studio sulla morbosità della sifilide negli U.S.A. nel 1977-78 metteva in evidenza che ca. metà dei casi maschili venivano registrati in omosessuali o bisessuali. Il dato appare tanto più saliente in relazione al fatto che la sifilide viene assai più raramente diagnosticata per l'omosessuale maschio di quanto non avvenga per l'eterosessuale: infatti l'ulcera anorettale — e la relativa linfadenopatia satellite (iliaca) — sfugge più facilmente all'osservazione medica pur costituendo la lesione primaria più frequente nell'omosessuale maschio. Ciò rende più difficile l'individuazione dei raggruppamenti di casi, tanto più importanti sotto il profilo numerico, oltre che epidemiologico, quanto maggiore è il grado di promiscuità sessuale dell'individuo infetto.

L'infezione gonococcica ai livelli anorettale e faringeo è particolarmente frequente nell'omosessuale. L'infezione anorettale è sintomatica solo nel 10% ca. dei pazienti che siano risultati positivi all'esame batteriologico colturale: in questi casi la proctite si manifesta con tenesmo, essudazione purulenta e sanguinamento rettale. L'esame proctoscopico assume allora particolare valore al fine di escludere l'esistenza o la coesistenza di lue, linfogranuloma venereo, ulcera molle, infezione erpetica e altre condizioni che possono causare sintomatologia analoga a quella della gonorrea anorettale.

Sotto il profilo epidemiologico è importante ricordare che nei casi sintomatici le manifestazioni cliniche possono regredire spontaneamente: in tal caso l'infezione può evolvere verso uno stadio di portatore cronico asintomatico analogamente a quanto accade per i casi silenti *ab initio*, con implicazioni epidemiologiche particolarmente importanti. La localizzazione faringea dell'infezione gonococcica, anch'essa assai spesso asintomatica ma talora evidente in forma di faringite o faringotonsillite con linfadenopatia cervicale satellite, può essere documentata nel 20% ca. degli omosessuali maschi che hanno rapporti

TAB. I. PATOLOGIA INFETTIVA A TRASMISSIONE VENEREA NELL'OMOSESSUALE DI SESSO MASCHILE

Sifilide
Gonorrea (rettale, genitale, orofaringea)
Infezioni da *Chlamydiae* (uretriti)
Linfogranuloma venereo
Condilomi acuminati
Herpes simplex (rettale, genitale, orofaringeo)
Scabbia
Pediculosi
Epatite A
Epatite B
Salmonellosi (compresa la febbre tifoide)
Shigellosi
Campylobacteriosi
Giardiasi
Amebiasi

Digitized by Google

orogenitali. È importante ricordare che la diagnosi di infezione gonococcica deve essere documentata in base alle risultanze degli esami batteriologici, visto che la faringite da gonococco risponde con maggiore difficoltà al trattamento antibiotico di quanto non accada per le localizzazioni genitali, con le ovvie implicazioni epidemiologiche.

L'*herpes genitalis*, infezione di solito dovuta a *Herpesvirus hominis* tipo 2, che decorre abitualmente in forma più grave nella donna che nell'uomo, si manifesta con una proctite di particolare gravità nel maschio omosessuale. In tale evenienza, oltre il 90% dei casi di infezione primaria lamenta intenso dolore anorettale, con tenesmo ed emissione di essudato mucopurulento; il 60% ca. emette feci macchiate di sangue; il 40% ca. ha febbre, e oltre la metà dei casi presenta disturbi neurologici (Quinn). Questi ultimi consistono in parestesie delle regioni glutee e delle cosce, ritenzione urinaria e/o difficoltà a evacuare ed impotenza. Molti, ma non tutti i pazienti, presentano vescicole o ulcere perianali. La proctite ha carattere vescicolo-ulcerativo, con mucosa diffusamente friabile. Il reperto istologico della biopsia rettale evidenzia flogosi perivascolare, raccolte ascessuali delle cripte, inclusioni intranucleari nelle cellule epiteliali della mucosa e cellule giganti multinucleate. Il decorso dell'infezione primaria evolve nel corso di 2 settimane e l'infezione tende a ricorrere con frequenza media annuale, stimabile nell'ordine di 2-3 episodi, e con sintomatologia per solito assai meno rilevante rispetto all'infezione primaria.

Del tutto recentemente, negli U.S.A. e in alcuni paesi europei, sono stati individuati numerosi casi di sarcoma di Kaposi tra omosessuali maschi in età relativamente giovanile (media 35 anni) con una frequenza 100 volte superiore rispetto alla corrispondente popolazione eterosessuale. Questa osservazione è stata collegata con la condizione di deficit immunologico acquisito che si riscontra negli omosessuali maschi con una frequenza superiore di 10 o più volte rispetto alla restante popolazione eterosessuale e a quella omosessuale di sesso femminile. Di fatto non è ancora stabilito se siano fattori infettivi, quale l'infezione da citomegalovirus, o fattori tossici, rappresentati da droghe « ricreative » (ad es., nitrito d'amile), delle quali è largamente invalso l'uso tra gli omosessuali studiati negli U.S.A., a causare la condizione di deficit immunitario. Certo è che una serie di infezioni opportunistiche sono state descritte come complicanti il sarcoma di Kaposi o semplicemente come evenienze capaci di causare grave stato di malattia o morte in omosessuali con condizioni di deficit immunitario acquisito. Con varia frequenza le infezioni opportunistiche descritte nell'omosessuale sono rappresentate da pneumopatie da *Pneumocystis carinii*, linfadenopatie e infezioni poliorganiche da citomegalovirus, infezioni sistemiche da virus *Herpes simplex*, candidiasi mucosoviscerali, infezioni da micobatteri atipici e da *Mycobacterium tuberculosis*, manifestazioni ascessuali da *Cryptococcus neoformans* e da *Cryptosporidia* e manifestazioni neurologiche dovute a infezioni da virus lenti, quali la leucoencefalopatia multifocale progressiva.

Recentemente è stata inoltre riportata negli U.S.A., tra i maschi omosessuali, l'occorrenza di linfadenopatie generalizzate e persistenti a genesi inesplicata. Non è ancora chiaro se questa condizione debba essere messa in relazione con le infezioni opportunistiche da cui più frequentemente la popolazione in questione è affetta, o se in qualche modo essa dipenda dall'impegno del sistema immunitario in pazienti con vario grado di anergia o depressione del sistema dell'immunità cellulomediata: soltanto studi prospettivi potranno fornire elementi di valutazione sui meccanismi patogenetici e sul significato clinico ed epidemiologico di questa patologia linfatica e delle sue eventuali relazioni con la linfadenopatia angioimmunoblastica e con il linfoma non-Hodgkin di tipo diffuso indifferenziato, entrambe patologie di tipo linfoproliferativo rilevate, così come il sarcoma di Kaposi, con frequenza significativamente superiore in questo gruppo di soggetti rispetto alla popolazione generale o al corrispondente gruppo d'età di maschi eterosessuali.

Bibliografia

Centers for Disease Control, *N. Engl. J. Med.*, 1982, **306**, 248.
Centers for Disease Control, *Morb. Mort. Weekly Rep.*, 1982, **31**, 249.
Darrow W. W., Barrett D. *et al.*, *Am. J. Public Health*, 1981, **71**, 1004.
Durack D. T., *N. Engl. J. Med.*, 1981, **305**, 1465.
Marmor M., Laubenstein L. *et al.*, *Lancet*, 1982, **8281**, 1083.

GIOVANNI ROCCHI E SILVIA BESTA

ONANISMO: v. MASTURBAZIONE E ONANISMO (IX, 473).

ONCHOCERCA GENERE

È un genere del *phylum* dei Nematodi, che comprende la specie *Onchocerca volvulus*, parassita obbligato dell'uomo, agente etiologico dell'oncocercosi (v.); fa parte della superfamiglia *Onchocercoidea* (*Filariina*, *Spirurida*, *Secernentea*).

Le oncocerche sono lunghi vermi filiformi (filarie di ca. 70-150 cm × 0,4-0,5 cm) che vivono nel tessuto connettivo sottocutaneo di diversi mammiferi, soprattutto bovini ed equini, circondate da capsule fibrose. Diverse specie di culicoidi fungono da ospiti intermedi. *O. gutturosa*, *O. gibsoni*, *O. armillata* nei bovini, *O. cervicalis*, *O. reticulata* nei cavalli e *O. flexuosa* nei cervi sono le specie più frequentemente repertate.

GIANFRANCO BORTOLETTI

ONCOCERCOSI

F. *onchocercose*. - I. *onchocerciasis*. - T. *Onchocercosis*. - S. *oncocerciasis; oncocercosis*.

SOMMARIO

Definizione

L'oncocercosi è una malattia parassitaria del gruppo delle filariasi (v.), provocata nell'uomo dal nematode *Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893; Raillet e Henry, 1910), trasmessa da piccoli ditteri nematoceri ematofagi del genere *Simulium* e caratterizzata da noduli sottocutanei e manifestazioni dermiche e oculari (fig. 1).

Distribuzione geografica

Questa parassitosi è diffusa nelle regioni dell'Africa tropicale ed equatoriale, per lo più nelle zone ricche di corsi d'acqua e di vegetazione, che favoriscono lo sviluppo degli insetti; è diffusa, inoltre, nelle regioni dell'America centromeridionale, in Messico, Guatemala, Venezuela, Brasile e Colombia, ove, globalmente, i soggetti affetti sono ca. 1 milione, per lo più abitanti in zone comprese tra i 500 e 1200 m di altitudine, ricche di estese piantagioni di tabacco e di caffè. Focolai di una certa entità sono stati scoperti anche nello Yemen, in Arabia Saudita e in Crimea.

Digitized by Google

Fig. 1. Nodulo sottocutaneo da *O. volvulus*; per la sua posizione potrebbe essere causa di lesioni oculari e persino di cecità. La nodulectomia riduce drasticamente questo rischio. (*Da Gibson et al., per gentile concessione dell'A.F.I.P.*).

Il Comitato di esperti di o. dell'OMS ha valutato a ca. 20 milioni il totale mondiale di persone infestate da *O. volvulus*. Tuttavia, è ragionevole supporre che tale numero sia molto inferiore alla realtà.

L'incidenza nelle diverse zone endemiche varia tra il 30% ed il 70%, ma in molte località, soprattutto vicino ai torrenti, anche l'80% ed il 100% della popolazione può essere parassitato, manifestando lesioni oculari in più del 20% dei casi (Gibson *et al.*, 1980). In Africa la malattia è infrequente al di sotto dei 10 anni, mentre in America ca. 1/6 dei casi si registrano nei bambini. Gli uomini in genere sono i più colpiti, in quanto per motivi di lavoro sono più esposti all'infezione.

Etiologia

Onchocerca volvulus, agente etiologico dell'o. è un parassita obbligato dell'uomo, unico ospite definitivo, e compie il suo ciclo larvale in mosche del genere *Simulium*, trasmettitrici della malattia (*S. damnosum, S. sirbanum, S. soubrense, S. squamosum* in Africa; *S. ochraceum, S. metallicum, S. callidum* in Guatemala e in Messico; *S. metallicum* in Venezuela).

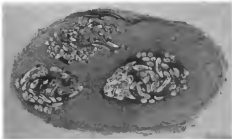



Fig. 2. Adulti di *O. volvulus* aggrovigliati all'interno di un nodulo. (*Da Gibson et al., per gentile concessione dell'A.F.I.P.*).

Morfologia e biologia di Onchocerca volvulus

I vermi adulti sono filiformi, di colore bianco-opalescente, con la cuticola striata trasversalmente da regolari ispessimenti anulari, più marcati nelle femmine; le estremità si assottigliano e terminano arrotondate; anteriormente sono presenti 8 papille sessili submediane disposte (4 + 4) in due anelli concentrici, e due ovali, più grandi, in posizione laterale. L'apparato digerente è sostanzialmente rettilineo, la bocca è inerme e l'apertura anale subterminale. Notevole il dimorfismo sessuale: il maschio (20-40 mm × 0,12-0,20 mm) è assai più piccolo della femmina (500-700 mm × 0,25-0,45 mm); nell'estremità distale, notevolmente ricurva ventralmente, presenta due spicole ricurve ineguali di ca. 80 e 180 μm, e un numero variabile (in genere 3 + 3 paia) di papille caudali e anali; queste ultime, peduncolate, sono disposte intorno all'orifizio cloacale a ca. 40 μm dall'estremità del verme.

Nella femmina il sistema riproduttore è doppio: gli ovai e gli ovidutti, situati nella metà inferiore del corpo, si continuano negli uteri che confluiscono nella vulva; questa si apre all'esterno in un piano appena posteriore all'esofago. Nell'utero le uova fecondate si segmentano dando origine a embrioni, o microfilarie, avvolte in una peculiare guaina embrionale, da cui sgusciano e si liberano subito dopo il parto. Sono larve molto mobili, di dimensioni diverse, piccole (ca. 150-280 μm × 5-7 μm) e grandi (ca. 280-350 μm × 6-9 μm), forse in rapporto al sesso. Il loro corpo, anteriormente è allargato ed arrotondato, posteriormente si assottiglia terminando a punta; in queste estremità è privo dei nuclei somatici presenti nelle microfilarie di altre specie.

I vermi adulti vivono strettamente aggrovigliati, prigionieri all'interno di noduli di dimensioni variabili tra 0,5 e 5 cm (fig. 2). Dopo l'accoppiamento inizia la produzione delle microfilarie che, per lo più, sono in grado di abbandonare il nodulo e di disseminarsi a centinaia nei vasi linfatici del tessuto connettivo sottocutaneo e nel derma, raggiungendo il torrente circolatorio solo in casi eccezionali.

Le microfilarie (L_1), forse attratte per chemiotassi dalla secrezione salivare dell'ospite intermedio al momento della puntura, si concentrano nella zona e vengono così ingerite, talora anche a gruppi di 100-200 esemplari; nell'insetto raggiungono i muscoli toracici e talora i tubuli malpighiani, ove, in genere in 6-8 giorni, mutano due volte diventando larve filiformi (L_3), infestanti per l'uomo. Queste, molto mobili, pervengono nell'emocele, e da qui nella proboscide, ammassandosi, ripiegate, alla base del *labium*, da cui emergono per penetrare attivamente nella cute attraverso la soluzione di continuo prodotta dalla puntura dell'insetto.

Le larve penetrate nella cute raggiungono il connettivo sottocutaneo, subiscono altre due mute e diventano vermi adulti, ben presto circondati da cellule di reazione dell'ospite, tra cui si riconoscono linfociti, plasmacellule e polimorfonucleati; perifericamente a questi si ammassano numerose cellule fibroblastiche formando lentamente la parete del nodulo; tali noduli fibrosi, osservati eccezionalmente anche in bimbi di 2-3 mesi, in un anno raggiungono ca. 1 cm di diametro.

In ogni nodulo sono presenti, in genere, 3-4 adulti, ma, soprattutto in Africa, se ne possono trovare diversi con più di 100 esemplari. Sono parassiti molto longevi, potendo vivere per più di 11 anni (mediamente 7-8) durante i quali generano milioni di microfilarie (Roberts *et al.*, 1967).

Patogenesi e sintomatologia

L'o. è tanto più grave quanto più elevato è il numero di parassiti adulti presenti nell'organismo, soprattutto in relazione al numero delle microfilarie che questi riescono a generare; i danni più gravi, infatti, non derivano tanto dalla formazione dei noduli fibrosi, quanto dalla migrazione e dall'accumulo sottocute delle microfilarie. I noduli fibrosi sottocutanei provocati dai parassiti adulti raggiungono a pieno sviluppo le dimensioni medie di 2-3 cm di diametro; in genere non sono dolorosi, e quasi mai

Digitized by Google

vanno incontro a suppurazione. Nelle popolazioni africane si sviluppano soprattutto a livello del tronco e degli arti, in prevalenza sulle ginocchia, gomiti, costole e regione pelvica, mentre in quelle dell'America centrale essenzialmente sulla testa e talora sulle spalle. Questa diversa localizzazione viene spiegata da alcuni considerando che i pazienti africani vivono essenzialmente a corpo nudo, mentre gli altri sono in genere protetti da vesti. In genere il numero dei noduli è modesto (1-6); tuttavia, talora, nelle zone iperendemiche dell'Africa, in alcuni soggetti se ne possono contare a decine, quasi sempre di piccole dimensioni. Quando il parassita muore, i noduli vanno gradualmente incontro a processi di degenerazione caseosa, fibrosi e calcificazione, permanendo così nel soggetto per tutta la vita.

La migrazione sottocute delle microfilarie, i loro prodotti di secrezione e soprattutto quelli del loro disfacimento dopo la morte, nonché la relativa risposta immunitaria di ipersensibilità dell'ospite, sono le cause principali delle lesioni, talvolta gravi, che si determinano a carico della cute.

La dermatite pruriginosa con eventuale depigmentazione della pelle è la prima manifestazione; successivamente il quadro evolve per il formarsi di edemi sottocutanei e di linfadeniti anche estese, in concomitanza con l'ispessimento della cute, che può presentare eruzioni purpuree simili a rami di licheni (lichenificazione), tipici nell'*Erisipela de la Costa* e nel *Mal morado* in America centrale. Nella fase cronica della malattia, dopo anni dall'infestazione, molto frequente è il manifestarsi di papule vescicolose, di papillomi verrucosi e di ipercheratosi, per cui la pelle assume un aspetto a squame (pachidermia); in questa fase, per la distruzione delle miofibrille si manifesta atrofia e perdita di elasticità della pelle con il manifestarsi frequente di inguini penduli e di casi di ernia.

In molte aree dell'Africa, viceversa, gravi ispessimenti e indurimenti della pelle interessano anche lo scroto provocando linfedema con interessamento dei linfatici cui consegue elefantiasi di vario grado.

Le lesioni oculari sono tuttavia le complicazioni più serie della malattia e si manifestano in genere nei malati cronici, in cui più alta è la densità di microfilarie: queste si possono trovare in ogni parte dell'occhio, ma in prevalenza prediligono la parte anteriore: normalmente, infatti, dalla cute attraversano la congiuntiva e raggiungono la cornea; si ha allora fotofobia e intensa lacrimazione, che si associa a processi infiammatori locali tendenti a cronicizzare. In una fase successiva, dopo la morte delle microfilarie, intorno a ognuna di queste, si hanno, nella cornea, piccole reazioni infiammatorie che provocano cheratite puntiforme; questa può scomparire in poche settimane, ma nelle infestazioni massive evolve verso una cheratite sclerosante con opacizzazione corneale e perdita della vista. Se le microfilarie raggiungono la camera anteriore, possono invadere l'iride e il corpo ciliare, causando, dopo la loro morte, un'iridociclite talvolta purulenta tendente alla sclerosi; l'iride si ispessisce per il formarsi di sinechie, si depigmenta e assume un aspetto di «pietra pomice», compromettendo la vista. La cecità sopravviene più rapidamente quando le larve invadono il segmento posteriore causando corioretinite e una neurite che può culminare nell'atrofia del nervo ottico.

Diagnosi

La diagnosi di certezza è basata sul reperto delle microfilarie nella pelle, per mezzo di prelievo di frammenti di epidermide; è spesso sufficiente prelevare un frammento di qualche millimetro (dalle spalle in America e dal cinto pelvico in Africa) senza raggiungere con il taglio i vasi superficiali, lasciarlo per ca. 1 h in qualche millilitro di soluzione fisiologica con collagenasi e cercare al microscopio le larve nel sedimento. È invece sconsigliabile pungere il nodulo in quanto potrebbero essere uccisi i vermi adulti con conseguenti manifestazioni allergiche anche violente; questo fenomeno viene sfruttato nella *reazione di Mazzotti* dopo somministrazione al paziente di un'unica dose di dietilcarbamazina, causa dell'immediata morte delle microfilarie, con conseguente reazione cutanea che si manifesta in corrispondenza delle localizzazioni delle microfilarie da 15 min a 24 h dopo l'ingestione della dietilcarbamazina.

L'esame istologico del nodulo, asportato in anestesia locale, consente di distinguerlo facilmente da lipomi, cisti dermoidi, fibromi e noduli iuxtarticolari. Buoni risultati danno anche le scarificazioni cutanee. In pazienti con lesioni oculari, l'esame diretto con oftalmoscopio della camera anteriore, permette di evidenziare le microfilarie eventualmente presenti.

I risultati dei diversi test sierologici non sempre sono attendibili, sia perché possono esserci reazioni crociate, sia perché non sono disponibili buoni antigeni specifici; l'intradermoreazione, la deviazione del complemento, l'immunodiffusione, l'emoagglutinazione passiva, l'immunofluorescenza, l'ELISA, effettuate utilizzando come antigene estratti di *O. volvulus*, danno i risultati più soddisfacenti, ma sono comunque da considerare come metodi complementari alla tecnica parassitologica classica (biopsia cutanea) di cui sopra.

Terapia e profilassi

I vermi adulti possono venire eliminati mediante l'asportazione chirurgica dei noduli, non appena questi compaiono sulla cute. I farmaci prevalentemente usati sono la dietilcarbamazina (Hetrazan®, Banocide®, Notezine®) e la suramina (Moranyl®, Bayer 205®, Naganol®), molto impopolari nelle zone endemiche per i gravi effetti collaterali che si manifestano dopo la somministrazione. Il primo, somministrato nella dose di 0,1-0,2 mg/kg/*die* per 2-3 settimane, è attivo solo sulle microfilarie, i cui prodotti di disfacimento provocano una violenta reazione allergica, con febbre, intensi dolori, orticaria, disturbi oculari. Il secondo (1 g/settimana in vena per 5 settimane) è attivo anche sugli adulti, ma la sua tossicità è ancora più elevata, con casi di complicazione renale e di dermatiti esfoliative talora letali. Quando il trattamento con questi farmaci si ritiene indispensabile, come in alcuni soggetti iperparassitati, soprattutto per prevenire la cecità, viene consigliata la somministrazione a piccole dosi, prima di dietilcarbamazina per uccidere le larve e poi di suramina per gli adulti, associando antistaminici e corticosteroidi che attenuano i gravi sintomi allergici.

Diversi altri farmaci sono stati sperimentati, tra cui il niridazolo, il tiabendazolo e composti antimoniali, ma si sono dimostrati inefficaci o troppo tossici.

La profilassi si basa, essenzialmente, sulla distruzione dell'ospite intermedio, trattando con insetticidi le zone in cui questo si sviluppa, e sull'asportazione chirurgica dei noduli non appena si manifestano. La protezione dalla puntura dell'insetto con l'uso di sostanze repellenti non sempre è efficace.

Bibliografia

Belding D. L., *Textbook of Parasitology*, 1976, 3 ed., Appleton Century Crafts, New York.

Buck A. A. ed., *Onchocerciasis. Symptomatology, Pathology, Diagnosis*, 1974, WHO, Geneva.

Digitized by Google

Chandler A. C., Read C. P., *Introduction to Parasitology*, 1967, 10 ed., Wiley, New York.
Faust E. C., Russell P. F., Jung R. C., *Craig and Faust's Clinical Parasitology*, 1970, 8 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Gibson D. W., Heggie C., Connor D. H., *Pathol Annu.*, 1980, **15** (2), 195.
Nelson G. S., *Adv. Parasitol.*,1970, **8**, 173.
Roberts J. M. D., Neumann E. *et al.*, *Bull. WHO*, 1967, **37**, 195.
WHO Expert Committee, *Epidemiology of Onchocerciasis*, 1976, WHO, Geneva.

GIANFRANCO BORTOLETTI

ONCOFETALI ANTIGENI

F. *antigènes oncofœtales.* - I. *oncofetal antigens.* - T. *onkofetale Antigene.* - S. *antígenos oncofetales.*

Definizione e classificazione

Gli antigeni oncofetali si possono definire come quelle sostanze che, contenute nei tessuti embrionali e/o fetali, ma assenti, o presenti in quantità trascurabile, nei tessuti dell'adulto, vengono ritrovate nei tessuti neoplastici con l'uso di tecniche immunologiche. È opportuno distinguere due grandi categorie di a. o. (Alexander, 1972). Nella prima categoria l'antigene, sia esso tessuto embrionale o neoplastico, in forma cellulare o subcellulare, induce una risposta immunitaria anticorpale in una specie diversa da quella di origine del tessuto e può essere pertanto rivelato con antisieri xenogenici. La seconda categoria comprende antigeni capaci di produrre una reazione immunologica non solo in una specie diversa, ma anche nello stesso ospite e può essere rivelata con siero autologo o singenico.

A. o. sono stati dimostrati in tumori di numerose specie di mammiferi (topo, ratto, criceto, cavia, uomo), ma anche degli uccelli e dei pesci.

Diamo ora un elenco degli a. o. (tab. I) e, insieme, alcune note più dettagliate dei 3 principali a. o. di interesse clinico.

Alfa-fetoproteina (AFP). – È una glicoproteina ben definita dal punto di vista biochimico, di p. m. ca. 70.000, presente in diverse specie di mammiferi. Rappresenta la maggior proteina plasmatica del feto, ma la sua concentrazione è trascurabile o assente nel plasma dell'adulto, mentre è elevata in portatori di tumori primari del fegato e di teratocarcinomi.

Antigene carcinoembrionale (CEA). – È una glicoproteina di p. m. 180-200.000, con mobilità elettroforetica di una β-globulina sierica. È elevato nel plasma di pazienti con tumori del colon ed è presente in questi tumori e in tessuti dell'intestino fetale. Quantità elevate di CEA sono state riscontrate però anche nel plasma di individui affetti da altri tumori maligni (carcinoma della mammella, del pancreas, dell'ovaio, etc.) e benigni, così come in pazienti affetti da alcune forme infiammatorie. Una risposta immunologica anti-CEA nel paziente autologo è stata descritta limitatamente alla componente IgM (Gold *et al.*, 1978).

Antigene sulfoglicoproteico fetale (FSA). – È una sulfoglicoproteina contenuta nel succo gastrico, la cui componente saccaridica è assai simile a quella dei gruppi sanguigni. La FSA crossreagisce immunologicamente col CEA e con le sulfoglicoproteine della saliva e comprende molti diversi determinanti antigenici, la cui composizione pare variare da individuo a individuo, limitandone così l'uso per la diagnosi di carcinoma gastrico. FSA è presente nello stomaco e nell'intestino fetali sulla parte superficiale della mucosa e sulla superficie mucosa dello stomaco canceroso. Dopo vari tentativi di *screening* di massa con questo marcatore tumorale, condotti soprattutto in Finlandia, l'uso della FSA non appare consigliabile per le molte incognite ancora presenti nell'esecuzione e interpretazione del test e per l'alta frequenza di falsi positivi.

Altri a. o. sono stati definiti solo operativamente, sia negli animali da esperimento, sia nell'uomo. I più noti sono quelli elencati nella tab. I (Fritsche e Mach, 1975; Gelder *et al.*, 1978; Hogan *et al.*, 1977; Irie *et al.*, 1979; Kehoyov *et al.*, 1976).

Inoltre, molti tumori di varia etiologia e istotipo contenenti a. o. sono stati descritti negli animali di laboratorio, ma nessuna chiara e riproducibile caratterizzazione di questi a. o. è stata portata a termine.

Antigeni oncofetali nella vita fetale e nell'adulto

La definizione stessa di a. o. indica che tali sostanze sono

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DEGLI ANTIGENI ONCOFETALI IN RAPPORTO ALLA LORO IMMUNOGENICITÀ

Antigene	Immunogenico in		Tumori umani che producono l'antigene	Tessuto fetale contenente l'antigene
	ospite autologo	altre specie		
α-fetoproteina (AFP)	−	+	Carcinoma epatocellulare, teratoblastoma, nefroblastoma	Endoderma del sacco vitellino, fegato
Antigene carcinoembrionale (CEA)	±	+	Adenocarcinoma colon e pancreas, carcinoma mammella e polmone	Intestino, pancreas e fegato
Antigene sulfoglicoproteico fetale (FSA)	−	+	Carcinoma gastrico	Stomaco e intestino
β-antigene oncofetale (BOFA)	−	+	Carcinoma colon, polmone, mammella, fegato, pancreas; melanoma	Intestino, fegato, polmone, rene
F9	±	+	Carcinoma embrionale; teratocarcinoma testicolo	Embrione (ectoderma?)
Antigene fetale del melanoma	+	+	Melanoma	Cervello
Antigene fetale del meningioma	−	+	Meningioma	Cervello
Antigene oncofetale pancreatico (POA)	−	+	Carcinoma pancreas	Pancreas

Digitized by Google

presenti nei tessuti dell'embrione e/o del feto per periodi più o meno brevi della vita embriofetale e in tessuti selezionati. L'AFP è prodotta dall'endoderma del sacco vitellino e dal fegato; tale produzione inizia insieme all'emopoiesi. La concentrazione dell'AFP è quindi elevata in gravidanza nel plasma fetale e anche in quello materno, per passaggio transplacentare dell'AFP dal feto alla madre. Alla nascita l'AFP decresce progressivamente, la sua presenza essendo in relazione al proliferare della cellula epatica.

Ad es., nell'uomo, la concentrazione di AFP nel siero fetale ha un picco di 3 mg/ml alla XV settimana di gravidanza, poi scende a ca. 20 μg/ml alla nascita e continua a ridursi fino ai livelli fisiologici dell'adulto, che sono nell'ordine di 0,02 μg/ml. Nell'adulto la concentrazione plasmatica dell'AFP aumenta, ad es., in casi di proliferazione degli epatociti, quale si verifica negli animali da esperimento dopo un'epatectomia parziale, o in seguito a necrosi da sostanze chimiche o da virus dell'epatite (Sell e Becker, 1978).

Contrariamente all'AFP, il CEA è stato descritto solo nella specie umana e le informazioni sulla sua presenza e sintesi durante la vita fetale sono quindi più scarse. Fin dai lavori originali di Gold e Freedman, il CEA è stato estratto dall'intestino, pancreas e fegato del feto nei primi due trimestri di gravidanza. Il CEA è prodotto dalla stessa cellula tumorale o fetale ed è situato sulla membrana cellulare, della quale però non sembra sia parte integrante (Von Kleist e Burtin, 1969).

Esistono anche molti antigeni crossreagenti col CEA, ma da esso distinguibili; il più studiato è l'NCA (antigene crossreagente non specifico) presente nei tumori del colon, ma anche in tessuti normali del colon, milza, polmone e nel plasma (Von Kleist e Burtin, 1979).

Il significato biologico degli a. o. è ignoto perché, di fatto, non conosciamo con precisione la funzione nemmeno degli a. o. più caratterizzati (AFP e CEA) quando compaiono in condizioni fisiologiche, cioè durante lo sviluppo fetale. Per quanto riguarda, ad es., l'AFP, molte ipotesi sul suo ruolo nella vita prenatale sono state fatte, tra le quali quella di trasporto di molecole biologicamente rilevanti, oppure di immunosoppressione sulla madre per favorire lo sviluppo del feto, o ancora di legame con gli estrogeni materni per proteggere i tessuti fetali. Le ipotesi sulla funzione biologica degli altri a. o. sono praticamente prive di dati sperimentali. È quindi evidente che anche il significato della presenza di a. o. nei tumori è ancora oscuro.

Significato e valore diagnostico

Se, almeno finora, lo studio degli a. o. non ha dato importanti informazioni sulla biologia della cellula neoplastica, la presenza di a. o. rappresenta, però, un marcatore della cellula tumorale potenzialmente utilizzabile per la diagnosi e la terapia della malattia neoplastica. L'immunodiagnosi può comprendere almeno tre gruppi di indagini (Fossati *et al.*, 1980): il primo, relativo allo *screening* di una popolazione clinicamente asintomatica, preferibilmente a rischio; il secondo, destinato a distinguere tra neoplasia benigna e maligna; il terzo, che deve consentire di seguire o predire l'andamento clinico della malattia neoplastica in pazienti già clinicamente diagnosticati o trattati, con particolare riguardo alla possibilità di segnalare metastasi non rilevabili con altri mezzi diagnostici. Affinché una prova di immunodiagnosi abbia valore (misurato dalla sua capacità di ridurre la mortalità per quel tumore nella popolazione considerata) è necessario che essa sia specifica (bassa frequenza di falsi positivi) e sensibile (bassa frequenza di falsi negativi).

La ricerca dell'AFP è stata usata, sia a scopi di *screening* di popolazioni sane presumibilmente esposte al rischio di ammalarsi di cancro del fegato (carcinomi epatocellulari), sia per il monitoraggio di pazienti operati o trattati.

Due studi prospettici di *screening* sono stati condotti: il primo in Africa (Leblanc *et al.*, 1973) su oltre 9000 maschi, con risultati deludenti; il secondo nella Repubblica Popolare Cinese, su 490.000 individui. Importante il risultato dello studio cinese che indicherebbe come 246 su 253 soggetti positivi per AFP erano portatori di carcinoma epatocellulare (solo 7 falsi positivi). Tra gli AFP-positivi furono rilevati 75 casi di portatori asintomatici di carcinoma epatocellulare. Non si conoscono, però, ulteriori dati di questo gigantesco *screening* di massa, il cui risultato complessivo risulta quindi di difficile valutazione.

Tuttavia, la presenza di un'elevata AFP in malattie non neoplastiche del fegato (epatiti, cirrosi), in una certa percentuale di soggetti affetti da altri tumori (in genere tutti i tumori derivanti dall'endoderma del sacco vitellino) e, soprattutto, la rapidità di crescita del carcinoma epatocellulare sembrano escludere l'utilità del test dell'AFP come mezzo di *screening* di massa dei tumori. Il livello di AFP sembra più utile per individuare nei cirrotici gli individui affetti da carcinoma epatocellulare (sono il 5-10%), perché costoro, in genere, hanno un alto tasso di AFP (> di 2 mg/ml).

Più recentemente, sieri eterologhi anti-AFP marcati con ^{131}I sono stati impiegati con successo per la radioimmunodiagnosi dei tumori produttori di AFP e loro metastasi, anche se ulteriori studi sono necessari per l'introduzione routinaria di questa metodica.

Il dosaggio di AFP nel siero materno o nel liquido amniotico è stato anche utilizzato per la diagnosi di malformazioni fetali. Infatti, concentrazioni molto elevate di AFP in questi liquidi sono associate a difetti del tubo neurale, anencefalia, atresia dell'esofago, nefrosi congenita e anche a morte intrauterina del feto (Seppälä, 1975). V. anche: GRAVIDANZA (VII, 774).

Vediamo ora quale sia il significato immunodiagnostico del CEA, anch'esso utilizzato in ognuno dei gruppi di indagine a cui abbiamo in precedenza accennato.

Da studi condotti in diversi paesi si è esclusa l'utilità del test del CEA come *screening* di massa dei tumori intestinali, a causa dell'alta frequenza di falsi positivi e della inefficacia della diagnosi precoce sulla sopravvivenza degli individui con carcinoma del colon, diagnosticato con il test del CEA. Un'importante osservazione derivante da queste indagini è stata l'elevato tasso di CEA nei forti fumatori.

L'inopportunità della misurazione del CEA come procedura di *screening* è anche dimostrata in studi condotti su gruppi selezionati di pazienti ricoverati in ospedale, nei quali si è visto che una chiara discriminazione tra cancerosi e non-cancerosi si aveva a livelli di CEA così elevati (> 20 ng/ml), e quindi in una fase avanzata della malattia, che in questi casi i soggetti non traggono vantaggio alcuno dall'immunodiagnosi.

Utile appare, invece, la determinazione del CEA sierico per la valutazione prognostica e il monitoraggio dei pazienti affetti da carcinoma del colon. Da una revisione della folta letteratura sull'argomento si può concludere che la quantità plasmatica di CEA è in correlazione con lo stadio clinico del tumore (più elevato è il CEA, maggiore è la massa tumorale localizzata o in diffusione metastatica). Tuttavia, il numero di falsi negativi può arrivare al 15-20% anche in individui con cancro metastatizzato (Reynoso e Kearn, 1979). Un valore di CEA elevato e persistente (> 10-15 ng/ml) è però quasi sempre

Digitized by Google

TAB. II. UTILIZZAZIONE CLINICA DELL'AFP E DEL CEA

Uso	AFP	CEA
A. *Screening* di massa in individui normali	—	—
B. Diagnosi in pazienti sintomatici	±	+
C. Monitoraggio e diagnosi di metastasi o recidive	±	+

Il segno — indica la non utilità, il segno + indica utilità sicura e il segno ± l'utilità incerta.

segno di cancro ormai disseminato. Nel monitorare l'insorgere di metastasi o recidive in pazienti già trattati, un aumento significativo di CEA è stato riscontrato da 6 a 26 settimane prima della manifestazione di sintomi clinici (Holyoke *et al.*, 1975).

Recentemente, Goldenberg e coll. (1980), utilizzando anticorpi di capra marcati con ^{131}I, sono riusciti a ottenere radioimmunodiagnosi di diversi tipi tumorali in pazienti già noti per essere affetti da cancro. Ancora più importante la possibilità, riportata da questi AA., di ottenere scintigrafie di metastasi occulte o di recidive clinicamente silenti.

Nella tab. II è riassunta la possibile utilizzazione clinica dei due più importanti a. o., e cioè l'AFP e il CEA, con l'avvertenza che tale tabella è indicativa di una situazione che appare in fase dinamica, soprattutto dopo l'introduzione degli anticorpi monoclonali.

Metodiche di laboratorio (cenni) e loro validità

Le più usate metodiche di laboratorio per il rilevamento degli a. o. sono i test radioimmunologici (RIA), i cui vantaggi derivano dall'alta sensibilità, dalla rapidità di esecuzione e, quando usati per un alto numero di casi, dal relativo basso costo. Naturalmente come in ogni altro RIA, i risultati di questi test per l'AFP e il CEA dipendono largamente dal tipo di reagenti utilizzati.

Il RIA per misurare l'AFP è stato messo a punto fin dal 1975 (Seppälä e Ruoslahti, 1976). L'AFP può essere rilevata in liquidi biologici in un tempo di 52 h con una metodica relativamente semplice; attenzione va però portata alla purezza dell'AFP, che può essere contaminata da albumina, la quale può interferire nel test.

Più recentemente è stato introdotto un test immunoenzimatico che ha le stesse caratteristiche di sensibilità e affidabilità del RIA e costi nettamente inferiori (Masseyeff, 1979).

Per il CEA, i RIA sono stati sviluppati fin dal 1969 (Gold *et al.*) con possibilità di misurare quantità di nanogrammi di questo antigene nei liquidi biologici. La grande sensibilità del RIA, in questo caso, può causare un notevole aumento di test positivi perché molecole CEA-simili e con esso immunologicamente crossreagenti sono presenti in tessuti normali o di tumori diversi da quelli gastroenterici. Ciò può complicare notevolmente l'interpretazione dei dati. Per evitare questo inconveniente è quindi indispensabile l'uso di reagenti (sieri e antigeni marcati) i più specifici e puri possibili, mentre, a tutt'oggi, CEA di varia provenienza e purificazione sono usati come antigeni marcati con ^{125}I. A questo proposito, il recente sviluppo di anticorpi monoclonali potrebbe aumentare sensibilmente l'efficienza diagnostica del RIA per il CEA, ma anche rendere più ardua una diagnosi specifica (Accolla *et al.*, 1980; Mitchell, 1980).

Bibliografia

Accolla R. S., Carrell S., Mach J. P., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, **77**, 563.
Alexander P., *Nature*, 1972, **235**, 137.
Della Porta G., Parmiani G., *Exp. Cell Biol.*, 1976, **44**, 170.
Fossati G., Canevari S., *Argomenti di oncologia*, 1980, **1**, 355
Fritsche R., Mach J. P., *Nature*, 1975, **258**, 734.
Frost M. A., Coates A. S., *Med. J. Aust.*, 1976, **1**, 950.
Gelder F. B., Reese C. J. *et al.*, *Cancer Res.*, 1978, **38**, 312.
Gitlin D., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1975, **259**, 7.
Gold P., Shuster J., Freedman S. O., *Cancer*, 1978, **42**, 1399.
Goldenberg D. M., Kim E. E. *et al.*, *Cancer Res.*, 1980, **40** (part 2), 2984.
Hogan B., Fellous M. *et al.*, *Nature*, 1977, **270**, 515.
Holyoke E. D., Chu T. M., Murphy G. P., *Cancer*, 1975, **25**, 830.
Irie R. F., Giuliano A. E., Morton D. L., *J. Natl. Cancer Inst.*, 1979, **63**, 367.
Kehoyov I., Batev B. *et al.*, *Int. J. Cancer*, 1976, **18**, 587.
Kim E. E., DeLand F. H. *et al.*, *Cancer Res.*, 1980, **40**, 3008.
Leblanc L., Tuyns A. J., Masseyeff R. F., *Digestion*, 1973, **8**, 8.
Mackay I. R., *Immunodiagnosis of Cancer*, 1979, Dekker, New York, p. 255.
Masseyeff R. F., *Immunodiagnosis of Cancer*, 1979, Dekker, New York, p. 50.
Masseyeff R. F., Gilli J. *et al.*, *Protides Biol. Fluids*, 1976, **24**, 357.
Mitchell K. F., *Cancer Immunol. Immunother.*, 1980, **10**, 1.
Parmiani G., Della Porta G., *Nature*, 1973, **241**, 26.
Reynoso G., Kearn M., *Immunodiagnosis of Cancer*, 1979, Dekker, New York, p. 239.
Ruoslahti E., Engvall E., Kessler M. J., *Immunodiagnosis of Cancer*, 1979, Dekker, New York, p. 101.
Sell S., Becker F. F., *J. Natl. Cancer Inst.*, 1978, **60**, 19.
Seppälä M., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1975, **259**, 59.
Seppälä M., Ruoslahti E., in P. J. Keller ed., *Contribution to Gynecology and Obstetrics*, II, 1976, Karger, Basel, p. 143.
Von Kleist S., Burtin P., *Cancer Res.*, 1969, **29**, 1961.
Von Kleist S., Burtin P., *Immunodiagnosis of Cancer*, 1979, Dekker, New York, p. 322.

GIORGIO PARMIANI

ONCOMELANIA GENERE

È un genere di molluschi appartenente alla famiglia *Amnicolidae* (*Pectinobranchiata, Gastropoda, Mollusca*). Alcune specie diffuse in Estremo Oriente (*Oncomelania nosophora* e *O. hupensis* in Giappone e in Cina; *O. quadrasi* nelle Filippine) sono importanti per la patologia umana in quanto ospiti intermedi del trematode *Schistosoma japonicum*, agente etiologico della schistosomiasi (v.).

Sono lumache di piccole dimensioni (7-10 mm), con conchiglia allungata e turricolata la cui apertura presenta il peristoma ispessito; le forme giovani vivono solo nell'acqua e diventano anfibie quando raggiungono la maturità. Si ritrovano in prevalenza lungo i canali di irrigazione, nel fango delle risaie e sulla vegetazione in genere, ove possono essere infestate dalla larva (miracidio) che si libera dall'uovo di *S. japonicum*.

GIANFRANCO BORTOLETTI

ONCOTICA PRESSIONE

F. *pression oncotique.* - I. *oncotic pressure.* - T. *onkotischer Druck.* - S. *presión oncótica.*

Definizioni e generalità

Quando una soluzione acquosa contiene in forma ultradispersa anche particelle colloidali (v. COLLOIDALE STATO), la frazione di pressione osmotica (v. OSMOSI E PRESSIONE OSMOTICA) a esse connessa viene chiamata *pressione oncotica* o *colloidosmotica*; la pressione osmotica totale (Π_{tot}) è uguale alla somma della p. o. (Π_{onc}) e della pressione dovuta a tutti i piccoli soluti (Π_s).

È importante notare che solo se i soluti non passano attraverso il setto che separa due soluzioni la pressione osmotica reale è uguale a quella teoricamente prevedibile in base alle differenze di concentrazione di soluto, in quanto, se il soluto permea, equilibra facilmente le differenze e impedisce il generarsi o la tendenza a generarsi di flussi volumetrici di acqua. Allora, la Π_{reale} è inferiore

Digitized by Google

a quella teorica, o addirittura nulla. Definiamo coefficiente di riflessione (σ) il rapporto tra la pressione osmotica reale e quella teorica:

$$\sigma = \frac{\Pi_{reale}}{\Pi_{teorica}}$$

Qualora il setto sia costituito da una membrana semipermeabile, che lascia passare solo l'acqua, tutte le particelle disciolte e disperse allo stato colloidale sono trattenute e la Π_{reale} è uguale a quella teorica ($\sigma = 1$); se il setto è un ultrafiltro (membrana dializzatrice), che trattiene solo le particelle colloidali (dimensioni tra 1 e 100 μm), la Π_{reale} si riduce a quella oncotica (dato che Π_s reale è nulla e σ_s è uguale a zero). Infine, se il setto è un filtro, che lascia passare acqua, piccoli soluti e particelle colloidali, mentre trattiene le grosse particelle sospese (dimensioni > 100 μm) che non hanno importanza osmotica, la Π_{reale} è nulla, perché il coefficiente di riflessione è zero per tutti i soluti che contano osmoticamente.

Un soluto, tanto più conta osmoticamente, quanto più è piccolo. Infatti, a parità di peso in grammi, più un soluto è piccolo, maggiore è il numero delle molecole presenti. 180 g di glicoso (p.m. = 180) contengono un numero di molecole pari al numero di Avogadro ($6{,}023 \times 10^{23}$); ma solo 65 kg di una proteina di p.m. pari a 65.000, contengono lo stesso numero di molecole. Maggiore è il numero delle molecole di soluto, minore è l'attività dell'acqua della soluzione, per cui vengono favorite le diffusioni di acqua verso quella stessa soluzione e la pressione osmotica cresce. Tutto ciò spiega perché 9 g di NaCl in 1 l di acqua creano una pressione osmotica di diverse atmosfere, mentre 9 g di una proteina creano una pressione osmotica di pochi mmHg e 9 g di particelle grossolane sospese non creano alcuna pressione osmotica. Ciò spiega anche perché, se una soluzione contiene piccoli soluti e proteine, la $\Pi_{teorica}$ totale è dovuta in grandissima parte a Π_s e non a Π_{onc}.

Secondo che le particelle colloidali siano idrofile o idrofobe, qualora vengano poste in soluzione, deviano dal comportamento osmotico che ci si aspetterebbe per piccoli soluti (v. OSMOSI E PRESSIONE OSMOTICA). Le particelle idrofile attraggono su di sé molta acqua della soluzione, formando mantelli acquosi attorno alle loro cariche elettriche: con ciò l'acqua libera in soluzione è minore del previsto e la concentrazione di particelle colloidali è maggiore, col risultato che la Π_{onc} è superiore a quella teoricamente prevedibile. Le particelle idrofobe, poste in acqua, tendono ad aggregarsi, con ciò diminuendo il loro numero e riducendo la loro concentrazione: la Π_{onc} è allora inferiore a quella predetta.

La pressione oncotica del sangue

I piccoli soluti presenti nel sangue danno una pressione osmotica teorica equivalente a quella di una soluzione di NaCl 154 m*M* (9‰). Poiché 154 m*M* di NaCl si dissociano in 154 mEq di Na^+ e 154 mEq di Cl^-, la concentrazione di particelle utile osmoticamente (l'osmolarità) è pari all'equivalente di 308 m*M* di un soluto che non si dissoci (308 mOsm, cioè ca. 0,3 Osm). Poiché una mole di soluto che non si dissoci (e quindi una Osm) in 1 l di acqua origina una pressione di 22,4 atm, i piccoli soluti nel sangue impartiscono una $\Pi_{s\ (teorica)}$ pari a 0,3 × 22,4 atm = 6,7 atm (ca. 5100 mmHg).

Se si considera che, mediamente, nel plasma sono presenti 7,3 g% di proteine, di cui 4,5 g di albumina (p.m. 65.000), 2,5 g% di globuline (p.m. variabile, ma > 150.000), 0,3 g% di fibrinogeno (p.m. 340.000), dato che, per quanto sopra detto, 1 g% di albumina dà una Π_{onc} pari a 6 mmHg, mentre 1 g% di globuline dà 1,5 mmHg, e il contributo del fibrinogeno è trascurabile, si può calcolare che la p. o. del sangue è pari a ca. 31 mmHg, di cui più dell'80% è dovuto all'albumina. La diminuita concentrazione nel plasma di quest'ultima, come è noto (v. ALBUMINE, *ipoalbuminemie*, I, 1013), ha una parte determinante nella genesi di alcuni edemi (v. EDEMA, V, 804) e nel meccanismo dello shock (v.). Poiché, d'altronde, negli spazi interstiziali attorno ai capillari si ha una concentrazione proteica pari a 1,8 g%, la differenza di concentrazione utile osmoticamente si riduce. Inoltre, la parete dei capillari è un ultrafiltro imperfetto perché lascia parzialmente passare anche le particelle colloidali, benché in minima quantità. Per queste due ragioni la Π_{onc} reale si abbassa da 31 mmHg a 19 mmHg. La presenza di proteine cariche elettricamente e quasi impermeanti influisce, inoltre, sul comportamento dei piccoli soluti carichi. Poiché, come si è detto, il σ di questi ultimi è nullo, essi passano liberamente attraverso la parete del capillare e dovrebbero raggiungere un'eguale concentrazione ai due lati. Con ciò non porterebbero alcun contributo alla creazione di differenze di concentrazione di acqua e di pressione osmotica. Il che significa che la Π_s reale dovrebbe essere nulla, malgrado che quella teorica sia elevatissima (6,7 atm). In realtà, i piccoli soluti ai due lati della parete sono forzati a distribuirsi in modo lievemente asimmetrico per l'effetto di un equilibrio di Donnan (v. DONNAN, EQUILIBRIO DI) imposto dai proteinati: la concentrazione ionica nel lume dei capillari è superiore a quella dell'interstizio di ca. 4-5%. In conclusione, la differenza di pressione osmotica totale tra lume dei capillari e interstizio è:

$$\Pi_{tot} = \Pi_{onc} + \Pi_s = (19 + 9)\ \text{mmHg} = 28\ \text{mmHg}.$$

Essa è favorevole a un ingresso di acqua nel lume del capillare dall'interstizio. Questo valore varia alquanto dai capillari arteriosi a quelli venosi perché la fuoriuscita di acqua provoca un lieve aumento di p. o. Lungo gli stessi, invece, va calando la pressione idrostatica del sangue, che, all'inizio del capillare arterioso, prevale sulla pressione osmotica, mentre nel distretto venoso è inferiore. Poiché la pressione idrostatica spinge liquido fuori dai vasi, il suo prevalere fa uscire liquido dai capillari arteriosi nell'interstizio, mentre il prevalere della pressione osmotica fa riassorbire liquido dall'interstizio nei capillari venosi. In questo modo, i tessuti vengono continuamente irrorati e nutriti, e le sostanze di scarto da essi prodotte vengono asportate (v. CAPILLARI; CIRCOLATORIO APPARATO).

D'altronde, alcune cellule dei tessuti muoiono, liberando le loro proteine nell'interstizio; inoltre, come si è detto, si ha una lieve perdita di proteine dai capillari. Tutto ciò porterebbe a innalzare la concentrazione proteica interstiziale e a ridurre la differenza di p. o., con la conseguenza che più fluido passerebbe dal capillare arterioso all'interstizio, mentre meno fluido verrebbe riassorbito a livello venoso; con ciò l'interstizio si gonfierebbe, il tessuto diverrebbe edematoso, l'irrorazione e il lavaggio delle cellule si bloccherebbero e in breve tempo si avrebbe la morte. Ciò non succede in quanto ogni eccedenza di proteine e di fluido viene asportata dall'apparato linfatico. Disfunzioni di quest'ultimo o nefrosi che riducano la concentrazione proteica del plasma sotto 3,5 g% provocano riduzioni della differenza di p. o. con conseguenti edemi (v. EDEMA).

La p. o. del sangue è inoltre molto importante a livello del glomerulo del Malpighi, dove contribuisce a regolare il processo di ultrafiltrazione dalla rete mirabile arteriosa alla capsula di Bowman.

Digitized by Google

Bibliografia
Davson H., *A Textbook of General Physiology*, 1970, Churchill, London.
Guyton A. G., *Trattato di fisiologia medica*, 1978, Piccin, Padova.
Mondovì B., *Biochimica applicata*, 1977, UTET, Torino.
Mountcastle V. B., *Trattato di fisiologia medica*, 1977, Piccin, Padova.
Pitts R. F., *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, 1965, Year Book, Chicago.
Samson Wright's Applied Physiology, 1971, Oxford Med. Publ., Oxford Univ. Press.

DARIO CREMASCHI

ONDULATORIA MECCANICA: v. MECCANICA QUANTISTICA, *meccanica ondulatoria* (IX, 533).

ONFALITI: v. OMBELICO.

ONFALOCELE

Sin.: esonfalo; ernia amniotica; ernia ombelicale del neonato. - F. *omphalocèle*. - I. *omphalocele*. - T. *Nabelbruch*. - S. *onfalocele*.

L'onfalocele è la protrusione, osservabile alla nascita, di una parte del contenuto addominale (intestino medio, o ansa vitellina, porzioni del fegato e del colon) attraverso una soluzione di continuo della parete addominale situata in corrispondenza dell'ombelico. I visceri erniati sono più o meno liberi o aderenti alla sottile membrana trasparente che li ricopre, la quale è costituita essenzialmente dall'amnio.

Per maggiori particolari v. OMBELICO.

RED.

ONICOFAGIA

F. *onychophagie*. - I. *onychophagy*. - T. *Nägelkauen*. - S. *onicofagia*.

È l'abitudine di rosicchiarsi il bordo libero delle unghie. Talvolta assume il significato di un vero e proprio « vizio ». Si osserva soprattutto in bambini e adolescenti nevrotici, ansiosi, ossessivi; talvolta perdura anche in gioventù e in età adulta. Se protratta a lungo, può portare a una grave deformazione dell'unghia, che si riduce a un'estensione minima. Non raramente vi si associa lo strapparsi l'epidermide periungueale e, a volte, la tricotillomania.

In psicologia, l'onicofagia viene intesa come un disturbo del comportamento e spesso viene interpretata come azione sostitutiva, sia etero- che autoaggressiva; è il meno grave e il più frequente dei comportamenti compulsivi, cioè non intenzionali, difficilmente inibibili, la cui funzione è verosimilmente quella di diminuire le tensioni. Nosologicamente l'o. rientra nelle sindromi psicomotorie nevrotiche, come i tic, la balbuzie, gli spasmi, l'enuresi (sindrome della debolezza motoria di Dupré), le quali, appunto, traducono il disordine o la fragilità dell'integrazione delle funzioni psicomotorie; su questo fondo, anche nell'o., non sono rare crisi emotive, crisi psicolettiche (per es. lipotimia), disturbi psicosomatici (per es., vomito, vertigini, crisi di sudorazione) che testimoniano l'iperemotività di questi soggetti. L'o. a volte assume significato ludico, per es. nei frenastenici gravi, o di manierismo e stereotipia (iterazioni e atti fissati, come grattarsi l'orecchio, il naso, stirarsi i capelli, e, appunto, mangiucchiarsi le unghie).

BRUNO CALLIERI

ONICOMICOSI

F. *onychomycoses*. - I. *onychomycoses*. - T. *Onychomykosen*. - S. *onicomicosis*.

SOMMARIO

Generalità

Le onicomicosi sono infezioni ungueali dovute a funghi o miceti; rappresentano le onicopatie di più frequente riscontro nella pratica clinica corrente.

Sono nettamente più frequenti negli adulti; interessano, di regola, più unghie delle dita delle mani e dei piedi in maniera asimmetrica. Nelle mani sono spesso colpite le unghie del pollice e del mignolo; nei piedi, assai frequente è la localizzazione all'alluce; in tale ultima sede le o. sono spesso associate o secondarie a micosi interdigitali o plantari.

Le palestre, le piscine e i locali per docce sono gli ambienti nei quali più facilmente si realizza il contagio. La stagione più favorevole è il periodo estivo (sudorazione, macerazione della pelle, minore isolamento dall'ambiente circostante). Particolarmente colpite certe categorie professionali: individui che manipolano terra o verdure, oppure che sono a contatto con bovini o altri animali infetti, oppure, occupati nella lavorazione delle pelli. Azione favorente viene esercitata dal contatto prolungato con acqua, alcali, saponi o detergenti, sostanze chimiche irritanti, da incongrui trattamenti di manicure, come pure dalle turbe vascolari periferiche da acroasfissia e da stati di iperidrosi. Comunque si deve anche supporre una certa predisposizione individuale, che giustifica il mancato attecchimento dei miceti in altri soggetti in identiche condizioni di esposizione.

Le o. sono in genere secondarie a epidermomicosi di altri distretti (estremità, capillizio e tronco), mentre solo eccezionalmente l'infezione dell'unghia può estendersi alla cute o al capillizio.

Agenti etiologici e forme cliniche

I miceti più frequentemente responsabili delle o. sono alcune specie del genere *Trichophyton* e *Candida albicans*.

Onicomicosi tricofitica

È causata più spesso da *Trichophyton mentagrophytes* e da *T. rubrum*, più raramente da *Epidermophyton floccosum*.

Le unghie delle dita del piede sono colpite dai tricofiti molto più spesso rispetto alle unghie delle dita delle mani (3 : 1).

L'inizio del processo avviene nell'iponichio e nel letto ungueale, ma i dermatofiti possono anche parassitare primitivamente la cheratina ungueale. Si possono così realizzare diversi aspetti clinici, la cui conoscenza è indispensabile ai fini di una corretta diagnosi.

L'o. tricofitica può essenzialmente assumere i tre aspetti clinici qui descritti, spesso evolventi l'uno nell'altro o associati fra loro.

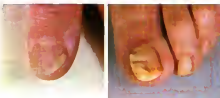
1. *Ipercheratosi sottoungueale distale*. – È la forma più tipica e di più frequente riscontro nella pratica clinica. Il bordo libero e la parte distale dell'unghia sono sollevati (onicolisi) da un materiale amorfo, grigio-giallastro, pulverulento e friabile. La lamina ungueale è per lo più deformata e il bordo libero, irregolarmente sfaldato e di-

Digitized by Google

Fig. 1. O. tricofitica. Ipercheratosi sottoungueale distale. (*Originale Valenzano*).

strutto, è sostituito da strati squamocheratosici facilmente asportabili con una curetta (fig. 1).

2. *Leucomi*. – Di altrettanto frequente riscontro clinico, consistono in chiazze, bianche o gialle, visibili per trasparenza attraverso la lamina ungueale, le quali vanno lentamente estendendosi alla periferia con aspetti assai simili a quelli che si hanno nella candidosi (v. sotto). Tali chiazze sono per lo più situate lateralmente vicino a una piega: partendo da un solco laterale si estendono trasversalmente scavando delle gallerie nel contesto della cheratina della lamina (fig. 2).

3. *Distruzione « a tappeto » della lamina ungueale*. – Può conferire all'unghia tricofitica un aspetto assai irregolare e tarlato, con il bordo libero eroso e frastagliato. La lamina ungueale è totalmente sostituita da un materiale grigio-giallastro, molle e friabile come « midollo di sambuco ». L'o., avanzando verso la matrice, altera completamente l'unghia, ridotta dapprima a un moncone e infine al solo letto ungueale, deformato e ispessito (fig. 3).

Le o. non si accompagnano quasi mai a disturbi subiettivi, ma il danno estetico è sempre notevole. In tutte queste forme, comunque, non è quasi mai presente la perionissi, che è invece costante nelle o. da *Candida*.

Solo le o. da *T. violaceum*, *T. tonsurans* e *T. schönleinii*, possono accompagnarsi a una tigna del capillizio.

Di eccezionale osservazione sono le o. da *T. violaceum* (Africa del Nord), o le o. faviche da *T. schönleinii*, caratterizzate da chiazze ungueali giallo-solfo, costituite da minutissimi scutuli favici.

Onicomicosi da Candida

L'infezione da *Candida* colpisce di preferenza le unghie delle dita delle mani, provocando delle *perionissi* o paronichie e delle *onissi*: tali quadri, forse perché attualmente meglio conosciuti, sono di osservazione assai più frequente rispetto alle altre o.

L'o. da *Candida* può essere isolata, ma più spesso è associata a una candidosi cutaneomucosa (*intertrigo* interdigitale del 3° spazio delle mani, *intertrigo* interdigitale del 4° spazio dei piedi e sottodigitale delle ultime dita dei piedi), a una candidosi genitale e anale negli adulti, o a una candidosi boccale (mughetto) o delle natiche nei lattanti. Assai raramente può essere l'epifenomeno di una candidosi sistemica. Può anche sovrapporsi ad altre onicopatie, congenite o acquisite (psoriasi), o essere associata a diabete mellito o a deficit immunologici. A tale proposito bisogna ricordare che la *Candida* è un saprofita di frequente riscontro nel cavo orale, nel tubo gastroenterico, nelle zone perianale e vaginale di soggetti sani, e può diventare virulenta per l'intervento di vari fattori locali (macerazione, sfregamenti, dermatosi preesistenti, etc.), ma soprattutto generali (v. CANDIDOSI). Occorre anche tener presente una particolare predisposizione costituzionale, talvolta genetica, alle candidosi.

La perionissi, o paronichia, per lo più precede la comparsa della onissi, ma assai spesso esse si presentano già associate all'osservazione clinica; raramente si può persino osservare un'onissi in assenza di una precedente o coesistente perionissi.

1. *Perionissi*. – Colpisce parecchie dita in successione cronologica, provocando delle tumefazioni infiammatorie alla base dell'unghia. Il tessuto periungueale si può presentare tumefatto, arrossato, dolente, con un tipico aspetto di cercine rilevato disposto attorno all'unghia (fig. 4). Si instaura in maniera acuta o subacuta, con l'apparenza di « falso patereccio » e fuoriuscita di una secrezione purulenta, cremosa e biancastra, alla spremitura del perionichio colpito.

Fig. 2. O. tricofitica. Leucomi in diversa fase evolutiva. Da notare, nella figura *a destra*, la contemporanea epidermomicosi della superficie dorsolaterale del dito. (*Originale Valenzano*).

Fig. 3. O. tricofitica. Distruzione pressoché totale di più unghie delle dita dei piedi. (*Originale Valenzano*).

Digitized by Google

Fig. 4. O. da *Candida*. Tipica onissi, con perionissi di più dita delle mani, interessate in successione cronologica. (*Originale Valenzano*).

La perionissi ha un decorso alquanto lungo, con periodi di acuzie e possibili remissioni spontanee.

2. *Onissi*. – Spesso secondaria alla perionissi, per l'intervento di turbe nutritizie a livello della matrice ungueale, fa diventare l'unghia ispessita, rugosa, irregolare, striata e brunastra. Ma il processo, come già accennato, può anche non essere preceduto dalla perionissi: in tal caso si riscontrano primitivamente leuconichie semicircolari al bordo libero o ai bordi laterali delle unghie, con tendenza a estendersi progressivamente senza alcun interessamento del perionichio (fig. 5), come si verifica di solito nelle o. tricofitiche. Le chiazze discromiche si manifestano come macchie bianco-giallastre, verdastre o francamente verdi (con una tonalità analoga a quella dell'« unghia verde » dovuta a *Pseudomonas aeruginosa*, al quale *Candida* può in effetti anche essere associata).

Assai raramente si può riscontrare il « granuloma candidosico » (fig. 6), che interessa tutte le unghie nel corso di una candidosi cronica diffusa grave. L'interessamento massivo di tutto il complesso ungueale, con reazione infiammatoria dermica del letto ungueale, provoca un ispessimento e un sollevamento della lamina ungueale (pseudoippocratismo), con striature logitudinali bianche e brunastre.

Fig. 5. O. da *Candida*. Onissi in assenza di perionissi. (*Originale Valenzano*).

Talora altri saprofiti possono occasionalmente essere responsabili, da soli o associati a *C. albicans*, di o.; fra questi si ricordano: *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Cephalosporium* spp., *Alternaria tenuis*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. parakrusei*, *C. krusei*, etc.

Diagnosi

La diagnosi differenziale con le altre onicopatie è spesso assai difficile. L'etiologia micotica può solo essere supposta clinicamente, in quanto varie altre affezioni (specie la psoriasi) possono riprodurre quadri morfologici perfettamente sovrapponibili.

Possono orientare verso un'o., talora, le modificazioni del colorito, le alterazioni delle lamine e soprattutto il rilievo di manifestazioni micotiche cutanee in altri distretti nello stesso paziente. Inoltre, morfologicamente non sempre è possibile distinguere le o. tricofitiche da quelle da *Candida*: solo la presenza di una perionissi è un indubbio elemento indicativo per quest'ultima.

È necessario altresì differenziare le o. dalle onicopatie traumatiche, da quelle distrofiche e da quelle componenti il quadro di altre dermatosi.

La diagnosi di o. deve comunque sempre essere confermata dalla ricerca microscopica e colturale dell'agente micotico, esami insostituibili per individuare il genere e la specie dei funghi patogeni.

L'esame micologico deve essere condotto su prelievi di tutte le unghie colpite, raschiando il materiale al di sotto della lamina ungueale, sul tavolato esterno e nei solchi periungueali. In caso di precedenti terapie è opportuno far passare 2 settimane dal trattamento antimicotico topico e 3 settimane dal trattamento antimicotico orale prima di effettuare i prelievi, in quanto i risultati potrebbero esserne falsati.

In caso di o. di antica data è preferibile effettuare prelievi ripetuti successivamente nel tempo, dato che l'isolamento del micete può, in tali casi, risultare alquanto più difficile.

L'*esame microscopico* di detriti ungueali, di essudati purulenti, di polvere di raschiatura della lamina o di frammenti di unghia, macerati in una goccia di potassa caustica al 40% e scaldati fino al limite dell'ebollizione per qualche secondo, può essere eseguito senza colorazione o ricorrendo alle colorazioni di Gram o di Giemsa, metodiche, quest'ultime, che permettono di visualizzare meglio le spore nel contesto ungueale. L'esame microscopico, specie se negativo, non può essere ritenuto sufficiente.

La *coltura* può rivelare la presenza di dermatofiti sfuggiti all'esame diretto, ed è quindi un mezzo di accertamento indispensabile. Ideale è il terreno di Sabouraud, su cui è possibile, in 48 h, ottenere lo sviluppo dei lieviti (l'identificazione della

Fig. 6. O. da *Candida*. Tipico « granuloma candidosico » in una giovane donna affetta da una immunopatia genetica, con candidosi cronica diffusa. (*Osservazioni R. Cavalieri*).

Digitized by Google

specie, ad es. *C. albicans*, sarà verificata su terreni speciali entro 5-8 giorni).

Le colonie dei dermatofiti (*Trichophyton*), invece, si sviluppano molto più lentamente e l'osservazione delle colture si protrarrà, quindi, per 4-6 settimane. È importante anche rilevare se le colonie sono rare oppure numerose.

L'*esame istologico* di un'unghia infettata, con le colorazioni al paS o al blu di toluidina, può solo rilevare la presenza dei miceti, ma non ne permette l'identificazione: quindi non è assolutamente da considerare un mezzo di indagine di routine nella diagnostica delle o.

La *luce di Wood* può rivelare una caratteristica fluorescenza nelle o. da *T. schönleinii*.

Terapia e prevenzione

La *terapia* delle o. è molto più difficile e lunga di quella di qualsiasi altra micosi cutaneomucosa superficiale. La penetrazione nell'unghia degli antifungini topici è molto lenta e ridotta. È quindi indispensabile impiegare preparati per via generale e sfruttare la loro specificità, ricorrendo preliminarmente all'identificazione del genere del micete in esame mediante lo studio colturale.

L'o. da dermatofiti deve essere trattata con griseofulvina (v.) per via orale alla dose di 1 g al dì per un periodo ininterrotto di 6 mesi per le unghie delle mani e di 9-12 mesi per quelle delle dita dei piedi, e comunque fino a quando l'unghia colpita non si sia completamente rinnovata. In particolare la crescita delle unghie del pollice e dell'alluce è più lenta di quella delle unghie delle altre dita. L'assunzione deve avvenire 2 volte al giorno, durante o dopo i pasti, in quanto i grassi facilitano l'assorbimento del prodotto. Alcuni AA., in considerazione della lunga durata del trattamento, somministrano la griseofulvina a intervalli regolari (ad es., ogni 2-3 giorni); sembra che in tal modo si ottengano risultati ugualmente buoni.

Contemporaneamente al trattamento griseofulvinico, si praticherà una terapia locale, utile per la rimozione dei detriti e per l'eliminazione di tratti di unghia ammalata (effetto cheratolitico), e anche allo scopo di circoscrivere il pericolo di un'ulteriore disseminazione fungina in altri distretti corporei.

Dopo una *toilette* preliminare (raschiamento e limaggio), si effettueranno sulle unghie malate applicazioni ripetute di cheratolitici e di antifungini classici (ac. salicilico in soluzione alcolica o in pomata, alcol iodato-salicilico) o di specialità antifungine, quali il tolnaftato (Canesten®), il miconazolo (Daktarin®) o l'econazolo (Pevaryl®), eventualmente precedute da applicazioni topiche di antibatterici.

La roentgenterapia con dosi antinfiammatorie è attualmente quasi del tutto abbandonata.

L'oniceetomia chirurgica o chimica (mediante ioduro di potassio al 50% in lanolina anidra) è da impiegare unicamente nel caso di o. di un solo dito (specie dei piedi), per ridurre gli inconvenienti del lungo trattamento generale (dispepsie, cefalee, etc.). La perionissi e l'onissi da *Candida* richiedono esclusivamente un trattamento topico: a tale scopo rispondono assai bene la nistatina (Mycostatin®) e l'anfotericina B (Fungilin®), in pomate da applicare 2-3 volte al giorno (con fasciatura di notte), al di sotto e attorno alle unghie, per la durata di 2-3 mesi. Nei casi resistenti si potrà ricorrere agli antifungini a più largo spettro (miconazolo o econazolo), o, in casi eccezionali, a pomate a base di 5-fluorocitosina (v. anche: MICOSI).

Del tutto inutile, invece, è il trattamento generale con la nistatina o l'anfotericina B in quanto esse non sono assorbite: la somministrazione per via orale o endovenosa deve essere riservata alle candidosi viscerali gravi.

La *prevenzione* delle o. va attuata evitando la macerazione nell'acqua delle unghie e della pelle delle dita, l'umidità in genere, i guanti di gomma, l'uso prolungato di detergenti e detersivi, le calzature di plastica o di gomma, l'uso contemporaneo di limette e forbici per le unghie malate e per quelle sane, asciugamani in comune, etc. Inutile il ricorso all'uso di saponi speciali sintetici o disinfettanti: in particolare i saponi a pH acido contrastano l'azione della nistatina.

La prevenzione va attuata soprattutto in quei soggetti che per motivi professionali sono più esposti alle infezioni fungine e anche nei pazienti « ad alto rischio »; in quei soggetti, cioè, che per particolari condizioni (terapie prolungate con steroidi, antibiotici a largo spettro, immunosoppressori, citostatici, radiazioni), soggiacciono più facilmente al contagio con miceti o possono avere temibili diffusioni di infezioni fungine localizzate (v. MICOSI).

Bibliografia

Badillet G., *Les dermatophytes. Atlas clinique et biologique*, 1975, Varia, Paris.
Barlow A. J. E. *et al.*, *Br. J. Dermatol.*, 1970, **82**, 448.
Carlesimo O. A., Calvieri S. *et al.*, *Chemioter. Antimicrob.*, 1979, **2**, 292.
Degos R., Vachon-Lavalette N., *Rev. Prat.*, 1975, **25**, 3041.
Delacretaz J., Grigoriu D., Ducel G., *Atlas de mycologie médicale*, 1976, Masson, Paris.
Di Silverio A., *Chron. Dermatol.*, 1981, **12**, 249.
Emmons C. W., Binford C. H. *et al.*, *Medical Mycology*, 1977, 3 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
English M., *Br. J. Dermatol.*, 1976, **94**, 697.
Grigoriu D., *Schweiz. Rundschau Med. (Prx.)*, 1977, **63**, 871.
Grigoriu D., Grigoriu A., *Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd.*, 1977, **4**, 295.
Liautaud B., Grosshans E., Basset M., *Presse Méd.*, 1971, **79**, 1163.
Müller E., Loeffler W., *Mycology*, 1976, Thieme, Stuttgart.
Pinetti P., *Le dermatofizie*, 1977, Piccin, Padova.
Ribuffo A., *Prog. Med.*, 1978, **34**, n. 3.
Shah V. P., Epstein W. L., Rieggelman S., *J. Clin. Invest.*, 1974, **53**, 1673.
Vanbreuseghem R., De Vroey Ch., Takashio M., *Guide pratique de mycologie médicale et vétérinaire*, 1978, Masson, Paris.
Zaias N., *Arch. Dermatol.*, 1972, **105**, 263.

LUIGI VALENZANO

ONIRISMO

F. *onirisme*. - I. *oneirism*. - T. *Onirismus*. - S. *onirismo*.

I termini *amenza*, *confusione mentale*, *stato confuso-onirico* ne sono sinonimi. Le turbe della sintesi mentale e un'esperienza onirica, pur nella veglia, lo caratterizzano.

È la reazione tipica agli stati tossinfettivi, ma può presentarsi senza causa riconoscibile, come esordio di psicosi acute o nel corso di psicosi croniche, o dopo traumatismi.

Cefalea, inappetenza, insonnia, alterazioni del tono dell'umore possono per alcuni giorni precederne l'esordio, che altre volte è praticamente senza prodromi. Ma non infrequente è l'osservazione di una progressione, anche se rapida, nella destrutturazione della coscienza: automatismi mentali, allucinazioni, idee deliranti, depressione, disforia, precedono la confusione mentale.

A questo stadio, infine, la coscienza — funzione integratrice dell'esperienza interna, del senso di identità personale e della esperienza esterna — si dissolve: il corso del pensiero è frammentario, incoerente; è perso l'orientamento nel tempo, nello spazio, rispetto a sé e agli altri; sentimenti di depersonalizzazione accompagnano la percezione del proprio corpo; riaffiorano in modo automatico ricordi anche lontani, talora futili, spesso caratteristicamente vissuti come presenti; non sono formati nuovi ricordi e sono compiuti falsi riconoscimenti; l'attività motoria, quando non si dia una forma

acinetica stuporosa, è di solito iotensa, ma non finalizzata, e costituita da atti semplici immediatameote ioterrotti e sostituiti da altri.

L'estremo tentativo del paziente di dare ordine al quadro confuso della sua coscienza si manifesta nella perplessità ansiosa, che sottintende uno sforzo fallimeotare e penoso di riorganizzazione e di orientamento, e che si esprime in domande sulla identità propria e altrui, sul luogo, sul significato della situazione.

Lo stato sognante, nucleo allucinatorio e delirante dell'onirismo, e sua componente tanto qualificante da dargli il nome, è dato dal sovrapporsi al quadro confusionale di esperienze allucinatorie vivissime e complesse, che interessano più di uo senso: il paziente è capace di percepire la realtà, ma non di ordinare il percepito nella cornice del tempo esterno e interno, dello spazio, della memoria e del progetto futuro; i falsi riconoscimenti e i fenomeni illusionali si stemperano nelle forti tinte di allucinazioni visive sceniche (professionali, terrorizzanti, mistiche, erotiche) e di allucinazioni cenestesiche, tattili, uditive, che si succedono rapide e vive come in un sogno incoerente, e alle quali il paziente aderisce intensamente, vivendo e partecipando situazioni, rispettivamente, professionali, o terrorizzanti, o — talvolta con tonalità affettive euforiche — mistiche ed erotiche. Altre volte, la scena allucinatoria è seguita come uo film, senza partecipazione diretta, ma con attenzione, e commentata.

Lo stato sognante non è continuo, ma di solito intermittente, e spesso emerge nelle ore notturne.

Il paziente, sul piano somatico, è febbrile, disidratato, sitofobo: a parte la terapia causale, la terapia igienica e sintomatica è di cruciale importanza nello scongiurare il decesso (che nei casi ben trattati è eccezionale, a meno che il rischio per la vita non sia implicito nelle condizioni tossiche e infettive scatenanti) e nell'abbreviare il decorso.

L'uscita dall'o. avviene raramente in poche ore, più frequentemeote in alcuni giorni di progressivo smorzamento dello stato sognante e di reintegrazione della coscienza.

Il paziente può non conservare alcun ricordo dell'esperienza oniroide, o può conservarne alcuni, e su questi, talvolta, costruire interpretazioni deliranti.

ANTONIO BERNABEI

ONTOGENESI

F. *ontogenèse*. - I. *ontogeny*. - T. *Ontogenie*. - S. *ontogénesis; ontogenia.*

Con il termine *ontogenesi* si indica in biologia l'insieme dei processi che conducono alla formazione di un nuovo individuo; la *filogenesi* (v.) è invece la storia dello sviluppo evolutivo delle specie.

Dalla definizione risulta evidente che negli organismi pluricellulari gran parte dell'o. si realizza nel corso dello sviluppo embrionale (*embriogenesi*), durante il quale un organismo più o meno complesso si forma a partire da una sola cellula, lo zigote. L'o. non termina però con la fine della vita embrionale, in quaoto nella maggior parte degli animali lo sviluppo prosegue anche successivamente; dopo la nascita o la schiusa si verifica infatti non solo un accrescimeoto (aumento di massa), ma anche la formazione ed il completamento di alcune strutture proprie dell'adulto.

I casi nei quali più chiaramente l'embriogenesi costituisce solo uoa parte dell'o. riguardano i gruppi nei quali si ha uno sviluppo post-embrionale ed il passaggio attraverso *stadi larvali* capaci di vita autonoma (e talvolta anche di riproduzione: fenomeni di *neotenia*), però con caratteristiche morfologiche e fisiologiche diverse da quelle dell'adulto. Gli esempi più noti riguardano gli Anfibi tra i Vertebrati e gli Insetti fra gli Invertebrati; in questi animali lo sviluppo embrionale è seguito da un periodo più o meno lungo di vita larvale ed il passaggio alla forma adulta avviene generalmente con profonde trasformazioni (*metamorfosi*) dell'organismo.

Quanto si è detto riguarda la riproduzione sessuata, che è il tipo di sviluppo più diffuso tra gli animali pluricellulari e nella quale la formazione di un nuovo individuo inizia con l'incontro e la fusione dei gameti provenienti da due genitori. Va però ricordato che in molti Metazoi la riproduzione è asessuata ed il nuovo animale non deriva da cellule germinali, ma da un gruppo più o meno numeroso di cellule somatiche di un solo individuo. Questo tipo di o. viene definito *blastogenesi* e se ne distioguooo varie modalità (scissione e gemmazione sono le più importanti) in base alla quantità e qualità delle cellule dalle quali prende origine il nuovo individuo ed al rapporto più o meno duraturo che esso mantiene coo il genitore.

I processi che si verificano durante l'embriogenesi sono stati già ampiamente trattati in altre voci (v. DIFFERENZIAMENTO; EMBRIOLOGIA; MORFOGENESI) e ad esse si rinvia per la loro descrizione; la blastogenesi non riguarda i Vertebrati, e discuterne in dettaglio esula perciò dagli interessi di quest'opera.

Sembra invece interessante considerare qui, anche se brevemente, due aspetti generali del problema dell'o. Il primo ha un interesse soprattutto (ma non esclusivamente) storico, perché riguarda due opposte teorie sullo sviluppo dei viventi dal cui contrasto ebbe origine una delle più famose controversie dell'embriologia. Il secondo riguarda i rapporti tra sviluppo dell'individuo ed evoluzione della specie, cioè tra o. e filogeoesi; il problema — aperto dall'opera di C. Darwin — occupa una posizione ceotrale nel dibattito, in questi anni particolarmeote vivace, sulle teorie dell'evoluzione.

Già con le osservazioni dei filosofi greci la riproduzione e lo sviluppo degli esseri viventi erano usciti dal dominio del mito e della superstizione per entrare in quello dei fenomeni oaturali. Accertato ehe esisteva una relazione tra l'uovo (il « germe ») e l'organismo adulto, si delinearono due diverse concezioni sulla natura di questa relazione: quella dell'*epigenesi* e quella della *preformazione*.

Secondo la teoria dell'epigenesi lo sviluppo embrionale consiste nella diversificazione progressiva di strutture sempre più complesse che non sono presenti nell'uovo. Le origini di questa teoria risalgono ad Aristotele, che la espose nel « De generatione animalium »; basandosi anche su alcune osservazioni sullo sviluppo del pulcino egli considerava infatti l'uovo costituito da materia iodifferenziata dalla quale, sotto l'influenza di un principio creativo fornito dal seme maschile, si formavano successivamente i vari organi. Convinto sostenitore di una edificazione dell'organismo da un uovo indifferenziato ed omogeneo mediante la creazione successiva di organi e strutture fu nel '600, nell'ambito del pensiero aristotelico, W. Harvey; solo più tardi però, con le osservazioni di C. F. Wolff, la teoria dell'epigenesi si affermò definitivamente come fondamento descrittivo dell'embriologia moderna.

Anche l'ipotesi della preformazione, che ammette la preesistenza nel germe di un organismo completo di tutte le sue parti e secondo la quale lo sviluppo consiste nel semplice dispiegamento ed accrescimeoto di queste parti, ha radici filosofiche molto antiche, che alcuni storici individuano nel pensiero di Empedocle e di Platone. Essa si

Digitized by Google

diffuse però soprattutto nei secc. XVII e XVIII, in rapporto al grande sviluppo delle scienze biologiche e fisiche, al moltiplicarsi delle osservazioni microscopiche, e ad un clima culturale favorevole a teorie che escludessero l'intervento di forze vitali o di altre entità metafisiche e non fossero perciò « sospette » di aristotelismo. Preformisti furono tra gli altri Fabrizio di Acquapendente, M. Malpighi, J. Swammerdam, A. Vallisnieri, A. Leeuwenhoek e, più tardi, A. Haller, L. Spallanzani, C. Bonnet. Con la scoperta degli spermatozoi (*animalculi*) annunciata nel 1677 da J. Ham e A. Leeuwenhoek, i sostenitori della preformazione si divisero in *ovisti*, che collocavano l'individuo in miniatura nell'uovo negando ogni valore allo spermatozoo, e *animalculisti*, che ritenevano invece l'organismo contenuto nello spermatozoo (celebre la raffigurazione dell'*homunculus* di N. Hartsoeker); l'uovo avrebbe avuto per essi la sola funzione di fornire nutrimento all'embrione in sviluppo. La scoperta della partenogenesi negli Afidi, compiuta da C. Bonnet nel 1745, sembrò al momento risolvere nettamente la questione in favore degli ovisti.

Anche quando l'ipotesi preformista veniva enunciata con maggiore moderazione, e si ammetteva la preesistenza non di organi già formati ma di abbozzi incompiuti (M. Malpighi nel '600, A. Haller nel '700), essa restava tuttavia preclusa a verifiche sperimentali; spinta alle estreme conseguenze logiche portava inoltre a conclusioni difficilmente sostenibili. Ne è un famoso esempio la teoria, enunciata da J. Swammerdam e sviluppata da N. Malebranche, dell'«*emboîtement des germes*»: poiché in ciascun organismo preformato è già presente l'ovaio o il testicolo, questi organi conterranno uova o spermatozoi; in ciascuna di queste cellule sarà a sua volta contenuto un organismo più piccolo, anch'esso provvisto di un ovaio o di un testicolo e perciò di uova o di spermatozoi, e così via all'infinito.

Nelle ovaie di Eva (o nei testicoli di Adamo) erano quindi presenti, al momento della creazione, tutti gli esseri umani e si ammetteva con ciò non solo la preformazione ma anche la preesistenza di tutti i germi, dovuta ad un singolo atto di creazione, all'inizio del mondo. Se questo assunto ci appare inaccettabile sul piano scientifico, va tuttavia ricordato che sul piano filosofico, nel quadro della nuova scienza meccanica della natura, « con questa concezione creazionistica e meccanicistica della formazione dei viventi si rifiutava l'idea di un continuo intervento miracoloso di Dio nella natura e si allontanavano le discusse entità metafisiche della tradizione scolastica ». Lo fa osservare in un saggio lo storico F. Mondella, il quale riporta a questo proposito le parole di G. W. Leibniz: « Quanto al moto dei corpi celesti, e più ancora, quanto alla forma delle piante e degli animali, non c'è niente di miracoloso, salvo il cominciamento di queste cose. L'organismo degli animali è un meccanismo che suppone una preformazione divina: ciò che ne segue è puramente naturale e completamente meccanico ».

Carattere comune del preformismo in tutte le sue forme era quello di considerare i cambiamenti ontogenetici come fenomeni essenzialmente quantitativi — svolgimento e *crescita* di parti — atti a rendere formalmente manifesta una diversità già presente nell'uovo (o nello spermatozoo).

La fine di questa concezione ed il definitivo prevalere dell'epigenesi come teoria dello sviluppo che considera l'uovo non come un adulto in miniatura, ma come un'entità diversa dalla quale il nuovo individuo prende origine mediante la successiva *generazione* delle parti, fu segnata dall'opera di C. F. Wolff; l'importanza delle sue osservazioni (pubblicate nel 1759 e nel 1768-69) non fu però pienamente valutata dai suoi contemporanei. Con queste osservazioni egli poté infatti dimostrare che gli organi delle piante e quelli dell'embrione di pollo si formano progressivamente, per graduale trasformazione di strutture morfologicamente più semplici; l'intestino del pulcino, ad es., si forma a partire da una membrana inizialmente piana che in seguito si incurva costituendo prima una doccia e poi un tubo.

Dalle osservazioni di Wolff, completate e confermate in una varietà di organismi nei primi decenni dell'800, ebbe inizio il progressivo e definitivo affermarsi dell'epigenesi come fondamento descrittivo dell'embriologia moderna; fu infatti interpretato in modo corretto il rapporto dinamico tra l'uovo e le forme che ne derivano nel corso dell'o.

La dimostrazione inoppugnabile di un meccanismo epigenetico dello sviluppo non implicava l'assenza di una organizzazione dell'uovo; questo concetto, che lo stesso Wolff aveva enunciato, divenne sempre più chiaro e la complessità della cellula germinale si rivelò in seguito sempre maggiore, anche se ovviamente a livelli diversi da quelli ingenuamente sostenuti dai preformisti. È questa la base concettuale sulla quale è avvenuto il superamento della storica controversia preformismo-epigenesi ed è sorta la moderna embriologia, per la quale il problema centrale dell'o. consiste nella ricerca dei meccanismi con i quali si realizza la trasformazione di un determinato tipo di complessità in un altro (v. DIFFERENZIAMENTO; EMBRIOLOGIA, *embriologia molecolare*; MORFOGENESI).

La pubblicazione nel 1859 del libro di C. Darwin sulla *Origine delle specie* introdusse nel pensiero biologico l'idea — fino allora mai così chiaramente e compiutamente espressa — di uno sviluppo evolutivo delle specie, segnando con ciò il definitivo ingresso della dimensione storica nelle scienze della natura; da allora il problema dello sviluppo dell'individuo, cioè dell'o., è apparso legato a quello della storia evolutiva della specie, cioè della filogenesi.

Una somiglianza tra gli stadi embrionali di animali più complessi e gli adulti di forme inferiori era stata in effetti già notata nelle molte osservazioni comparative compiute nella prima metà dell'800. Prima che Darwin introducesse il concetto di evoluzione era però chiaramente impossibile comprendere il significato generale di queste osservazioni, ed i risultati ottenuti dallo studio comparativo dei processi ontogenetici venivano considerati soprattutto come elemento utile per una migliore classificazione zoologica. In questo quadro pre-darwiniano si distingue per la sua completezza e importanza l'opera di E. von Baer, che nel 1828 enunciò una serie di proposizioni generali sullo sviluppo, ponendo le basi di quella « teoria della ricapitolazione » che doveva poi trovare larga diffusione, in ambito evoluzionistico, con la famosa « legge biogenetica fondamentale » di E. Haeckel. I punti fondamentali della teoria sono i seguenti: durante lo sviluppo i caratteri generali, comuni a vasti gruppi zoologici, appaiono prima di quelli speciali, propri di gruppi più ristretti; nel corso dell'o. la divergenza morfologica tra animali appartenenti a specie diverse aumenta continuamente; gli stadi precoci di sviluppo di un animale non somigliano agli adulti di forme più semplici, ma a stadi embrionali di questi.

In questa enunciazione, che precede di trent'anni la pubblicazione dell'*Origine delle specie*, non vi è naturalmente alcun accenno all'evoluzione (von Baer, vissuto fino al 1876, non accettò peraltro neppure in seguito la teoria di Darwin); essa contiene tuttavia gli elementi che permisero successivamente a F. Müller e ad E. Haeckel

di formulare la legge divenuta universalmente nota con l'aforisma (1874) « l'ontogenesi ricapitola la filogenesi ».

Definita l'o. come storia dell'individuo, cioè come successione degli stadi embrionali attraverso cui passa durante lo sviluppo ciascun organismo, e la filogenesi come storia della specie, cioè come successione delle tappe attraversate nel corso dei tempi dalle diverse linee animali e vegetali, si può affermare, con le parole di F. Müller, che « ciascun organismo riproduce nel rapido e breve corso del suo sviluppo i più importanti dei cambiamenti di forma attraverso i quali sono passati i suoi antenati, conformemente alle leggi dell'eredità e dell'adattamento, nel lento e lungo corso della loro evoluzione paleontologica ».

Sarebbe impossibile considerare in questa sede le numerose critiche che, dal momento della sua formulazione ad oggi, sono state rivolte alla legge di Müller-Haeckel e riferire sulle accese polemiche che — nel quadro del dibattito sulle teorie evoluzionistiche (v. EVOLUZIONE) — si sono svolte a proposito della sua validità. Indipendentemente dal valore che le si può attualmente attribuire, è tuttavia certo che essa rappresentò la prima chiara affermazione di un rapporto fra l'o. e l'evoluzione e che questa impostazione diede un grandissimo impulso agli studi di embriologia comparata, favorendo con ciò l'acquisizione di una serie di dati riguardanti tutti i grandi gruppi animali.

Nessun embriologo ritiene oggi che lo schematismo estremo della « legge biogenetica » sia adeguato a rappresentare in tutta la loro complessità i rapporti tra sviluppo dell'individuo ed evoluzione della specie; resta però il fatto che il principio della ricapitolazione, descritto da von Baer e sul quale la legge si basa, permette la spiegazione razionale di una serie di fenomeni che si osservano studiando comparativamente lo sviluppo embrionale. Si può dire, con le parole di W. J. Hamilton, che « per ogni fenomeno che non sembra possibile inquadrare nella moderna teoria della ricapitolazione se ne possono citare mille che senza di essa non trovano spiegazione » oppure si può assumere una posizione più critica ed accettare la validità generale del principio nell'ambito evoluzionistico, senza però trascurare l'importanza di quei fenomeni ontogenetici nei quali la ricapitolazione appare approssimativa, incompleta o assente.

Per quanto riguarda i Vertebrati, nei quali la ricapitolazione si osserva con maggiore facilità perché l'o. è costituita da una lunga sequenza di eventi in relazione causale, è un dato di fatto che gli embrioni sono molto più simili tra loro degli adulti; la diversità emerge durante lo sviluppo, aumenta gradualmente, e coincide in genere con un aumento della complessità organizzativa.

Questo non significa che un embrione umano somigli durante lo sviluppo successivamente alla forma adulta di un pesce, di un anfibio, di un rettile e di un uccello; e neppure che gli stadi embrionali che attraversa siano identici alle forme embrionali di questi animali. Però nello sviluppo dell'embrione umano, e più genericamente di un mammifero, certamente si susseguono stadi che somigliano a quelli embrionali delle classi inferiori di Vertebrati. Le somiglianze riguardano strutture esclusivamente embrionali, che scompaiono cioè in tutti i Vertebrati al termine dello sviluppo, e strutture che si formano in tutti gli embrioni, ma seguono poi un destino differente nelle diverse classi. Questo destino può essere l'evoluzione verso strutture definitive, la trasformazione in organi completamente diversi, oppure la involuzione.

Di questi fenomeni si è detto in altre voci (v. EMBRIOLOGIA, *embriologia comparata; embriologia umana*) e qui ne verranno perciò ricordati solo alcuni esempi particolarmente importanti. La *corda dorsale* (definitiva negli adulti dei Cordati inferiori) rappresenta in tutti i Vertebrati un organo di sostegno dell'embrione e ne restano nell'adulto solo residui; le *fessure branchiali* sono presenti nell'embrione di tutti i Vertebrati, ma da esse derivano branchie solo negli animali a respirazione acquatica (Pesci e larve degli Anfibi); il *mesonefro* (rene intermedio) si forma e funziona in tutti gli embrioni, ma resta nell'adulto solo nei Pesci e negli Anfibi, in quanto nei Rettili, negli Uccelli e nei Mammiferi subisce una involuzione e viene sostituito dal metanefro o rene definitivo.

Naturalmente il discorso diventa più complesso (e portarne qui esempi sarebbe fuori luogo) quando si cerca di applicare il principio della ricapitolazione a *phyla* diversi da quello dei Cordati, al quale appartengono i Vertebrati.

Nessun biologo contesta attualmente l'esistenza di un rapporto tra lo sviluppo dell'individuo e la storia evolutiva della specie; questo rapporto, strettamente legato alla indiscutibile realtà dell'evoluzione biologica, appare infatti documentato con assoluta evidenza da una innumerevole serie di osservazioni che l'embriologia comparata ha accumulato dall'800 ad oggi.

La discussione è invece aperta — oggi più che mai — sul modo di intendere questo rapporto che, come si è detto, non può essere schematizzato nella legge di Müller-Haeckel né pienamente esaurito con il principio della ricapitolazione, al quale esistono numerose eccezioni.

Entrare dettagliatamente nel merito di questa discussione è chiaramente impossibile, soprattutto perché essa è uno dei temi sui quali si svolge la critica che proprio in questi anni viene mossa alla cosiddetta « teoria sintetica » del neo-darwinismo (v. EVOLUZIONE); sarà quindi sufficiente ricordare che si sta attualmente affermando una concezione dei fenomeni evolutivi nella quale lo studio dei processi ontogenetici acquista un rilievo maggiore che in passato. In particolare si tende a considerare sempre più la successione filogenetica delle forme come il risultato di un cambiamento dei meccanismi epigenetici che operano durante la morfogenesi, e si sottolinea in questo quadro la possibilità che grandi risposte alla selezione possano essere ottenute mediante un piccolo numero di cambiamenti genetici capaci di modificare la successione temporale degli eventi morfogenetici (eterocronia). Ciò porta alcuni — in contrasto con la « teoria sintetica » per la quale la selezione ambientale è l'unico fattore che regola una evoluzione morfologica teoricamente illimitata — ad ammettere che esistano limitazioni intrinseche (*constraints*) capaci di controllare il processo evolutivo a livello genetico ed epigenetico, restringendo drasticamente la gamma delle novità morfologiche possibili; scrive a questo proposito P. Alberch: « Nella evoluzione la selezione può decidere il vincitore di un determinato gioco, ma è lo sviluppo che definisce in modo non casuale i giocatori ».

Bibliografia

Alberch P., *Ontogenesis and Morphological Diversification*, in *Am. Zool.*, 1980, **20**, 653.
Balinsky B. I., *Introduzione alla embriologia*, 1980, Zanichelli, Bologna.
Blanc M., *Les théories de l'évolution aujourd'hui*, in *Recherche*, 1982, **13/129**, 26.
Bonner J. T. ed., *Evolution and Development. Life Sciences Res. Rep. 22*, 1982, Springer, Berlin.
Davenport R., *An Outline of Animal Development*, 1979, Addison-Wesley, Reading, Mass.
Gardner E. J., *History of Biology*, 1972, Burgess, Minneapolis.
Gould S. J., *Ontogeny and Phylogeny*, 1977, Harvard Univ. Press., Cambridge, Mass.

Digitized by Google

Hamilton W. J., Boyd J. D., Mossman H. W., *Human Embryology*, 1976, Macmillan, London.
Løvtrup S., *Epigenetics. A Treatise on Theoretical Biology*, 1974, Wiley, New York.
Mondella F., *Biologia e filosofia*, in Geymonat L., *Storia del pensiero filosofico e scientifico*, vol. 3, 1971, Garzanti, Milano.
Montalenti G., *Storia della biologia e della medicina*, in Abbagnano N., *Storia delle scienze*, vol. 3/1, 1965, UTET, Torino.
Montalenti G., *L'evoluzione*, 1972, Einaudi, Torino.
Needham J., *A History of Embryology*, 1975, Arno Press, New York.
Oppenheimer J. M., *Essays in the History of Embryology and Biology*, 1967, MIT Press, Cambridge, Mass.
Padoa E., *Storia della vita sulla terra. L'evoluzione delle piante e degli animali*, 1971, Feltrinelli, Milano.
Ranzi S., *Gli embrioni e l'evoluzione*, in *Contributi Centro Linceo Interdisciplinare*, 1978, 41, 7 (*IV Seminario sulla Evoluzione Biologica*, Roma, 1977).
Rostand J., *Piccola storia della biologia*, 1949, Einaudi, Torino.
Torrey T. W., *Morphogenesis of the Vertebrates*, 1971, Wiley, New York.

SALVATORE RUSSO-CAIA

OOSPOROSI

F. *oosporose*. - I. *oosporosis*. - T. *Oosporose*. - S. *oosporosis*.

Il termine *oosporosi* è stato usato in passato per indicare le lesioni indotte da specie di *Oospora* (*O. minutissima*, *O. canina*, etc.), che oggi sono passate in sinonimia con altre appartenenti a generi diversi, quali *Microsporum*, *Achorion*. Tale denominazione, pertanto, non ha più ragione di essere utilizzata.

RED.

OPISTHORCHIS GENERE

Il genere appartiene alla famiglia *Opisthorchiidae* (*Digenea*, *Trematoda*, *Platyhelminthes*) e annovera numerose specie parassite di mammiferi, per lo più cani, gatti e volpi, e di uccelli ittiofagi. Alcune specie (*Opisthorchis felineus* nell'Europa centromeridionale e orientale, nel Sudest Asiatico e in India; *O. viverrini* nel Sudest Asiatico, soprattutto in Thailandia; *O. noverca* in India) parassitano anche l'uomo, che si infesta mangiando pesci di acqua dolce (Ciprinidi e Salmonidi), crudi o malcotti, con le metacercarie incistate nei muscoli; queste, dal duodeno, risalgono lungo i dotti biliari e si trasformano in vermi adulti che vivono per diversi anni e causano una distomatosi epatica (v. DISTOMATOSI).

Sono trematodi di piccole dimensioni (ca. $1 \times 0{,}2$-$0{,}3$ cm), di forma lanceolata, arrotondata posteriormente; l'intestino si biforca in due ciechi che si estendono lateralmente lungo tutto il corpo dell'animale; i testicoli sono lobati, disposti nella parte posteriore; l'utero è molto circonvoluto e i vitellogeni sono disposti lateralmente; il poro genitale si apre anteriormente alla ventosa ventrale. Le uova, opercolate, quando eliminate sono già infestanti per il 1° ospite intermedio.

GIANFRANCO BORTOLETTI

OPOTERAPIA

F. *opothérapie*. - I. *opotherapy*. - T. *Opotherapie*. - S. *opoterapia*.

Il termine *opoterapia*, inteso in senso strettamente etimologico, indica un intervento terapeutico che utilizza preparazioni realizzate con estratti (gr. *opòs* 'succo') d'organo: esso viene riferito, nell'accezione comune, in particolar modo agli estratti dalle ghiandole endocrine. All'impiego terapeutico di estratti di altri organi va riservato il nome di *organoterapia* (v.) e all'impiego di ormoni, estrattivi o sintetici, la denominazione di *ormonoterapia* (v.).

Le preparazioni opoterapiche e organoterapiche hanno esercitato per lungo tempo un fascino particolare sul medico e fino a qualche anno fa in alcuni paesi, tra cui l'Italia, hanno avuto un largo impiego pratico. Al giorno d'oggi, con l'avvento di tecniche estrattive e sintetiche avanzate, l'opo- e l'organoterapia hanno ceduto il passo alle preparazioni a base di prodotti chimicamente identificati e biologicamente omogenei. Ad es. in Italia, nel 1966, le specialità farmaceutiche a base di vari tipi di estratto di cuore erano 18, nel 1982 l'Informatore Farmaceutico ne elenca una sola.

Per quello che riguarda più strettamente gli opoterapici, sono ancora usati gli estratti di corteccia surrenale e di tiroide; tutti gli altri (ipofisi, ovaio, testicolo) sono stati praticamente abbandonati.

RED.

OPPENHEIM, MALATTIA DI: v. MIOATONIA CONGENITA (IX, 1598).

OPPIO

F. *opium*. - I. *opium*. - T. *Opium; Mohnsaft*. - S. *opio*.

L'oppio è il succo denso, di color bianco-latteo (latice), che gocciola lentamente dalle pareti della capsula del *Papaver somniferum* L. o da altre varietà di *Papaveraceae*, allorché, con adeguata incisione, si siano recisi i canali laticiferi che percorrono longitudinalmente la capsula non ancora pervenuta alla maturità.

Il succo si ispessisce rapidamente assumendo colore oscuro, piceo, e si raggruma sulla superficie della capsula, donde viene in seguito asportato accuratamente con apposite spatole. La quantità di succo che si ottiene dipende dal tempo in cui si incide la capsula e dalla destrezza dell'operazione.

Il rendimento in o. varia secondo la natura del terreno e del clima, l'abilità dei raccoglitori e l'annata: praticamente è variabilissimo. Un ettaro può fornire da 5 a 70 kg per anno.

L'o. bruto ha odore forte, caratteristico sapore amaro, un po' acre, è in parte solubile in acqua (la raccolta si pratica, infatti, in giornate secche per impedire che l'acqua diluisca e asporti il succo); si presenta come una massa tenace che esposta all'aria annerisce sempre più e si dissecca lentamente diventando fragile, con frattura brillante; si rammollisce al calore e al contatto col fuoco, brucia scoppiettando, emettendo vapori densi. L'incorporazione di materie estranee, come spesso succede per sofisticazione, altera presto l'odore, il sapore e la consistenza della pasta. L'o. ha reazione lievemente acida e si conserva indefinitamente. Sovente, quando è ancora pastoso, si ricopre di muffe verdastre. Questa vegetazione superficiale può alterare il tasso di morfina, favorendo l'ossidazione dell'alcaloide.

Osservata al microscopio, la polvere di o. mostra globuli isolati e agglutinati di color giallo-bruno (lacrime) in mezzo a granulazioni amorfe rosso-brune.

La costituzione dell'o. bruto è molto complessa: contiene acqua, alcaloidi, prodotti minerali (calcio, magnesio e qualche sale alcalino), acidi organici (ac. meconico) e acidi minerali, gomme o sostanze resinose, sostanze albuminose non definite, materie coloranti.

I monopoli dei diversi paesi produttori ed esportatori provvedono a un disseccamento uniforme e costante che assicura un titolo fisso d'idratazione (*consistenza*). Per accordi internazionali s'è altresì prescritta una quantità fissa di morfina (10% a + 60 °C, vale a dire, ca. 8,5% all'85% di consistenza). Questo tasso dell'o. commerciale viene assicurato mediante aggiunta di materie estranee (polveri inerti) per riportare il tasso di morfina (che è generalmente più elevato, oltre che variabilissimo secondo le provenienze dell'o.) alla debita proporzione.

Digitized by Google

Ma l'o. viene preparato anche per fumare. In tale caso non può venire adoperato l'o. bruto né quello medicinale. Occorre privare l'o. di quelle sostanze che gli conferiscono odore sgradevole, irritante, rendono difficile la sua combustione e aumentano la tossicità della droga.

Tale o. si chiama o. *preparato* o *chandoo* (o *chandu*, dall'hindi). La *preparazione* consiste in complesse operazioni di ebollizione, torrefazione, filtrazione, invecchiamento.

L'o. è prodotto nel mondo in fortissima quantità. Sono paesi coltivatori di papavero da o. la Cina, l'India, Formosa, la Thailandia, l'U.R.S.S., Ceylon, l'Iran, l'Afghanistan; ed in Europa: la Turchia, la Grecia, la Jugoslavia, la Bulgaria. Anche in Italia saggi di coltivazioni sperimentali a Napoli e in Puglia hanno dato buoni risultati in contenuto di morfina. Nel 1938 la coltura del papavero occupava in Europa ca. 35.000 ha.

L'o. contiene non meno di 25 alcaloidi. Da questa droga fu estratto ai primi dell'800 il primo alcaloide conosciuto: la morfina. Gli alcaloidi sono combinati con acidi organici e inorganici: l'ac. meconico, l'ac. lattico, l'ac. solforico, l'ac. fosforico.

Gli alcaloidi finora conosciuti sono i seguenti: *morfina, codeina, neopina, pseudomorfina, tebaina, narcotina, gnoscopina, ossinarcotina, narceina, papaverina, laudanosina, laudanina, laudanidina, codamina, papaveramina, santalina, protopapaverina, meconidina, lantopina, protopina, criptopina, rheadina, idrocotarnina, porfirossina.*

Gli alcaloidi più importanti sono la morfina (v.), la codeina (v.), la tebaina (v.), la papaverina (v.), la narcotina, la narceina. Un buon o. contiene ca. il 10% di morfina, il 2-6% di narcotina, l'1% di codeina, lo 0,5% di tebaina, percentuali inferiori degli altri alcaloidi.

Uso. – L'o. è una delle droghe più note e più impiegate nel mondo, sia a fini terapeutici che a fini voluttuari. Le sue virtù terapeutiche furono note a Dioscoride (II sec. d. C.) che ne discusse e da cui proverrebbe la formula dello sciroppo *diacodion*, capostipite delle preparazioni galeniche oppiacee. Da Paracelso a Sydenham, a van Swieten l'elogio delle virtù terapeutiche dell'o. s'accompagna al progresso della medicina. L'isolamento di principi attivi, segnatamente della morfina, della codeina, della papaverina, ha notevolmente ridotto l'impiego esclusivo dell'o. nelle numerosissime indicazioni. Tuttavia la polvere di o. e le sue preparazioni galeniche continuano a figurare in tutte le farmacopee ivi inclusa quella europea. Gli effetti farmacologici dell'o. corrispondono, *grosso modo*, a quelli della morfina (v.) e sono, quindi, soprattutto *analgesici*.

La dose massima terapeutica di polvere di o. per gli adulti è di 0,15-0,50 g nelle 24 h; la dose mortale oscilla tra 2-3 g. Sensibilissimi agli oppiacei sono i bambini, specie i lattanti.

Tra le preparazioni galeniche officinali, oggi raramente usate: *o. in polvere*; *tintura di o.*, detta anche *tebaica* (dal nome della città di Tebe, antico centro di produzione dell'o. nell'alto Egitto): risulta composta di 1 parte di o., 10 parti di alcol a 70° (1,5 g *pro dose*, 5 g nelle 24 h); *polvere del Dover*: polvere d'o. 1 parte, polvere di radice d'ipecacuana 1 parte, lattoso 8 parti (*pro dose* 1 g, 4 g nelle 24 h); *laudano* o *laudano liquido del Sydenham*: estratto d'o. 50 parti, tintura di zafferano 150 parti (*pro dose* 1,50 g, 5 g nelle 24 h).

Se gli effetti terapeutici dell'o. si possono soprattutto riportare alla morfina, si può riportare il quadro dell'*intossicazione* da o. a quello dello stesso alcaloide fondamentale. In occidente, oggi, l'intossicazione acuta da o. è assai rara. Ma fu frequente nel secolo passato e frequenti furono soprattutto le intossicazioni da laudano (anche a scopo infanticida per l'estrema sensibilità dei bambini). Si descrivono una forma fulminante e una forma acuta. La prima (per dose eccessiva o sensibilità del soggetto) con coma immediato, midriasi, respirazione stertorosa, polso debolissimo; talvolta convulsioni (specie nei bambini) e morte entro 1-2 h. La seconda, caratterizzata da viva agitazione (entro 1 h dall'ingestione), congestione facciale, miosi, lucidità mentale, secchezza alle fauci, sete intensa, respiro e polso lento con intermittenze, nausea, sudori, prurìti, vertigini, iperestesie, oliguria. Più tardi il soggetto cade in un sopore progressivo che passa in coma, con polso piccolo, celere, irregolare, respiro di Cheyne-Stokes. Spiccata è l'oliguria o l'anuria. La morte si ha in 24-40 h.

Il ristabilimento, nei casi favorevoli, è lento e dura parecchi giorni. Il trattamento è affidato al lavaggio dello stomaco e agli antidoti (nalossone; v. NALORFINA E ANALOGHI).

L'o. non ha soltanto impiego medicinale: viene ingerito e fumato a scopo voluttuario e sostiene le più diffuse tossicomanie del mondo. L'ingestione di pastiglie, pillole di o., di bevande in cui vengono disciolte (tisane, sciroppi, tè, caffè, etc.) costituisce l'*oppiofagia*. Essa è diffusa nel prossimo Oriente e in Indonesia, specie fra le classi popolari. L'ingestione di laudano, che ha avuto i suoi adepti fra gli occidentali, può rientrare nell'oppiofagia. Ben altrimenti diffusa è l'abitudine di fumare l'o. Contro questa tossicomania sostenuta dalle immense colture di papavero sonnifero, da un'abitudine secolare e dal bisogno che si instaura rapidamente nei consumatori, lottano tenacemente i governi civili sottoponendo la produzione e il traffico dell'o. a severissimi controlli e repressioni.

L'o. (*chandoo*) viene fumato in apposite pipe, costituite da un lungo (50-80 cm) tubo di bambù o d'altro materiale più pregiato (avorio, giada, oro, argento) munito a un'estremità di una cavità rivestita di materiale incombustibile, ove viene introdotto mediante un ago un grumetto d'oppio, debitamente rammollito e combusto sul momento al calore di una lampada di tipo speciale (*keden*).

Il fumatore, generalmente sdraiato su un giaciglio, aspira a intervalli regolari le boccate di fumo esaurendo, in un paio di minuti (20-30 aspirazioni), l'o. L'operazione viene ripetuta varie volte. Un fumatore medio fuma, in una seduta, una dozzina di dosi (1-2 g d'o.). I fumatori inveterati si spingono a 40-60 «pipe» al giorno. Quando lo *chandoo* è stato fumato lascia nella parete interna del fornelletto della pipa un residuo costituito da ceneri e da tracce di o. non fumato: il *dross* (scorie). Questo materiale contiene ancora morfina e spesso in notevole quantità, sicché si presta ad essere ancora utilizzato e persino per più di una volta: è la «cicca» del povero, ricercatissima dalle classi diseredate. A causa della sua particolare tossicità, la vendita e la circolazione ne sono interdette.

Fumare l'o. è un'arte che vuole una certa esperienza e tecnica (scelta dell'o., temperatura della combustione, ritmo delle aspirazioni, posizione del fumatore, etc.). Il fumatore cade in uno stato di assopimento fisico e di viva ideatività, silenziosa e raccolta, con completo distacco dalle pene fisiche e morali abituali. Non si hanno allucinazioni né perdita della coscienza. Si tratta di una lieve intossicazione psichica e non sensoriale, con un senso gradevole di superamento dei confini del tempo, dello spazio, delle normali capacità percettive e intellettive del soggetto. A questa fase di quieto e confortevole benessere subentra una sensibile depressione psicofisica di varia durata.

La dipendenza dall'o. è abbastanza individuale e non mancano soggetti che possono contenere il vizio e limitarne accortamente i danni, anche se nella maggior parte dei casi gli oppiomani vanno incontro ad un progressivo decadimento fisico fino alla cachessia e la morte.

V. FARMACODIPENDENZA (VI, 814); CODEINA (IV, 303); MORFINA (IX, 1910); PAPAVERINA; TOSSICOMANIE.

Bibliografia

Claus E. P., Tyler V. E., *Pharmacognosy*, 1965, Lea & Febiger, Philadelphia.

PIETRO DI MATTEI*

OPSONINE

F. *opsonines*. - I. *opsonins*. - T. *Opsonine*. - S. *opsoninas*.

Le opsonine sono sostanze presenti nel plasma, capaci di aumentare la fagocitosi (v.; di qui il nome, der. del gr. *opsōnéo* 'far provvista di viveri'). Questa, come è noto, rappresenta nei mammiferi un importante meccanismo di difesa contro l'invasione dei microrganismi, e richiede, per la sua attuazione, il contatto tra microrganismo e fagocita. Le o. favoriscono, appunto, tale contatto.

Le più importanti o. sono rappresentate da anticorpi specifici delle sottoclassi IgG1 e IgG3 delle immunoglobuline IgG (v. IMMUNOGLOBULINE), e dal complemento.

Le immunoglobuline specifiche si legano, attraverso il sito di combinazione, al microrganismo, mentre la porzione Fc della loro molecola si fissa al recettore corrispondente presente sulla superficie del fagocita, realizzando il contatto tra questo e il microrganismo.

L'attività opsonizzante del complemento (v.) è dovuta al suo componente C3 (e precisamente C3b), per il quale pure esiste un recettore specifico sulla superficie del fagocita. C3 è attivato, nell'attivazione del complemento, sia secondo la via classica che secondo la via alternativa (properdinica). Nel primo caso è una reazione antigene-anticorpo che lega il complemento, avviandone la sequenza emolitica; così avviene, ad es., l'opsonizzazione da parte degli anticorpi specifici della classe IgM e, presumibilmente, quella dovuta ad anticorpi naturali. L'attivazione della via alternativa non è, viceversa, subordinata alla presenza di anticorpo specifico; ad es., molti polisaccaridi presenti sulla superficie di batteri e funghi sono capaci di tale attivazione; anche in questo caso viene attivato il C3b, che, fissandosi al recettore corrispondente del fagocita, stabilisce il contatto tra questo e il microrganismo.

Recettori per la porzione Fc delle immunoglobuline e per il C3b sono presenti sulla superficie dei granulociti, dei monociti e dei macrofagi.

IgG normali isolate da animali non immuni partecipano talora al processo dell'opsonizzazione; ciò si verifica, ad es., nel caso degli pneumococchi. Anche al sistema properdinico, termolabile, è stata attribuita una funzione opsonizzante, importante negli stadi iniziali dell'infezione, prima della comparsa di anticorpi specifici (v. PROPERDINA).

Tra le o. non immuni si segnala anche la *fibronectina*. Si tratta di un'α_2-glicoproteina, che si trova sia allo stato libero nel plasma che sulla superficie delle cellule che la producono. La forma plasmatica svolge, appunto, funzione opsonizzante, mentre quella legata alla superficie cellulare esplica un ruolo nella regolazione dei fenomeni di adesione cellulare.

Si può misurare il potere opsonizzante di un siero mediante un test di fagocitosi *in vitro* (v. FAGOCITOSI [VI, 648]) effettuato in un mezzo privo di siero, utilizzando microrganismi preincubati con il siero in esame a diluizioni scalari e confrontando i risultati con quelli ottenuti in un test analogo, nel quale i microrganismi vengono preincubati in presenza di siero umano normale AB a diluizioni corrispondenti.

In passato, le sostanze presenti nei sieri immuni, dotate della capacità di aumentare la fagocitosi, sono state indicate con il termine *batteriotropine* (v.), in opposizione a quelle, capaci di analoga azione, presenti nei sieri normali e denominate *o.* Alla luce delle conoscenze attuali tale differenziazione, basata anche su altri elementi, non è più sostenibile e pertanto i due termini, *batteriotropine* e *o.*, si possono considerare equivalenti; il primo va scomparendo dai trattati di immunologia e microbiologia a favore del secondo.

Bibliografia

Fudenberg H. H., Stites D. P. *et al.*, *Basic and Clinical Immunology*, 1978, 2 ed., Lange, Los Altos.
Weir D. M., *Handbook of Experimental Immunology*, 1978, 3 ed., Blackwell, Oxford.

CLELIA COLLOTTI

ORBITA

F. *orbite*. - I. *orbit*. - T. *Augenhöle; Orbita*. - S. *órbita*.

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA

SOMMARIO

Costituzione delle pareti ossee

Le orbite sono 2 cavità che hanno la forma di una piramide quadrangolare con l'asse leggermente inclinato in basso e all'interno: gli assi delle due o. prolungati posteriormente si incontrerebbero in corrispondenza della sella turcica, formando un angolo da 40 a 45°.

Le cavità orbitarie presentano 1 base, 4 pareti e 1 apice (fig. 1, *a sinistra*).

La *base*, che corrisponde all'apertura anteriore, ha forma quadrangolare e il suo *bordo*, o *margine* (fig. 1, *a destra*), è costituito: in alto, dal frontale con le sue 2 apofisi orbitarie, esterna e interna; all'interno e in basso, dall'apofisi montante del mascellare superiore; all'esterno e in basso, dall'osso zigomatico o malare; in basso, dal mascellare superiore. Fra il terzo medio e il terzo interno, all'incirca, del bordo orbitario superiore si trova l'incisura sopraorbitaria, spesso convertita in foro, attraverso la quale passano il nervo frontale esterno, o sopraorbitario, e l'arteria sopraorbitaria. Sotto il bordo orbitario inferiore, alla metà ca., trovasi il foro sottorbitario dal quale fuoriesce il nervo sottorbitario, o mascellare superiore, con i vasi che l'accompagnano.

La *parete superiore*, o *volta, dell'orbita* (fig. 2, *A*) è formata, in avanti, dal frontale (v. CRANIO) e indietro dalla piccola ala dello sfenoide (v. CRANIO) ed è in rapporto con la fossa cranica anteriore e con i lobi frontali dell'encefalo che essa contiene. È molto sottile, obliquamente diretta dall'avanti all'indietro e dall'alto al basso ed è lunga, in media, 48 mm.

Digitized by Google

Fig. 1. *A sinistra*: o. vista d'insieme. 1) Osso frontale; 2) piccola ala dello sfenoide (faccia orbitale); 3) faccia orbitale della grande ala dello sfenoide; 4) apofisi orbitaria esterna dell'osso frontale; 5) fossetta lacrimale; 6) processo frontale dell'osso zigomatico, con suo (7) tubercolo esterno; 8) fessura sfenoidale od orbitaria superiore; 9) foro zigomatico-facciale del condotto malare; 10) faccetta orbitaria e foro zigomatico-orbitario dell'osso malare; 11) osso malare; 12) fessura sfenomascellare od orbitaria inferiore; 13) foro grande rotondo; 14) orificio esterno del canale infraorbitale; 15) faccetta orbitaria del mascellare; 16) processo frontale del mascellare; 17) doccia lacrimale; 18) *os unguis*; 19) apofisi orbitaria interna dell'osso frontale; 20) faccetta orbitale (*os planum* o lamina papiracea) dell'etmoide; 21) foro etmoidale; 22) fossetta della puleggia del muscolo grande obliquo; 23) incisura sovraorbitaria; 24) forame ottico; 25) faccia orbitaria dell'osso palatino. Nel riquadro posto *in alto* viene illustrato schematicamente il bordo orbitario osseo.

La *parete inferiore*, o *pavimento, dell'orbita* (fig. 2, *B*), è formata, dall'avanti all'indietro: dall'osso zigomatico, dal mascellare superiore e dal processo orbitario del palatino (v. FACCIA). Essa è attraversata da un solco che, in avanti, si trasforma nel canale sottorbitario. È diretta obliquamente dall'avanti all'indietro e dal basso verso l'alto, ed è lunga, in media, 46 mm e spessa 2-3 mm.

La *parete esterna* (fig. 2, *C*) è formata dalla grande ala dello sfenoide, dall'apofisi orbitaria del malare e dal frontale ed è in rapporto, anteriormente, con la fossa

Fig. 2. *A*) Parete superiore dell'o. 1) Fossetta lacrimale; 2) forami etmoidali anteriore e posteriore; 3) canale ottico; 4) seno sfenoidale; 5) cellule etmoidali; 6) fossa nasale; 7) apofisi orbitaria interna dell'osso frontale; 8) incisura sovraorbitaria. *B*) Parete inferiore dell'o. 1) Cellule etmoidali; 2) seno sfenoidale; 3) corpo dello sfenoide; 4) processo clinoideo anteriore; 5) sella turcica; 6) lamina quadrilatera dello sfenoide; 7) canale vidiano; 8) foro spinoso; 9) foro ovale; 10) foro grande rotondo; 11) fessura sfenoidale od orbitaria superiore; 12) apofisi orbitaria dell'osso malare; 13) porzione anteriore della parete laterale dell'o.; 14) fessura e canale sfenomascellare; 15) solco infraorbitale; 16) doccia e canale lacrimale. *C*) Parete esterna dell'o. 1) Seno frontale; 2) faccia mediale del processo zigomatico dell'osso frontale e fossetta lacrimale; 3) faccia orbitale della grande ala dello sfenoide; 4) faccia orbitale dell'osso zigomatico e foro zigomatico-orbitale; 5) fessura orbitale inferiore; 6) solco infraorbitale; 7) seno mascellare; 8) fessura orbitale superiore; 9) foro rotondo; 10) canale vidiano. *D*) Parete interna dell'o. 1) Osso frontale; 2) lamina papiracea e fori etmoidali; 3) osso nasale; 4) doccia lacrimale; 5) canale nasolacrimale; 6) foro infraorbitario; 7) osso malare (e foro zigomatico-facciale); 8) processo coronoideo della mandibola; 9) processo orbitofrontale dell'osso zigomatico.

temporale. È molto sottile e ha direzione molto obliqua dall'avanti all'indietro e dall'esterno all'interno (ca. 45°).

La *parete interna* (fig. 2, *D*) è costituita, dall'avanti all'indietro: dall'apofisi montante del mascellare superiore, dall'*unguis* (v. FACCIA), dall'*os planum* o lamina papiracea dell'etmoide, e dalla faccia esterna del corpo dello sfenoide (v. CRANIO). È separata dalla cavità nasale mediante le cellule etmoidali. Indietro, è in rapporto col seno sfenoidale; in avanti, talvolta, con il seno mascellare e con le fosse nasali. Lungo l'angolo superointerno si trovano i 2 fori etmoidali, anteriore e posteriore, nei quali passano le arterie ed i nervi etmoidali, anteriori e posteriori. Inoltre, poco dietro il bordo orbitario, all'angolo inferointerno, trovasi la *doccia lacrimale*, costituita dalla branca montante del mascellare superiore e dall'*unguis* e nella quale è situato il sacco lacrimale. Alla doccia lacrimale fa seguito un canale osseo che contiene il dotto lacrimale e sbocca nel meato inferiore delle fosse nasali. La parete interna ha direzione parallela al piano mediano ed è sottilissima.

Verso il fondo dell'o. esistono 3 aperture: la fessura sfenosfenoidale, la fessura sfenomascellare e il foro ottico.

La *fessura sfenosfenoidale*, o *orbitaria superiore*, corrisponde all'angolo superoesterno dell'o. ed è situata fra la piccola e la grande ala dello sfenoide. Ha la forma di una virgola con grossa estremità inferiore e mediale. Al suo margine interno presenta un piccolo tubercolo sul quale si inserisce l'anello tendineo dello Zinn. È la più ampia comunicazione fra l'o. e la fossa cranica media. Dà passaggio ai nervi nasociliare, frontale e lacrimale (rami della 1ª branca del V paio dei nervi cranici), al nervo oculomotore comune (III paio), al nervo patetico o trocleare (IV paio), al nervo oculomotore esterno o abducente (VI paio), alle vene oftalmiche superiore e inferiore, alla radice simpatica del ganglio ciliare. L'apice dell'o. corrisponde alla parte più interna di questa fessura. La *fessura sfenomascellare*, o *orbitaria inferiore*, è situata all'angolo inferoesterno dell'o.: si inizia sotto e lateralmente al foro ottico e giunge fino a ca. 2 cm dal margine orbitario inferiore. Comunica, anteriormente, con la fossa infratemporale, o zigomatica, posteriormente con la fossa pterigopalatina, e dà passaggio, nella sua parte esterna, al nervo zigomatico e, nella parte interna, ai rami orbitari del ganglio sfenopalatino, nonché a un'anastomosi fra la vena oftalmica inferiore e il plesso pterigoideo. Il *foro ottico* giace al disopra e all'interno della fessura sfenosfenoidale; ad esso fa seguito il canale ottico, che ha stretti rapporti di vicinanza col seno sfenoidale e, talora, anche con qualche cellula etmoidale posteriore. Nel canale ottico passano il nervo ottico con le sue guaine e l'arteria oftalmica, che è situata sotto e lateralmente al nervo. Attorno all'arteria si trovano alcuni ramuscoli simpatici.

La base dell'o. è chiusa da un setto fibroso, il *septum orbitae*, detto anche *fascia tarsorbitaria*, che perifericamente, si inserisce sul contorno dell'o., confondendosi col periostio; al centro, si continua con i tarsi delle palpebre.

Dalle estremità esterna e interna dei tarsi si staccano 2 legamenti: quello esterno si inserisce sul margine esterno dell'o.; quello interno si sdoppia in 2 linguette fibrose, di cui l'anteriore, più spessa, si fissa sul contorno anteriore della fossa lacrimale e costituisce il tendine diretto del muscolo orbicolare delle palpebre; la posteriore (tendine riflesso dell'orbicolare) va a fissarsi sul contorno posteriore della fossa; fra le due linguette è situato il sacco lacrimale. La fascia tarsorbitaria, al lato interno, si va a inserire indietro sulla cresta dell'*unguis*; perciò le vie lacrimali si trovano nello spessore delle palpebre e non fanno parte del contenuto dell'o. Il setto orbitario, nella parte superiore, è attraversato dal tendine del muscolo elevatore delle palpebre e da una serie di orifici che danno passaggio ai vasi e ai nervi dell'o.

Le due o. sono situate simmetricamente ai lati del naso e la loro distanza può variare a seconda delle razze e anche degli individui. L'intervallo fra le due o. (*intervallo orbitario di Broca*), misurato in corrispondenza delle loro basi, è di ca. 25 mm. Quando questo intervallo è maggiore della media (*ipertelorismo*) si tratta di un'anomalia di sviluppo dello sfenoide e dell'etmoide.

Le dimensioni delle cavità orbitarie variano molto in rapporto agli individui e all'età. La profondità dell'o. (asse anteroposteriore) è di 40-50 mm. La larghezza della base orbitaria è, in media, di 40 mm, l'altezza di 35 mm.

In antropologia si designa col nome di *indice orbitario* (I.O.) il rapporto centesimale del diametro verticale della base dell'o. col suo diametro trasversale:

$$\text{I.O.} = \frac{\text{diametro verticale} \times 100}{\text{diametro trasversale}}$$

Il volume dell'o. nell'uomo è di ca. 30 cm³; nella donna è un poco inferiore: ca. 26,2 cm³. Il rapporto fra il volume dell'o. e quello del globo oculare è ca. 4,5 : 1.

Nelle deformazioni craniche, specialmente nell'oxicefalia e nell'acrocefalia, la cavità orbitaria è spesso ridotta nel suo diametro anteroposteriore con minore sporgenza delle arcate sopracciliari. Deformazioni consimili dell'o. si osservano anche nel rachitismo.

Periorbita o periostio orbitario. – Le pareti ossee dell'o. sono rivestite da una membrana fibrosa sottile, ma molto resistente, detta *periorbita* o *periostio orbitario*, la quale è solidamente fissata solo in corrispondenza del margine orbitario, delle suture e dei vari fori; nelle altre parti, invece, aderisce alle ossa debolmente, per cui è facilmente scollabile da versamenti ematici, dal pus o per interventi operatori. Questa membrana periostiale ricopre completamente la fessura sfenomascellare e in gran parte anche la fessura sfenosfenoidale. Nella doccia sottorbitaria si sdoppia in 2 foglietti trasformandola in canale. In corrispondenza del foro ottico si continua con l'endocranio. Nel canale ottico contrae strette aderenze con le guaine del nervo ottico.

In corrispondenza della fessura sfenomascellare aderisce alla periorbita un sottile strato di fibre muscolari lisce, che costituiscono il *muscolo orbitario di Müller* che, in alcuni mammiferi (montone), è molto sviluppato. Tale muscolo è innervato da un ramo del ganglio sfenopalatino ed è attraversato da vasi anastomotici tra le vene oftalmiche e il plesso pterigoideo.

Contenuto dell'orbita

L'o. contiene il *bulbo oculare* (v. OCCHIO), che occupa la metà anteriore della cavità, separato dalle pareti orbitarie da una distanza variabile tra i 9 e gli 11 mm, ed è più vicino alle pareti esterna e superiore. Gli assi anteroposteriori dei due bulbi sono fra loro paralleli; non corrispondono, quindi, agli assi anteroposteriori dell'o., i quali, come già abbiamo accennato, convergono indietro. Se il bulbo è in normale posizione l'apice corneale deve essere tangente a un piano che passa per i punti più sporgenti dei bordi orbitari inferiore e superiore. Invece il piano che unisce il margine interno col margine esterno della base orbitaria passa molto più indietro e attraversa

Digitized by Google

il globo, medialmente in corrispondenza della regione ciliare, lateralmente in corrispondenza dell'*ora serrata*: quindi il lato esterno dell'occhio è il meno protetto.

Il bulbo oculare è avvolto nella sua porzione sclerale da una capsula fibrosa detta *capsula di Tenone* o *fascia orbitaria*, la quale giunge, in avanti fino alle porzioni più anteriori della sclera, indietro fino all'inizio del nervo ottico. Fra essa e la sclera esiste uno spazio denominato *spazio tenoniano*. Tale capsula forma pure una guaina ai muscoli della cavità orbitaria con propaggini che collegano i muscoli fra loro e li fissano alle pareti orbitarie. La fascia orbitaria, pertanto, serve a tener fisso l'occhio nella sua sospensione nell'o.; nel contempo essa costituisce un setto che suddivide la cavità orbitaria in 2 logge: l'una anteriore, o prefasciale, che contiene il bulbo oculare; l'altra, più grande, posteriore o retrofasciale, la quale contiene i muscoli, i vasi e i nervi immersi in un tessuto adiposo. Il setto della fascia di Tenone ha importanza clinica in quanto costituisce una barriera alla diffusione dei processi flogistici da una delle due logge all'altra.

Muscoli. – L'o. contiene 6 *muscoli a fibre striate*, che servono per i movimenti del bulbo (retto superiore, inferiore, esterno, interno, piccolo obliquo e grande obliquo) (v. OCULOMOZIONE), e inoltre il muscolo *elevatore della palpebra superiore*. I 4 muscoli retti, come pure il grande obliquo e l'elevatore della palpebra superiore, che si inseriscono anche sul contorno superiore del foro ottico e sulla guaina del nervo ottico, hanno origine sul fondo dell'o. da un cordone fibroso, chiamato anello tendineo dello Zinn (fig. 3), il quale occupa la parte più larga della fessura sfenosfenoidale e si inserisce sul corpo dello sfenoide e precisamente sul tubercolo situato al margine interno della fessura. I muscoli retti, raggiunto il bulbo, vanno a inserirsi sul segmento anteriore della sclera a breve distanza dalla cornea, formando, in tal modo, nell'o. come un imbuto muscolare aperto anteriormente, nel cui asse trovasi il nervo ottico. Il muscolo grande obliquo si inserisce sulla superficie esterna dell'emisfero posteriore del globo oculare, mentre il muscolo piccolo obliquo va dalla cresta ossea posteroesterna del canale nasale all'emisfero posteriore del globo oculare, 6-8 mm sotto all'inserzione del muscolo precedente. Come già fu accennato, tutti i muscoli estrinseci dell'occhio sono rivestiti da una guaina che deriva dalla capsula di Tenone, con propaggini dette *tendini di arresto* o *alette legamentose*, che raggiungono le pareti orbitarie.

Vasi. – I vasi arteriosi dell'o. provengono dall'*arteria oftalmica*, che si origina dall'arteria carotide interna, a livello del processo clinoideo anteriore, e penetra nell'o. attraverso il canale ottico, assieme al nervo ottico. Questa arteria decorre nella cavità orbitaria, dapprima passando all'esterno e al disotto del nervo ottico; poi passando sopra questo nervo, raggiunge la puleggia del muscolo grande obliquo e, in corrispondenza di quella, termina dividendosi in 2 rami: l'arteria frontale e l'arteria nasale; quest'ultima, giunta sopra il tendine dell'orbicolare, si anastomizza con l'arteria angolare della faccia. Dall'arteria oftalmica si staccano 11 rami collaterali (l'arteria lacrimale, l'arteria centrale della retina, l'arteria sopraorbitaria, le arterie ciliari brevi posteriori, le arterie ciliari lunghe posteriori, le arterie muscolari superiore e inferiore, le arterie etmoidali anteriori e posteriori, le arterie palpebrali superiore ed inferiore).

L'o. possiede 2 tronchi venosi principali: le *vene oftalmiche, superiore* e *inferiore*, affluenti del seno cavernoso. La vena oftalmica superiore ha origine nell'angolo interno delle rime palpebrali ed è in comunicazione con la

Fig. 3. Schema della inserzione dei muscoli oculari attorno all'anello tendineo dello Zinn.

vena angolare e con la vena sopraorbitaria; nell'o. decorre al disopra del nervo ottico, che incrocia; poi attraversa la parte più alta della fessura sfenosfenoidale e si getta nel seno cavernoso. La vena oftalmica inferiore decorre lungo il pavimento dell'o. e spesso sbocca nella vena oftalmica superiore; talora attraversa la fessura sfenoidale e termina separatamente nel seno cavernoso. Entrambe queste vene sono prive di valvole. È da rilevare che le vene oftalmiche sono in ampia comunicazione con le vene della faccia e del naso e con i plessi pterigoidei attraverso la fessura sfenomascellare. Queste anastomosi delle vene oftalmiche con i territori venosi delle adiacenze dell'o. spiegano la frequente propagazione dei processi infettivi della faccia, del naso, del labbro superiore, alla cavità orbitaria e al seno cavernoso.

Linfatici. – Nell'o. non esistono linfonodi. Il drenaggio della linfa è assicurato dai sistemi descritti nelle voci: LINFATICO SISTEMA; OCCHIO; RETINA; SCLERA; UVEA.

Nervi. – I nervi contenuti nell'o. sono: il nervo ottico (v. OTTICO NERVO); i nervi motori (v. OCULOMOZIONE): oculomotore comune (III paio dei nervi cranici), patetico o trocleare (IV paio), abducente (VI paio); la branca oftalmica del trigemino (nervo oftalmico di Willis [v. TRIGEMINO NERVO]). Inoltre, nell'o. trovasi una formazione nervosa: il ganglio ciliare.

SEMEIOTICA

SOMMARIO

Esame clinico

Come per ogni altra branca della medicina, anche in oftalmologia, notevole importanza riveste l'*indagine anamnestica*, e ciò è particolarmente vero per la patologia dell'o. Infatti, mediante un attento interrogatorio, è possibile determinare l'esistenza di precedenti familiari e personali; il luogo di provenienza (possibilità di infezioni parassitarie proprie di determinate regioni: ad es. echinococco in Sardegna); la data di inizio della sintomatologia e le modalità del suo instaurarsi (un esoftalmo a insorgenza immediata indurrà a pensare a un'emorragia o a un enfisema retrobulbare; un'evoluzione rapida e accompagnata da dolori, con reazione locale e generale, deporrà per una forma infiammatoria; un'evoluzione silente e lenta per una forma tumorale; la concomitanza di altri sintomi extraoculari, come tachicardia e tremori, per la malattia di Basedow).

All'anamnesi deve seguire un'accurata *ispezione* tendente a rilevare la posizione e la motilità delle palpebre e la posizione del globo oculare (enoftalmico o esoftalmico): ciò riesce più facile se si invita il paziente a guardare verso il basso tenendo le palpebre superiori solle-

Fig. 4. Valutazione dell'esoftalmo mediante apparecchio di Hertel.

vate. Stabilita l'esistenza di un esoftalmo, si deve accertare se esso è diretto, laterale od obliquo, se si accompagna a fatti infiammatori o congestizi delle palpebre e della congiuntiva, a fenomeni di edema e di stasi, a particolare fissità e lucidità dello sguardo, a variazioni della sua entità in rapporto a posizioni diverse del capo (esoftalmo variabile). Mediante la *palpazione* si esplora il contorno orbitario (punti dolenti, soluzioni di continuità ossea, iperostosi) e i solchi orbitopalpebrali superiore e inferiore (presenza di masse profonde). Inoltre, comprimendo il bulbo oculare a palpebre chiuse, si determina se l'esoftalmo è riducibile (neoformazioni vascolari) o irriducibile (tumore solido) e se si può percepire un eventuale fremito (esoftalmo pulsante). Per meglio accertarne la pulsabilità si ricorre all'*auscultazione*, applicando un fonendoscopio sopra il globo oculare a palpebre chiuse: se l'esoftalmo è dovuto a un aneurisma arterovenoso si ode un soffio o un battito sincroni con il polso, rumori a volte percepiti dal paziente stesso. A questa prima serie di osservazioni deve seguire un *esame oculistico completo* con particolare riguardo alla motilità oculare estrinseca

Fig. 5. Misurazione del grado di riducibilità dell'esoftalmo con lo strumento di Copper.

(eventuali paresi o paralisi) e all'aspetto del fondo oculare (edema papillare da stasi, congestione vascolare retinica, emorragie o pieghe retiniche).

Esami strumentali

Il metodo più semplice per apprezzare la dislocazione di un bulbo oculare, relativamente al controlaterale o in senso assoluto, è l'*esoftalmometria* (v. ESOFTALMO). Esistono tipi diversi di esoftalmometria, ma tutti sono basati sul principio di misurare la proiezione ortogonale del vertice della cornea sopra un regolo graduato appoggiato al contorno orbitario. L'esoftalmometro più diffuso è quello di Hertel, nel quale, mediante un semplice sistema di specchi, l'immagine del vertice corneale viene proiettata sopra una scala millimetrata, cosicché è possibile la lettura diretta della distanza di tale vertice dal bordo orbitario esterno (fig. 4). Nei bambini la distanza media varia dai 10 ai 14 mm, negli adulti dai 15 ai 19 mm.

Il grado di esoftalmo può essere misurato anche con un altro strumento, l'*orbitotonometro*, la cui finalità è, peraltro, più complessa: mediante questo strumento — di cui il tipo più diffuso è quello di Copper (fig. 5) — si studia infatti il grado di riducibilità dell'esoftalmo sotto l'azione di una pressione artificialmente provocata valutando in tal modo la consistenza del tessuto retrobulbare. L'orbitotonometro consiste di tre parti: 1) il dinamometro, munito di una doppia scala: una in mm e l'altra in g (di pressione); 2) il ponte di supporto, che viene appoggiato sui bordi orbitari esterni; 3) la lente di contatto corneosclerale, dotata, nella sua porzione superiore, di foro a fondo chiuso nel quale viene appoggiata la punta del dinamometro.

Il paziente viene posto in decubito dorsale (fig. 5), il ponte viene fissato sui bordi orbitari e tenuto in posto mediante banda elastica che gira dietro la nuca; su di un occhio, previa anestesia da instillazione, si applica la lente corneosclerale, mentre il paziente fissa con l'altro occhio attraverso la fessura del ponte, una mira luminosa posta perpendicolarmente sopra di lui. Appoggiando nel foro della lente sclerocorneale la punta del dinamometro, senza esercitare alcuna pressione, è possibile leggere sulla scala millimetrata il valore esoftalmometrico. Ciò fatto, si comprime il globo oculare mediante il dinamometro fino a raggiungere successivamente pressioni di 100, 200, 300 e 400 g, prendendo nota dei valori di spostamento letti direttamente sulla scala millimetrata. In tal modo è possibile costruire una curva orbitotonometrica, che può essere confrontata con quelle preparate da Copper, e stabilire, dall'entità con cui il bulbo oculare è rientrato nell'o., la sua riducibilità, e quindi se la pressione endorbitaria è normale, modestamente, decisamente o massimamente aumentata. Nel caso di normale riducibilità la retropulsione del globo oculare è di 3-4 mm alla tappa dei 100 g e, rispettivamente, di 1,5 e di 1 mm alle tappe dei 300 e dei 400 g di compressione.

L'importanza semeiologica dell'orbitotonometria è facilmente comprensibile quando si consideri che i tre elementi della curva orbitotonometrica (livello, pendenza, curvatura) possono dare indicazioni di notevole attendibilità sulla natura (infiammatoria, neoplastica, vascolare) dell'affezione retrobulbare. Esistono, peraltro, controindicazioni all'applicazione di questa metodica (alterazioni corneali, retinopatie, rotture retiniche, etc.) che va comunque considerata come uno dei presidi strumentali diagnostici dell'o. di maggiore interesse.

Un'altra metodica di recente acquisizione è l'*ultrasonografia*. Il principio su cui si basa, in diagnostica, l'uso degli ultrasuoni (vibrazioni elastiche di frequenza superiore

Digitized by Google

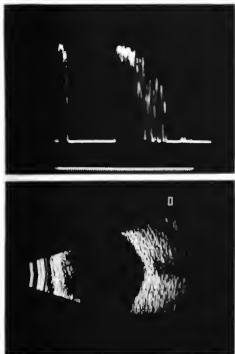



Fig. 6. *In alto*: ecografia A-scan orbitaria transbulbare. *In basso*: ecografia B-scan bulbare e orbitaria.

ai 20.000 cpsec, non apprezzabili dall'orecchio umano) è il seguente: gli impulsi elettrici emessi da un generatore vengono trasformati in onde meccaniche da una lamina di quarzo piezoelettrico. Gli ultrasuoni si propagano nei tessuti e, in parte, vengono riflessi allorché incontrano delle superfici di separazione fra due mezzi con differenti caratteristiche fisiche; ad es., quando passano da un mezzo diottrico a un altro, oppure incrociano un corpo estraneo o una formazione patologica. Gli ultrasuoni tornano alla lamina di quarzo che li ha emessi e allora la lamina agisce da recettore e trasforma gli ultrasuoni in impulsi elettrici, che vengono amplificati e resi visibili su di uno schermo catodico ove compare, quindi, una serie di cuspidi corrispondenti alle varie superfici di riflessione. Da questi presupposti risultano evidenti le possibilità degli ultrasuoni nella diagnostica dell'o., dato che per mezzo loro si attua una sezione ottica originale dei tessuti molli dell'occhio e dell'o. che permette di evidenziare i diversi ostacoli incontrati (fig. 6): nell'ultrasonogramma è così ben riconoscibile un'eco posteriore prodotta dal tessuto adiposo retrobulbare; essa può apparire deformata per la presenza di una massa orbitaria o di densità aumentata come nell'esoftalmo endocrino (v. ECOGRAFIA, V, 748).

Esami di laboratorio

Oltre ai comuni esami di routine (esame emocromocitometrico, tempo di coagulazione, VES, etc.), rivestono particolare importanza gli accertamenti sierologici per la lue e per le infestazioni da tenia, quelli intradermici per la tbc e per l'echinococcosi e quelli per la funzionalità tiroidea.

In alcuni casi si impone anche l'*accertamento batteriologico* (batteri, miceti, parassiti) o *istologico* eseguiti sui *prelievi bioptici*, i quali, peraltro, debbono sempre e soltanto essere considerati come estrema risorsa esplorativa, potendosi con la biopsia indurre aggravamenti e diffusioni, per metastasi o per continuità, di processi tumorali maligni.

Esami radiologici

Lo studio radiografico delle pareti orbitarie, del foro ottico, delle fessure sfenoidali e sfenomascellari si esegue con radiografie semplici, mediante proiezioni speciali, e con stratigrafie (fig. 7). L'esame del contenuto orbitario richiede, invece, tecniche particolari basate sull'uso di mezzi di contrasto introdotti direttamente negli spazi orbitari (orbitografia) o fattivi pervenire per via arteriosa (arteriografia) o venosa (flebografia). Le tecniche orbitografiche sono diverse: alcuni AA. utilizzano, quale mezzo di contrasto, l'aria o l'ossigeno puro introdotti per iniezione retrobulbare (*pneumorbitografia*), o altre sostanze iodate radiopache riassorbibili, ed eseguono poi le normali proiezioni radiografiche o stratigrafiche. Mediante queste tecniche è possibile mettere in evidenza il contorno posteriore del bulbo oculare e rilevare la presenza eventuale di fatti produttivi endorbitari precisandone localizzazione, dimensioni e direzione di espansione.

Fig. 7. *A sinistra*: radiografia standard del cranio e delle o. in proiezione posteroanteriore (fronto-occipitale). *Al centro*: radiografia del cranio nella proiezione atta ad evidenziare il foro ottico di destra. *A destra*: radiografia del cranio nella proiezione per il foro ottico di sinistra.

Digitized by Google

Fig. 8. Flebografia orbitaria mediante iniezione di mezzo di contrasto nella vena frontale. Proiezione anteroposteriore.

L'*arteriografia orbitaria* consiste nella ripresa di lastre seriate dell'o. dopo l'introduzione nella carotide comune o nella carotide interna di liquido di contrasto (arteriografia carotidea) e consente di apprezzare il decorso dell'arteria oftalmica e dei suoi rami principali (lacrimali, palpebrali, sopraorbitari, etc.). Mediante un metodo di recente introduzione, detto « della sottrazione », è possibile migliorare la resa del contrasto vascolare «sottraendo» le opacità ossee. Con tale procedimento — che si esegue nel laboratorio di sviluppo e stampa lavorando sulle angiografie originali — è possibile l'osservazione di diramazioni arteriose normali e patologiche di calibro fino a 1/3 di mm, normalmente non apprezzabili con le arteriografie comuni.

L'arteriografia è di indubbia utilità nello studio delle lesioni vascolari e negli esoftalmi pulsanti; inoltre, dall'osservazione di anomalie di decorso o di dislocazioni dell'oftalmica o dei suoi rami, nonché dall'eventuale neovascolarizzazione, si possono trarre utili indicazioni circa la presenza e la localizzazione di fatti neoplastici endorbitari.

La *flebografia orbitaria* consiste nello studio radiografico della rete venosa orbitaria previa introduzione nella vena angolare o frontale — opportunamente isolate — di

Fig. 9. T.A.C. di o. normali. 1) Globo oculare; 2) cristallino; 3) nervo ottico; 4) muscolo retto interno; 5) muscolo retto esterno; 6) tessuto adiposo intraconico. (*Originale Bozzao et al.*).

6-10 cm³ di sostanza di contrasto (fig. 8). Per mancanza di valvole intravasali il liquido di contrasto viene portato lungo la vena orbitaria superiore fino al seno cavernoso, permettendo così l'osservazione di questi vasi e dell'eventuale presenza di aneurismi, ectasie, angiomi orbitari, dislocazioni.

La *tomografia assiale computerizzata* (T.A.C.) ha recentemente reso notevolmente più facile la diagnosi neuroradiologica delle lesioni orbitarie, permettendo di dimostrare precocemente, senza rischi, e con alta precisione diagnostica, processi espansivi orbitari; pertanto, attualmente, i metodi di investigazione invasivi, come l'arteriografia e la flebografia hanno perso molto della loro importanza.

La T.A.C., infatti, permette di esaminare l'anatomia normale e patologica dell'o. e del suo contenuto, e le loro relazioni con i seni paranasali, con un metodo non invasivo (fig. 9). Con essa sono facilmente dimostrabili i processi produttivi endorbitari con dislocazione del bulbo oculare, come gli emangiomi cavernosi, i meningiomi, i fibromi, gli ascessi, gli *pseudotumores orbitae* e i gliomi del nervo ottico, così come i processi maligni quali le metastasi, i sarcomi e i carcinomi della ghiandola lacrimale. Soprattutto se associata all'ecografia, la T.A.C. permette di determinare con esattezza, in tutti i casi, l'estensione e la localizzazione delle masse tumorali endorbitarie e la loro relazione con i tessuti circostanti, mentre non sempre è possibile determinare la natura del processo espansivo.

Negli esoftalmi prodotti da edema dei tessuti retrobulbari, come, per es., negli esoftalmi tireotropi, la diagnosi è più difficile ed è caratteristico il reperto di un allargamento del cono muscolare extraoculare, soprattutto al suo apice. La T.A.C. è utile anche nella diagnosi delle malformazioni orbitarie e delle lesioni traumatiche emorragiche con frattura delle pareti dell'o.

PATOLOGIA

SOMMARIO

Affezioni congenite

Fanno parte di tali affezioni: la ciclopia, il meningoencefalocele, i teratomi e le cisti.

Con il nome di *ciclopia* si indica un'alterazione, decisamente rara, e solitamente incompatibile con la vita, caratterizzata dalla fusione parziale o totale delle strutture dei due occhi, cosicché ne risulta un solo occhio, più o meno deforme, posto in mezzo alla fronte: a essa si accompagnano malformazioni interessanti l'o., il massiccio mascellare, i processi nasofrontali e il cervello. La sua etiologia è ancora discussa: molto probabilmente si tratta delle conseguenze di *noxae* patologiche che agiscono sul feto in un precoce stadio del suo sviluppo. Non esiste un trattamento adeguato.

Pure di raro riscontro è l'ernia meningea (*meningocele*) o cerebromeningea (*meningoencefalocele*) che si manifesta attraverso il foro ottico o la fessura sfenoidale, o per un difetto lacunare delle pareti orbitarie. Si possono di-

Digitized by Google

stinguere: una forma *anteriore*, più frequente, dovuta a mancanza di saldatura tra il processo frontale e il processo mascellare superiore per arresto di sviluppo, che si manifesta come una massa globosa, molliccia, posta all'angolo superointerno dell'o. o alla radice del naso, che può ridursi sotto compressione, ma che può anche aumentare durante uno sforzo; una forma *posteriore*, localizzata all'apice o al tetto o alla parete mediale, eccezionalmente alla laterale, con sintomatologia caratterizzata da esoftalmo latente progressivo, con pulsazione sincrona al battito cardiaco, a volte riducibile, a volte aumentata dalla tosse, dallo starnuto o dal pianto. Frequenti sono la compromissione della motilità oculare e la presenza di ptosi e chemosi della palpebra superiore.

La diagnosi è spesso difficile: si basa, essenzialmente, sull'osservazione radiografica del difetto osseo e su alcuni dei sintomi descritti (pulsazione, aumento di volume sotto sforzo, etc.). È stata suggerita anche la possibilità di ricercare nel liquido contenuto nella massa, prelevato mediante puntura bioptica, un colorante previamente introdotto per via lombare negli spazi subaracnoidei. La prognosi deve essere sempre riservata per la facilità di complicazioni infiammatorie (meningiti infettive) in seguito a lesioni della cute sovrastante o per traumi locali. La terapia è essenzialmente neurochirurgica: ablazione o riposizione del tessuto erniato e riparazione della lamina ossea mediante trapianto osseo o utilizzazione di sostanze adatte (tantalio, resine acriliche, etc.).

I *teratomi* sono tumori congeniti, di eccezionale riscontro, dovuti alla persistenza di vari foglietti embrionali, da cui prendono origine tessuti e organi più o meno sviluppati (quali: pelle, denti, ossa, muscoli, cervello, intestino, membrane mucose respiratorie, etc.) fino a poter costituire, in casi eccezionali, un feto parzialmente o completamente sviluppato. Di solito sono, alla nascita, di proporzioni assai modeste, ma con tendenza ad un rapido accrescimento e a volte con evoluzione verso la malignità. La prognosi, quasi sempre infausta, è oggi migliorata grazie alla possibilità di eseguire con maggior sicurezza l'*exenteratio orbitae*, unico trattamento efficace.

Le *cisti dell'o.* si dividono in cisti sierose e cisti dermoidi. Le *cisti sierose* sono dovute ad alterazioni dello sviluppo della vescicola ottica prima della saldatura della fessura fetale: sono normalmente localizzate sotto il globo oculare con la cui cavità vitreale sono in comunicazione. Il bulbo è per lo più malformato (microftalmico), così piccolo, a volte, da far pensare a un anoftalmo: al contrario la cisti è spesso così sviluppata da invadere tutta l'o. La sua struttura è complessa: una parete connettivale o fibrosa è rivestita, all'interno, da elementi diversi, derivanti dalla vescicola ottica, di natura coroideale e retinica con spiccate alterazioni strutturali che ne rendono difficile il riconoscimento istologico. Normalmente è ripiena di liquido molto fluido di colorito giallo-paglierino, ricco di proteine; qualche volta tralci connettivali ne invadono la cavità dando luogo a una vera e propria neoplasia solida.

La sua tendenza a crescere impone un trattamento chirurgico consistente nell'ablazione del bulbo malformato e della cisti. Allo scopo di rendere più agevole l'escissione è consigliata l'aspirazione preventiva del liquido sieroso endocistico.

Le *cisti dermoidi* (fig. 10) si localizzano prevalentemente nel settore superoesterno dell'o. alla sutura frontomalare o frontotemporale (cisti periorbitarie), ma possono presentarsi in ogni altra zona della cavità orbitaria in corrispondenza delle suture ossee (cisti orbitarie propriamente dette). Dal punto di vista clinico le cisti periorbitarie si presentano come neoformazioni lisce, tese, arrotondate, di consistenza duro-elastica, con la cute che le riveste di aspetto normale e normalmente mobile sulla tumefazione, la quale aderisce invece solidamente alla parete ossea, dandone spesso alterazioni che rendono facile la diagnosi radiologica. Le cisti orbitarie, sempre esterne al cono muscolare, possono, in seguito a fatti infiammatori o di compressione, contrarre adesioni coi muscoli estrinseci, col nervo ottico e con le altre strutture endorbitarie. In tali casi si hanno complicanze della funzione visiva o della motilità oculare: altrimenti, nonostante l'esoftalmo che esse sempre inducono (e che spesso è assai marcato) la motilità, l'acutezza visiva e l'aspetto del fondo sono normali.

Fig. 10. Cisti dermoide della coda del sopracciglio

Dal punto di vista strutturale esse risultano costituite da una parete connettivale e fibrosa con vasi, ghiandole, peli, e di uno strato più interno di tessuto epidermico in disfacimento: il contenuto (materiale sebaceo, grassoso o anche oleoso) è il prodotto delle ghiandole della parete cistica. Tale struttura è facilmente comprensibile quando si ricordi che queste cisti sono dovute all'inclusione, durante la vita fetale, di tessuto cutaneo negli strati tessutali più profondi. Il loro decorso è lento, a volte stazionario fino alla pubertà, allorché improvvisamente mostrano una tendenza a rapido accrescimento. La loro terapia è chirurgica: è necessario che l'estirpazione sia completa, poiché, se vengono lasciati *in loco* diverticoli cistici, la recidiva è pressoché sicura. Quando la loro localizzazione sia decisamente posteriore si procederà all'aggressione per via transfrontale o mediante orbitotomia alla Kronlein.

Affezioni infiammatorie

Classificazione

Per la loro molteplicità e per il vario aspetto clinico ed etiopatogenetico, le affezioni infiammatorie dell'o. possono essere classificate in modo diverso. Possono, ad es., essere divise come segue: *a*) *forme acute*, di natura microbica o parassitaria o di provenienza dalle cavità vicine, *b*) *forme croniche*, che si presentano come tumori orbitari e che, all'esame istologico, dimostrano di essere, in realtà, dei granulomi aspecifici.

Possono anche essere classificate in: *a*) *infezioni dirette*, conseguenze immediate di una ferita penetrante o di un corpo estraneo endorbitario; *b*) *infezioni secondarie di origine locale* per propagazione tramite erosione ossea, o per via venosa, di fatti infettivi a carico dei seni paranasali, dei denti, dell'orecchio, della cute palpebrale (foruncoli, erisipela), del sacco lacrimale, del contenuto endocranico (ascesso cerebrale o extradurale) o dell'occhio (panoftalmite); c) *infezioni secondarie a malattie generali*, quali la setticemia, le infezioni puerperali, la lue, la tbc, l'actinomicosi, etc.

Infine, si può adottare una classificazione più schematica, ma a nostro avviso scolasticamente più soddisfa-

Digitized by Google

Fig. 11. Tenonite: notare i fatti reattivi congiuntivali e l'esoftalmo.

cente, che considera le affezioni infiammatorie dell'o. come appartenenti a due tipi: quelle che interessano il contenuto e quelle che interessano le pareti. Ricorderemo tra le affezioni flogistiche *a carico del contenuto* dell'o.: le tenoniti, le celluliti, le tromboflebiti; *a carico delle pareti orbitarie*, le osteoperiostiti.

Tenoniti

Possono essere sierose o purulente. La *forma sierosa* — che è la più frequente — è la conseguenza dell'infiammazione della cavità sierosa delimitata dalla parte posteriore del globo e dalla capsula di Tenone che la riveste e che contrae rapporti diretti con i tendini e le guaine muscolari.

L'etiologia è varia: il reumatismo ne è considerato la causa più frequente, ma anche le malattie infettive (lue, blenorragia), esantematiche, virali e le intossicazioni endogene ed esogene sono spesso alla base di queste affezioni. La sintomatologia è caratterizzata dall'insorgenza brusca di un vivo dolore che si accentua con i movimenti del bulbo, spesso con rialzo termico, associato a una chemosi incipiente delle palpebre e della congiuntiva bulbare; è presente un esoftalmo di modica entità, assile, dolente alla palpazione (fig. 11). Le strutture oculari e il *visus* sono indenni. Il decorso, per lo più con evoluzione benigna, è rapido: in 2-3 settimane si assiste alla risoluzione completa senza esiti, ma le recidive non sono rare. La terapia generale deve variare in rapporto alla causa etiologica dell'affezione: salicilici, antibiotici, sulfamidici, antiflogistici e cortisonici possono essere utilmente impiegati. Localmente molto utili sono le applicazioni calde, eventualmente seguite da applicazioni di colliri o pomate oftalmiche di associazioni di antibiotici e cortisonici.

La *tenonite purulenta* è dovuta a microbi piogeni (stafilococco, streptococco e gonococco) pervenuti nello spazio di Tenone per traumi perforanti o chirurgici (interventi di strabismo). Dà luogo ad una sintomatologia locale e generale simile a quella della forma sierosa, ma molto più accentuata. L'evoluzione in genere determina una raccolta purulenta che tende ad aprirsi all'esterno, in corrispondenza dell'inserzione sclerale di uno dei muscoli retti. Sono peraltro possibili, in questi casi, complicanze endobulbari (uveiti, endoftalmiti per passaggio della sepsi dallo spazio di Tenone alla coroide) o a carico del nervo ottico (neuriti) con conseguente compromissione o perdita della funzione visiva. La prognosi deve essere quindi riservata e la terapia, decisamente d'attacco, va basata sulla somministrazione di sulfamidici e antibiotici a largo spettro e ad alte dosi.

Celluliti orbitarie

Si possono suddividere in *cellulite orbitaria* (o flussione orbitaria) e in *flemmone dell'o.*

Col nome di *cellulite orbitaria* si indica l'infiammazione acuta sierosa del tessuto adiposo endorbitario: è frequente nei bambini, più rara negli adulti e rappresenta, per lo più, una complicanza di un processo di sinusite, specie etmoidale. La sintomatologia generale è caratterizzata da: stato febbrile, nausea, vomito, prostrazione generale, a volte segni di reazione meningea, delirio e coma. Come sintomatologia oculare si osserva: edema delle palpebre, con cute palpebrale arrossata e calda; chemosi congiuntivale, a volte così accentuata che la congiuntiva protrude dalla rima palpebrale e rimane esposta a fenomeni di essiccazione e necrosi; esoftalmo assile, irriducibile, a volte molto pronunciato con riduzione dei movimenti oculari nelle varie direzioni di sguardo, anche con diplopia; dolori orbitari e periorbitari, a volte violenti. I riflessi pupillari, il fondo oculare e il *visus* sono per lo più normali. La prognosi è in genere benigna, grazie all'avvento della terapia antibiotica, che ha veramente modificato il quadro clinico e prognostico; infatti, se tempestivamente applicata, essa induce la risoluzione completa della forma in pochi giorni, senza esiti oculari né generali. Naturalmente vanno presi gli opportuni provvedimenti per la bonifica dei seni paranasali e delle cellule etmoidali.

Molto più grave è il *flemmone dell'o.*, infiammazione purulenta del tessuto adiposo. La sua etiologia va ricercata, oltre che nelle infiammazioni dei seni paranasali, anche nei traumi (ferite chirurgiche, ferite perforanti, corpi estranei endorbitari) che portano direttamente nella cavità orbitaria i germi, o in alcune affezioni generali (setticemia, erisipela, tifo, scarlattina) che inducono un focolaio metastatico endorbitario (flemmone metastatico dell'o.). La sintomatologia è sovrapponibile a quella della cellulite orbitaria, ma di ben maggiore gravità, sia per quanto riguarda lo stato generale, sia per quanto riguarda i sintomi oculari. In più si possono osservare un'ipoestesia corneale, una tendenza alla midriasi, un intorbidamento dei mezzi diottrici, una neuropapillite ottica, con diminuzione dell'acutezza visiva. Si tratta di malattia assai pericolosa con prognosi riservata poiché può indurre gravi complicazioni oculari (alterazione suppurativa e necrosi corneale; tromboflebite retinica, occlusione dell'arteria centrale retinica; neurite e atrofia ottica, coroidite e distacco retinico) e generali (meningoencefalite per propagazione del processo settico lungo le guaine del nervo ottico o per via venosa; focolai settici disseminati al polmone, fegato e reni, per via ematica). Prima dell'era antibiotica, infatti, la forma evolveva in ca. il 30% dei casi verso l'*obitus*, in ca. il 20% verso la perdita funzionale dell'occhio e in ca. il 15% verso la perdita parziale della funzione visiva. Lasciato a sé, il flemmone, colliquandosi, tende ad aprirsi verso l'esterno, al lato superointerno dell'o., sotto la cute palpebrale, comportando come conseguenza di questo svuotamento e delle gravi alterazioni cicatriziali dei tessuti orbitari un infossamento del bulbo (enoftalmo).

La terapia antibiotica e sulfamidica, intrapresa il più rapidamente possibile e a dosaggi adeguati, ha nettamente migliorato la prognosi. In qualche caso essa, però, risulta poco efficace, poiché l'agente patogeno (ad es. il colibacillo) è scarsamente sensibile. In questi casi può essere presa in considerazione una terapia chirurgica (orbitotomia o *exenteratio orbitae*).

Tromboflebite orbitaria

Si manifesta quando l'infezione, provenendo dal tessuto sottocutaneo delle palpebre, della fronte, della pinna nasale, oppure del labbro superiore, dai seni nasali o dalle tonsille si propaga attraverso il sistema venoso or-

Digitized by Google

bitario (il più delle volte tramite la vena angolare e l'oftalmica) sino al seno cavernoso.

L'inizio della sintomatologia è brusco, con gravi sintomi generali — cefalea intensa, temperatura elevata (39-40 °C), brividi, agitazione, delirio, segni di reazione meningea — e locali: dolore violento orbitario, senso di tensione, edema palpebrale (su cui spiccano a volte, iniettati, cordoni venosi); esoftalmo assile, irriducibile, con limitazione delle escursioni bulbari. È presente spesso midriasi e, al fondo, congestione venosa ed edema papillare. Dapprima unilaterali, questi sintomi si fanno rapidamente — a volte in poche ore — bilaterali.

La diagnosi differenziale si pone unicamente col flemmone dell'o.: in genere non è difficile per la bilateralità dei segni oculari e per la gravità dei sintomi generali (reazione meningea).

La malattia, prima dell'era sulfamidica e antibiotica, aveva sempre esito infausto in pochi giorni. Oggi la somministrazione di dosi elevate — inizialmente anche per via endovenosa o endorachidea — di antibiotici a largo spettro consente un'evoluzione benigna; spesso, però, la guarigione avviene con esiti a carico della motilità oculare — che rimane più o meno limitata — e della funzione visiva per subatrofia o atrofia del nervo ottico.

Osteoperiostiti

Per la natura stessa delle pareti orbitarie, estremamente povere di tessuto spugnoso, questi processi infiammatori sono più delle periostiti che delle osteiti. Possono dividersi in forme acute e forme croniche.

Le *forme acute* interessano più frequentemente il bordo orbitario (forme anteriori); meno di frequente le pareti dell'o. o l'apice (forme profonde). Le forme anteriori, di solito dovute a stafilococco, colpiscono per lo più i giovani dando luogo a una sintomatologia locale costituita da vivo dolore con irradiazione di tipo trigeminale, che si accentua alla pressione sul punto colpito, e da un edema infiammatorio delle palpebre con tumefazione duro-elastica fissa che fa corpo con l'osso e che tende a rammollirsi per fenomeni di colliquazione con successiva fistolizzazione e fuoriuscita di pus. Il soggetto colpito presenta, inoltre, febbre elevata con brividi e prostrazione. Per lo più la forma si risolve senza complicazioni ed esiti in 8-10 giorni dopo l'apertura spontanea della raccolta ascessuale, ma qualche volta si possono manifestare fenomeni setticemici, con focolai a distanza e con propagazione alle meningi, e recidive locali con formazione ed eliminazione di sequestri ossei. La diagnosi differenziale, nella maggior parte dei casi, non è difficile: va posta con il foruncolo del sopracciglio, con la sinusite frontale estrinsecatasi e con le dacrioadeniti e le dacriocistiti acute.

Le forme profonde sono sempre più serie e tanto più gravi quanto più posteriore è la localizzazione del fenomeno settico. La sintomatologia è in genere sovrapponibile a quella di un flemmone orbitario con esoftalmo (lateralizzato quando la sede è nella parete), paralisi dei muscoli oculomotori e neurite ottica. Se è colpito l'apice dell'o. si può manifestare quella sindrome sensorio-sensitivo-motrice detta, appunto, dell'apice orbitario (o di Rochon-Duvigneaud), caratterizzata da oftalmoplegia totale (III, IV e VI), disturbi della sensibilità trigeminale e amaurosi (neurite e poi atrofia ottica).

La diagnosi differenziale delle forme profonde è spesso difficile: si pone con tutte le infiammazioni acute dell'o. (flemmone, cellulite, tromboflebite orbitaria): ma mentre, in queste, tutti i tessuti orbitari partecipano al processo flogistico e quindi l'edema e la chemosi sono uniformi, nell'osteoperiostite sono per lo più accentuati da un lato; inoltre, nella osteoperiostite, la pressione sul bordo orbitario dalla parte colpita provoca un violento dolore profondo, localizzato, mentre nel flemmone solo tentando di introdurre il dito tra il bordo e la parete orbitaria si risveglia un dolore diffuso.

La *terapia* delle osteoperiostiti acute si basa sulla somministrazione di antibiotici e sulfamidici per via generale. Localmente, se si manifesta colliquazione del focolaio, si deve incidere per drenare la raccolta purulenta e per facilitare l'eliminazione di un eventuale sequestro osseo.

Le *osteoperiostiti croniche* sono per lo più dovute alla sifilide e alla tbc, ma a volte riconoscono come causa una propagazione settica per vicinanza (sinusite suppurata; focolai dentari; actinomicosi del mascellare).

L'osteoperiostite sifilitica si può avere nell'adulto quale complicanza di una lue acquisita di vecchia data, e nel bambino quale manifestazione dell'eredolue. Di solito si tratta di forme a carico del contorno orbitario, caratterizzate da una sintomatologia algica, ben localizzata ed esacerbantesi alla pressione, che precede, a volte a distanza di settimane, la comparsa di una tumefazione, in alcuni casi diffusa a tutto il bordo orbitario, in altri casi di tipo nodulare con predilezione per l'angolo superointerno. L'osteoperiostite sifilitica può, nell'o., localizzarsi anche a livello della volta, della parete mediale o della fessura orbitaria, assumendo allora la gravità e l'aspetto clinico (sindrome della fessura orbitaria o sindrome dell'apice) delle osteoperiostiti acute.

L'evoluzione della gomma sottoperiostale lasciata a sé si compie con una fase di rammollimento e di fistolizzazione con fuoriuscita di materiale sanioso, cui residua una cicatrice con aspetto a stella, talvolta con compromissione dell'aspetto estetico del volto e della motilità palpebrale.

La diagnosi, per lo più, non è difficile, trattandosi di forme in cui le lesioni periostee sono spesso multiple, potendo interessare, oltre all'o., le ossa del volto o del cranio, o simmetriche, radiograficamente ben evidenti e accompagnate di frequente da malformazioni ossee tipiche (naso a sella): inoltre le reazioni sierologiche sono positive e il trattamento antiluetico è decisamente efficace anche sulla forma orbitaria.

L'osteoperiostite tubercolare è più rara: per lo più secondaria a una dacrioadenite tubercolare, predilige il lato inferoesterno del bordo orbitario e si presenta con una tumefazione violacea non dolorosa, a lenta evoluzione, che evolve verso una suppurazione cronica con fistolizzazione cutanea e fuoriuscita di una sostanza purulenta di aspetto cremoso cui residua come esito una cicatrice molto retratta, aderente, con alterazione grave della morfologia e funzionalità palpebrale. La diagnosi differenziale si pone con la forma luetica, da cui si distingue per la monolateralità, per la sede di localizzazione, per l'aspetto violaceo della cute e per la diversità del liquido che fuoriesce dopo la fistolizzazione. Inoltre, i dati anamnestici, la concomitanza di lesioni tubercolari a carico di altri distretti e la negatività delle reazioni per la lue confermano il sospetto diagnostico di forma tubercolare. Come è ovvio, il trattamento deve essere generale, rivolto cioè contro la malattia tubercolare (climoterapia, alimentazione razionale; antibiotici e chemioterapici specifici), localmente cercando di limitare i danni da retrazione cicatriziale (eventuale opportuno drenaggio della raccolta) o correggendoli con chirurgia plastica.

Affezioni traumatiche

Le lesioni traumatiche dell'o. e del suo contenuto sono piuttosto frequenti: la meccanizzazione sempre più spinta

Digitized by Google

nel campo del lavoro e la diffusione sempre più vasta dei mezzi veloci di trasporto hanno infatti aumentato il numero dei traumatismi interessanti il volto, di cui l'o. rappresenta una notevole parte.

Le cause di lesioni traumatiche dell'o. sono molteplici e diverse, e quindi varie e di differente gravità sono le loro conseguenze. Le più importanti sono l'enfisema, l'ematoma e le fratture.

Enfisema orbitario

Rappresenta l'espressione di una comunicazione tra l'o. e uno dei seni paranasali per soluzione di continuità della parete ossea e della mucosa, di solito in seguito a un trauma di media entità, con frattura semplice senza dislocazione ossea. La più frequentemente interessata è la lamina papiracea, che separa i tessuti orbitari dalle cellule etmoidali; molto più raramente sono colpiti il seno sfenoidale, il seno frontale e quello mascellare. L'aria non penetra spontaneamente nel tessuto sottocutaneo o entro i tessuti retrobulbari, ma solo intermittentemente, quando la sua pressione nelle vie aeree superiori aumenta, come, ad es., in seguito a uno starnuto o al soffiarsi il naso.

Quando ciò avviene si manifesta un quadro clinico caratterizzato da un rigonfiamento marcato delle palpebre, a volte con esoftalmo assile e riducibile e con riduzione della motilità oculare con diplopia. La palpazione dà luogo a una sensazione speciale di crepitio che ricorda il rumore provocato dalla neve fresca calpestata; la compressione esercitata per ridurre l'esoftalmo induce un aumento dell'enfisema sottocutaneo palpebrale: lo stesso effetto si ottiene invitando il paziente a una espirazione forzata.

Gli esami radiografico e stratigrafico rivelano la sede della linea di frattura. L'evoluzione dell'enfisema è pressoché sempre favorevole: nello spazio di pochi giorni la raccolta d'aria tessutale si riassorbe senza esiti. Solo eccezionalmente si può manifestare, a distanza di tempo, un modico grado di enoftalmo. Non esiste un trattamento specifico: possono essere consigliati impacchi freddi (mai caldi per non indurre col calore una dilatazione dell'aria endorbitaria); è opportuno invitare il paziente a evitare sforzi e manovre che possono aumentare la pressione delle prime vie aeree.

Ematoma orbitario

Può essere conseguenza di un trauma cranico (per diffusione entro l'o. di un'emorragia intracranica) o di un trauma diretto dell'o. (fratture, ferite perforanti, corpi estranei, contusioni, etc.): una delle cause frequenti è l'iniezione retrobulbare che usualmente si pratica nell'anestesia locale per gli interventi sul bulbo oculare.

Quando è dovuto a frattura cranica, si manifesta di solito dopo un periodo di latenza di 12-48 h e si accompagna a infiltrazione ematica della palpebra. Tale segno avrebbe una certa importanza prognostica in quanto la mortalità dei gravi traumatizzati cranici con ematoma orbitopalpebrale è più alta che non nei soggetti in cui tale sintomo non compare; inoltre, la maggiore o minore rapidità d'insorgenza è dovuta alla distanza dell'o. dalla sede dell'emorragia: quindi il segno avrebbe anche un certo valore localizzatore.

Fig. 12. Esoftalmo traumatico prodotto da un voluminoso ematoma orbitario.

Quando, invece, è dovuto a trauma diretto, la comparsa è immediata: un esoftalmo progressivo (fig. 12) si manifesta rapidamente ed è assile quando la raccolta ematica è nel cono muscolare, lateralizzato quando il sangue si raccoglie sotto il periostio di una parete orbitaria. L'occhio è immobilizzato: un cercine emorragico sottocongiuntivale solleva la congiuntiva bulbare e contribuisce a mantenere dilatata la rima palpebrale già allargata per l'esoftalmo. Spesso si osservano midriasi e paralisi accomodativa, con edema ed emorragie peripapillari e retiniche: a volte si manifesta anche ipertono endoculare. Oltre a questi sintomi locali si possono avere — specie se l'insorgenza dell'ematoma è rapida — sintomi generali, quali bradicardia, pallore, nausea e perdita della coscienza, che sono espressione di un accentuato riflesso oculocardiaco.

Nella maggior parte dei casi l'evoluzione è benigna: nello spazio di 10-20 giorni si ha il riassorbimento completo del sangue e il recupero funzionale totale della motilità e del *visus*. Qualche volta, però, si può assistere alla comparsa tardiva di un enoftalmo per formazione di tessuto fibroso cicatriziale, o alla formazione di una cisti ematica retrobulbare. Come trattamento, si consigliano la somministrazione per via generale di farmaci coagulanti e vasoprotettori (rutina, Vit. C ed E), associati a farmaci che favoriscano il riassorbimento dell'ematoma (chimotripsina, streptochinasi e streptodornasi, etc.) e localmente l'applicazione, dapprima, di impacchi freddi per favorire la emostasi; poi, nei giorni successivi, di impacchi caldi per facilitare la risoluzione del versamento.

Fratture

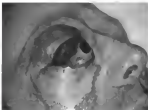
Si distinguono due tipi di fratture: quelle dovute a trauma diretto sull'o. (fratture dirette) e quelle irradiate all'orbita da una frattura cranica (fratture indirette).

Le *fratture dirette* possono, a loro volta, essere divise come segue:

a) fratture semplici del bordo orbitario superiore: quando ne interessano la parte centrale, possono compromettere l'integrità del nervo sopraorbitario con nevralgia resistente a ogni trattamento; quando, invece, sono localizzate alla porzione mediale, possono interessare il seno frontale, a volte con epistassi, enfisema orbitario e diplopia per compromissione della troclea del grande obliquo;

b) fratture semplici del bordo orbitario inferiore, a volte con compromissione del seno mascellare e possibile sinusite suppurativa, a volte con interessamento e relativa nevralgia ribelle del nervo sottorbitario, a volte con conseguente dacriocistite cronica per interruzione del dotto nasolacrimale (se la branca montante dell'osso mascellare è interessata dalla frattura);

c) frattura con sfondamento del massiccio mascellare, sempre con segni più o meno gravi di contusione del bulbo, spesso con affondamento del pavimento dell'o. e conseguente marcato enoftalmo;

d) schiacciamento del massiccio facciale per frattura delle ossa nasali e delle ossa mascellari superiori dei due lati con compromissione bilaterale del pavimento dell'o. e gravi alterazioni della posizione e della funzionalità del bulbo oculare.

Digitized by Google

Il trattamento di queste fratture interessa l'oculista quando vi sia da liberare il nervo sopraorbitario o sottorbitario dalla compressione esercitatavi per lo spostamento osseo o da briglie cicatriziali, o quando vi sia da rimediare all'insorgenza di una dacriocistite, o infine nei casi in cui un abbassamento cospicuo del pavimento dell'o. con enoftalmo debba essere corretto con ricostruzione del piano inferiore mediante prelievi ossei da altri distretti (femore) o con sostanze inerti (tantalio).

Le *fratture indirette* che più di frequente interessano l'orbita sono le fratture della base irradiate alla porzione anteriore del cranio e le fratture del vertice o del frontale irradiate al canale ottico.

La partecipazione oculare è inizialmente mascherata dai gravi sintomi generali (modificazione del polso, della respirazione, della deglutizione, otorragie, epistassi, coma); solo dopo un periodo di latenza varia (dalle 24-48 h ai 3-5 giorni) compare un'ecchimosi palpebrale e congiuntivale dovuta a un'infiltrazione ematica proveniente dalla cavità cranica attraverso fessure e spazi preformati, che finisce per assumere una disposizione ad anello (per l'inserzione della fascia tarsorbitale al contorno dell'o.) spesso con distribuzione bilaterale e quindi con aspetto «a farfalla». Altri sintomi oculari si possono rilevare quando sia leso il nervo ottico (perdita più o meno completa del *visus*, senza alterazioni oftalmoscopiche papillari; diminuzione o scomparsa del riflesso fotomotore) o quando sia interessata l'innervazione dei muscoli estrinseci (paresi dei retti e degli obliqui con diplopia); talvolta si realizza una sindrome traumatica della fessura sfenoidale o una sindrome traumatica dell'apice orbitario.

L'evoluzione è diversa a seconda del meccanismo con cui il trauma ha agito sul nervo ottico. Se si tratta di una semplice concussione, si assiste a una ripresa funzionale più o meno completa nel giro di pochi giorni, a volte senza alterazioni dell'aspetto oftalmoscopico, a volte con comparsa, nello spazio di 10-20 giorni, di pallore diffuso della papilla (subatrofia ottica). Se, invece, si tratta di una sezione traumatica del nervo ottico, l'amaurosi persiste e, nel giro di 2-3 settimane, si fa completa l'atrofia della papilla ottica.

Per quanto riguarda le paresi postraumatiche, l'evoluzione è pure assai diversa da caso a caso, a volte risolvendosi in 2-3 mesi senza sequele, a volte persistendo definitivamente: infatti anche per esse la prognosi varia in rapporto al meccanismo con cui l'evento lesivo ha agito sull'innervazione dei muscoli.

La diagnosi di frattura indiretta dell'o. deve essere sospettata quando si rilevino uno o più dei sintomi sopra descritti, ma va posta solo alla luce di reperti radiografici multipli e accurati, con particolare riguardo alle proiezioni per il forame ottico e per la fessura sfenoidale.

Il trattamento di queste fratture, per quanto attiene all'oculista, riguarda soprattutto la correzione chirurgica delle paresi muscolari, quando esse non si risolvano nel giro di 1 anno (per es., terapia dello strabismo paralitico).

Tumori

Classificazione

È questo certamente uno dei capitoli più complessi della patologia oculare. Le forme neoplastiche endorbitarie sono così numerose, diverse e complesse che ogni classificazione risulta per qualche aspetto insoddisfacente. Per motivi didattici riteniamo sia da seguirsi, per la sua semplicità e completezza, la classificazione riportata nella tab. 1.

Tumori primitivi della parete

1. *Osteoma.* – È un tumore benigno duro, eburneo, con decorso assai lento, più comune nei soggetti di sesso maschile e di età compresa tra i 20 e i 30 anni. Può classificarsi, in base alla sua localizzazione, in osteoma frontale (con esoftalmo inferoesterno e compromissione del grande obliquo), osteoma etmoidale (con esoftalmo diretto e atrofia del nervo ottico e, talvolta, con sindrome dell'apice orbitario) e osteoma sfenoidale (con atrofia ottica, cui segue modico esoftalmo diretto). La diagnosi è prevalentemente radiologica: si osserva un'ombra netta, ben delimitata, i cui limiti esatti e la cui eventuale estensione intracranica sono ben determinati dalla stratigrafia. La prognosi deve essere sempre riservata. La terapia è esclusivamente chirurgica.

2. *Osteosarcoma o sarcoma osteogenico dell'orbita.* – È un tumore maligno che deriva dalle cellule ossee, mostra segni di attiva neoformazione ossea e di estesa infiltrazione della parete. Assai raro, colpisce di preferenza i giovani e ha rapida evoluzione, dando luogo in breve a edema palpebrale e spiccato esoftalmo. La prognosi è infausta.

Tumori primitivi del contenuto

1. *Tumori vascolari.*

a) *Aneurisma arterovenoso*: è una lesione vascolare che si comporta come una massa occupante spazio e che per questo viene inclusa in questa classificazione. È dovuto alla comunicazione tra carotide e seno cavernoso, è la causa più frequente di esoftalmo pulsatile. La rottura della carotide nel seno cavernoso può essere spontanea (aneurisma congenito che si apre per lesione arteriosclerotica delle pareti) o traumatica (frattura della base del cranio con interessamento dello sfenoide e indebolimento della parete dei vasi viciniori con formazione di un aneurisma sacculare e successiva rottura dello stesso). Quando si realizza questa comunicazione arterovenosa, la pressione venosa aumenta, con ostacolo al deflusso del sangue venoso e conseguente abnorme dilatazione delle vene oftalmiche con stasi ed edema intraorbitario: si manifesta così un esoftalmo pulsante sincronicamente con il battito cardiaco. Tale esoftalmo è riducibile e, all'auscultazione, si reperta un soffio caratteristico. All'esame obiettivo si rileva anche la presenza di edema palpebrale con dilatazione venosa congiuntivale «a capo di medusa»: al fondo, le arterie retiniche sono assottigliate e le vene massivamente congeste, spesso con edema papillare ed emorragie. La sintomatologia subiettiva è per lo più caratterizzata da un dolore improvviso e violento, seguito dalla comparsa rapida dell'esoftalmo, disturbi visivi, vertigine, vomito, perdita della conoscenza (e a volte morte repentina). Assai di frequente vi è una compartecipazione dei nervi cranici III, IV e VI con oftalmoplegia totale; in ca. il 10% dei casi si manifesta un ipertono endoculare (glaucoma). L'esame arteriografico conferma la presenza della comunicazione arterovenosa (fig. 13). L'evoluzione è per lo più lentamente progressiva se non si ricorre alla terapia chirurgica, consistente nella legatura della carotide interna. La prognosi deve essere comunque sempre riservata.

b) *Angioma*: è un tumore di natura congenita dovuto probabilmente alla persistenza di un residuo mesodermico al momento della chiusura delle fessure fetali. Si distinguono 2 forme cliniche, nettamente dissimili tra loro: l'angioma semplice e l'angioma cavernoso.

Il primo, per quanto non sia raro, è meno frequente: si osserva nei bambini di qualche mese di età, ma può rendersi manifesto soltanto nell'età adulta. L'angioma sem-

Digitized by Google

TAB. 1. CLASSIFICAZIONE DELLE FORME NEOPLASTICHE ENDORBITARIE

Tumori primitivi	della parete			osteoma
				osteosarcoma
	del contenuto	vascolari		aneurisma arterovenoso
				angioma
		nervosi		glioma del nervo ottico
				neurinoma
		connettivali	benigni	fibroma
				lipoma
				mixoma
			maligni	sarcoma
				fibrosarcoma
				rabdomiosarcoma
				leiomiosarcoma
		della ghiandola lacrimale		
Tumori secondari	parassitari			cisticerco
				echinococco
	emoblastici			linfoma
				linfosarcoma
				mieloma
				cloroma
	metastatici			carcinoma
				ipernefroma
				neuroblastoma
				melanoma maligno
	per propagazione	dall'occhio		retinoblastoma
				melanosarcoma della coroide
		dalla palpebra e dalla caruncola lacrimale (carcinomi)		
		dal rinofaringe		
		dai seni paranasali		
		dalla cavità cranica (meningioma)		

plice non è capsulato, ma diffuso e mal delimitato: è costituito da ectasie ripiene di sangue o da un pacchetto di noduli vascolari collegati tra loro da altri vasi dalla parete assai fragile. Può essere localizzato nella porzione anteriore dell'o. o profondamente in essa. Nel primo caso sono presenti ectasie vascolari e arborizzazioni angiomatose che si estendono alle palpebre, alla fronte e alla guancia omolaterale; non vi è esoftalmo, ma il tumore, di colorito bluastro, molle, riducibile, aumenta di volume quando la testa venga tenuta in posizione abbassata. In tali casi va sempre sospettata la concomitante presenza di manifestazioni angiomatose cerebrali (sindrome di Sturge-Weber). Allorché, invece, l'angioma è profondo, vi è esoftalmo, lentamente progressivo e irriducibile, a volte di notevole entità, con bulbo deviato per lo più verso l'esterno, ma con motilità discretamente conservata.

Per quanto istologicamente benigno, l'angioma dell'o. è a prognosi funzionale assai riservata. Può dar luogo a ematomi orbitari, ad amaurosi per atrofia ottica, e a ftisi bulbare. La diagnosi è facile nelle forme anteriori; nelle posteriori è di ausilio lo studio arteriografico dell'o. Il trattamento è complesso e delicato; l'exeresi chirurgica, infatti, può esporre a gravi emorragie difficilmente controllabili per la grande fragilità dei vasi. Buoni risultati si possono ottenere con la terapia radiante (curieterapia e roentgenterapia penetrante). Assai più discusso il tratta-

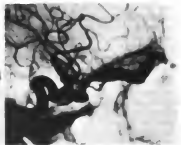
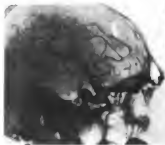



Fig. 13. Fistola carotido-cavernosa. A causa dello *shunt* arterovenoso si osserva la precoce opacizzazione del seno cavernoso nel tempo arterioso e la marcata dilatazione della vena oftalmica superiore (indicata dalle freccette). *A destra*, particolare ingrandito dell'immagine precedente.

Digitized by Google

mento sclerosante con iniezioni di cloridrato di chinino e urea al 5% direttamente nella massa angiomatosa.

Di più frequente osservazione è l'angioma cavernoso dell'o., tumore che si rende manifesto, per lo più, in età adulta, intorno ai 30 anni. Quando è anteriore si presenta come una massa di consistenza elastica e di aspetto non vascolare, ma nella maggior parte dei casi è posto profondamente entro il cono muscolare. Il primo sintomo è, allora, l'esoftalmo indolore lentamente progressivo, senza pulsazione, né soffio. La motilità è conservata e solo di rado vi sono disturbi del *visus* (angiomi localizzati a contatto del nervo ottico). La diagnosi è per lo più complessa essendo questo tumore caratterizzato da un esoftalmo monosintomatico. Grande importanza hanno i dati anamnestici (fotografie dell'infanzia che rivelino asimmetrie orbitarie) e gli esami radiologici di confronto tra le due o. (aumento della cavità orbitaria dal lato dell'esoftalmo); minor ausilio si ha dalle angiografie poiché l'angioma cavernoso non comunica largamente con i vasi viciniori e quindi viene difficilmente iniettato dai mezzi di contrasto. Strutturalmente si tratta di una formazione con capsula connettivale da cui partono verso l'interno dei sepimenti che contengono vasi capillari e che limitano spazi ripieni di sangue chiamati *lacune ematiche*. L'angioma cavernoso, non avendo, come si è detto, un peduncolo vascolare di una certa entità ed essendo ben capsulato, è di facile ablazione. Però se non lo si asporta tempestivamente, il suo progressivo accrescimento può dar luogo a fenomeni di compressione delle altre strutture orbitarie o a reazione infiammatoria con aderenze alle formazioni viciniori, il che rende più difficile la sua exeresi chirurgica e riservata la prognosi *quoad functionem*: infatti è facile che, in seguito all'intervento, si possano avere lesioni a carico dei vasi, nervi e muscoli con cui il tumore ha contratto aderenze. L'asportazione viene praticata per via orbitaria o transfrontale a seconda della localizzazione dell'angioma.

2. *Tumori nervosi.*

a) *Glioma del nervo ottico*: è un tumore dell'infanzia (si manifesta in oltre l'80% dei casi in bambini al di sotto dei 5 anni). Inizia nella parte intraorbitaria del nervo, con evoluzione lentamente progressiva e con tendenza a estendersi verso il chiasma senza dare metastasi e senza infiltrare i tessuti vicini (fig. 14). Clinicamente si manifesta con un esoftalmo assile progressivo irriducibile. La motilità è conservata, mentre rapidamente compromessa è l'acuità visiva: all'oftalmoscopia può osservarsi una stasi venosa con edema papillare evolvente verso l'atrofia ottica. Quando il tumore ha raggiunto una notevole dimensione lo si può palpare tra bulbo e parete orbitaria: radiograficamente si può riscontrare un allargamento del foro e del canale ottico. Il tumore si presenta allungato, fusiforme, ben capsulato perché interno alle guaine periottiche, costituito da elementi neurogliali atipici.

Il trattamento è chirurgico: l'exeresi deve praticarsi per via transorbitaria se non vi è compromissione radiografica del forame ottico; altrimenti per via intracranica. La prognosi è infausta *quoad functionem*, ma buona *quoad vitam* se l'intervento è precoce, poiché le recidive sono eccezionali. Se non lo si asporta, il tumore può invadere il chiasma e l'ipotalamo con conseguenze letali.

b) *Neurinoma*: questo tumore, di probabile natura congenita, è, con l'angioma cavernoso, il più comune tra i tumori benigni dell'o. Si origina dalla guaina di Schwann dei nervi endorbitari (quali: il nervo lacrimale, il nervo frontale, il nervo mascellare superiore, i nervi oculomotori) e ha un'evoluzione assai lenta. Clinicamente si osserva un esoftalmo progressivo più o meno assile, irriducibile; la motilità oculare è di solito ridotta e, al fondo oculare, può osservarsi edema da stasi e a volte atrofia ottica. In taluni casi è presente un'anestesia cutanea delle palpebre e della fronte; in altri, una sintomatologia algica localizzata. I reperti radiografici e la T.A.C. (fig. 15) mostrano, a volte ingrandimento delle cavità orbitarie, a volte ispessimenti o rarefazioni ossee: solitamente non sono di grande aiuto nel porre la diagnosi, che, per lo più, è possibile solo sulla base di un esame istologico. Il neurinoma può presentarsi come tumore singolo nodulare, circoscritto, aderente alla parete orbitaria inferoesterna, o superiore, o retrobulbare. Più frequentemente si associa a un neurinoma plessiforme delle palpebre e ad altre manifestazioni tipiche della malattia di Recklinghausen (macchie pigmentate della pelle, tumori cutanei, tumori multipli dei nervi periferici e sviluppo intellettuale incompleto); talvolta si accompagna a neurinoma intraoculare complicato da glaucoma.

Fig. 14. Glioma del nervo ottico.

Il trattamento consiste nell'asportazione chirurgica, di solito senza particolari difficoltà: può, peraltro, recidivare e assumere il decorso di un sarcoma maligno.

3. *Tumori connettivali benigni.*

a) *Fibroma*: è un tumore proprio dei soggetti giovani, dal lento sviluppo, cosicché solo dopo molti anni, aumentando il suo volume, dà luogo a segni clinici: esoftalmo e alterazioni funzionali visive per compressione.

La sua localizzazione è, di solito, nella porzione superointerna dell'o.; quando ne è possibile la palpazione, risulta assai duro, sempre aderente all'osso. L'esame radiografico è negativo poiché il tumore è trasparente ai raggi X: di conseguenza la diagnosi è esclusivamente istologica. La prognosi è buona (se lo si asporta prima che provochi erosioni della parete ossea). Il trattamento è esclusivamente chirurgico, essendo il tumore radioresistente.

b) *Lipoma*: è un tumore benigno dal lento sviluppo, tendenzialmente recidivante. Si origina, di solito, vicino a un nervo o a un muscolo, estendendosi facilmente entro il cono muscolare. Se lasciato a sé dà luogo, per il suo enorme accrescimento, a un notevole esoftalmo, per lo più senza diplopia e senza diminuzione visiva. Il trattamento è chirurgico, essendo il tumore scarsamente radiosensibile.

c) *Mixoma*: tumore molto raro; si presenta nei soggetti giovani; pur non mostrando la sua struttura istologica caratteri di malignità, può a volte comportarsi come un

Digitized by Google

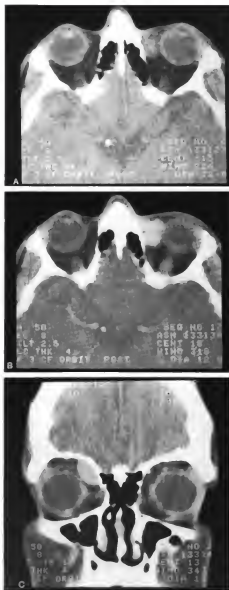



Fig. 15. Neurinoma ad insorgenza dal nervo oculomotore. Tessuto di aumentata densità (*A*), più evidente dopo somministrazione e. v. di mezzo di contrasto (*B*), localizzato a destra sulla parte superomediale dell'o. Il globo oculare è lievemente spinto verso il basso (*C*). Tomogrammi assiali (*A* e *B*) e frontale (*C*). (*Osservazione Bozzao et al.*).

tumore maligno: quindi la prognosi deve essere riservata. È peraltro sensibile al trattamento con raggi roentgen penetranti ed è di facile rimozione chirurgica.

4. *Tumori connettivali maligni.*

a) *Sarcoma*: in realtà, il termine *sarcoma* è impreciso, comprendendosi sotto questo nome tumori di natura istologica assai diversa (sarcoma a cellule rotonde o a cellule fusate; endotelioma; gliosarcoma; sarcomi fibroblastici; reticolosarcoma; etc.). Sembrerebbe preferibile dividere questi tumori in due gruppi: reticolosarcomi e sarcomi connettivali non reticolari (fibrosarcoma, rabdomiosarcoma e leiomiosarcoma). Il reticolosarcoma è uno dei tumori orbitari più frequenti; clinicamente se ne distinguono due forme: il reticolosarcoma del bambino e il reticolosarcoma dell'adulto.

Il reticolosarcoma del bambino si presenta prima dei 10 anni con un esoftalmo irriducibile, rapidamente progressivo e di notevole entità; dapprima indolore, dà poi dolori violenti per la compressione degli elementi nervosi intraorbitari. Vi è pure edema delle palpebre e chemosi, motilità oculare nettamente ridotta, anestesia corneale e ulcera da lagoftalmo, riduzione dell'acutezza visiva, papilla da stasi e, infine, cecità. Tali sintomi possono raggrupparsi in modo diverso a seconda dei casi, ma pressoché sempre vi è compromissione del bulbo oculare. Quando il tumore si fa palpabile, si rileva una consistenza diversa, in alcuni punti molle, in altri decisamente dura: progredisce rapidamente dando metastasi ganglionari (gangli pretragico, carotidei e angolomascellari) e invadendo la fossa cranica attraverso le fessure, o per erosione delle pareti ossee. La prognosi è infausta: né la radioterapia (efficace alle prime applicazioni, ma non sulle recidive sempre radioresistenti), né l'ablazione chirurgica (anche mediante *exenteratio orbitae*), impediscono il recidivare della neoplasia. Nel giro di pochi mesi il piccolo paziente giunge all'*obitus* per cachessia, con metastasi diffuse.

La forma dell'adulto, che si osserva, per lo più, in soggetti di età compresa tra i 50 e i 60 anni, presenta un'evoluzione, in genere, molto meno rapida, con una prognosi diversa a seconda delle caratteristiche istologiche del tumore rilevabili ovviamente solo con una biopsia. Clinicamente si presenta con un esoftalmo irriducibile, indolore, non pulsatile, accompagnato da diplopia per paresi muscolare, parziale o totale, concomitante. La neoplasia può essere palpabile, di consistenza varia, per lo più duro-elastica, e raggiungere dimensioni notevoli deformando le palpebre. In genere si tratta di un tumore unico; a volte, però, si hanno localizzazioni multiple ganglionari, muscolari, ossee del volto e del cranio. Può anche dare metastasi al fegato e alla milza. Dal punto di vista terapeutico la forma dell'adulto appare sensibile alla terapia radiante e solo eccezionalmente può recidivare dopo il trattamento: le stesse recidive sono, peraltro, radiosensibili. Anche l'asportazione chirurgica è efficace; ma a volte, per l'estensione della massa tumorale, essa non può riuscire completa, cosicché è sempre consigliabile la roentgenterapia postoperatoria.

b) *Fibrosarcoma*: più frequente nel bambino che nell'adulto, si origina dal tessuto connettivale comune; presenta una malignità minore rispetto al sarcoma, dando luogo a metastasi più tardivamente e non recidivando se ben asportato. Si localizza prevalentemente nella parte superiore dell'o., causando un esoftalmo irriducibile, a volte doloroso, che può raggiungere considerevoli dimensioni con conseguenti edema, chemosi palpebrali e compromissione corneale. La prognosi è riservata per la

Digitized by Google

possibilità che il tumore ha di metastatizzare e di invadere le cavità periorbitarie. I risultati ottenibili con la roentgenterapia sono incerti, per cui l'unico trattamento è quello chirurgico.

c) *Rabdomiosarcoma*: è un tumore di rara osservazione che colpisce di preferenza i bambini e dà, come unico sintomo, esoftalmo: la sua evoluzione è più o meno rapida, ma sempre fatale. Dal punto di vista patogenetico esisterebbero due forme di rabdomiosarcoma: uno congenito e uno acquisito, cui, rispettivamente, corrisponderebbero, dal punto di vista istologico, una forma tipica, vero tumore disgenetico costituito da un blastoma muscolare, e una forma atipica, derivata dal muscolo striato adulto con fibre e cellule muscolari anomale. Essendo radioresistente, l'unica terapia è l'asportazione chirurgica: ha però notevole tendenza a recidivare localmente e a metastatizzare.

d) *Leiomiosarcoma*: di rarissima osservazione, prende origine da fibre muscolari lisce. Ha una evoluzione molto più lenta di quella del rabdomiosarcoma, colpisce persone anziane e non mostra tendenza a recidivare, per cui l'asportazione chirurgica risulta trattamento sufficiente.

5. *Tumori delle ghiandole lacrimali.* – V. LACRIMALE APPARATO.

Tumori secondari

1. *Tumori parassitari.*

a) Il *cisticerco orbitario*, dovuto alla localizzazione endorbitaria della larva della *Taenia solium*, è raro; si presenta come un piccolo tumore circoscritto, mobile sotto la pelle e sui piani profondi, per lo più indovato medialmente al bulbo oculare, vicino ad esso, nella parte anterointerna dell'o. A volte dà luogo a sintomatologia infiammatoria (edema e chemosi palpebrocongiuntivale) e algica. Data la localizzazione, non vi è esoftalmo, ma spesso il bulbo appare deviato, con diplopia. La diagnosi è facilitata dalla presenza di eosinofilia, dalla fissazione del complemento e dalla reazione alle precipitine, nonché da reperti radiografici di noduli endomuscolari in altri distretti dell'organismo. L'asportazione del nodulo è di solito facile: si riscontra, istologicamente, una notevole reazione fibrosa (a volte con calcificazione o con colliquazione purulenta) che avvolge i parassiti morti.

b) Relativamente più frequente (soprattutto in determinate regioni dell'Australia, del Sud America, del Nord Africa; in Italia la più colpita è la Sardegna) è invece la *cisti idatidea* (tenia echinococco) dell'o.: colpisce soggetti di età giovanile e si manifesta clinicamente con un esoftalmo progressivo, assile o no (a seconda della localizzazione entro o fuori il cono muscolare), irriducibile, non pulsatile, che non varia con lo sforzo e la posizione del capo e che si accompagna spesso a fenomeni infiammatori e dolorosi, con fatti paretici e diplopia. Quando la cisti è localizzata alla parte anteriore dell'o., si palpa come una tumefazione duro-elastica, aderente al bulbo oculare, così da far pensare a un tumore intraoculare propagatosi all'o. Come complicazioni si possono avere — per azione meccanica o tossico-irritativa — alterazioni a carico dell'occhio (edema papillare, emorragie retiniche, atrofia ottica: 25% ca. dei casi) e delle pareti orbitarie (erosione) con invasione endocranica. La diagnosi si basa, oltre che sulla eosinofilia e sulle reazioni di laboratorio specifiche, anche sul reperto radiografico che mostra una particolare traslucidità del tumore. È anche possibile ricorrere a una puntura evacuativa e all'esame del liquido prelevato: la presenza di uncini e scolici risulta patognomonica. La prognosi è buona *quoad vitam*, riservata per la funzione visiva se vi è compromissione del bulbo oculare. Il trattamento è chirurgico: asportazione della cisti per via transpalpebrale — se anteriore — o con orbitotomia alla Kronlein se posteriore.

2. *Tumori emoblastici.*

a) *Linfoma*: può presentarsi senza una concomitante emopatia, ma più di frequente è associato a una leucemia linfatica. Colpisce prevalentemente nella prima infanzia ma non risparmia le altre età: clinicamente si osserva una palpebra superiore ispessita e indurita e si apprezza palpatoriamente un infiltrato duro, esteso dal margine superiore del tarso al bordo orbitario e propagantesi all'indietro verso l'interno dell'o. La manifestazione è per lo più bilaterale e simmetrica: la diagnosi è facilitata dalle concomitanti alterazioni ematiche. Il trattamento è radiante con risultati buoni, ma temporanei.

b) *Linfosarcoma*: più raro del linfoma, colpisce prevalentemente persone adulte e spesso senza manifestazioni sistemiche in atto. Ha le stesse caratteristiche cliniche del linfoma, ma evolve rapidamente con spiccata tendenza a infiltrare i tessuti circostanti: la morte sopravviene ineluttabilmente per disseminazione generale e cachessia.

c) *Mieloma*: decisamente raro, si associa a tumori multipli delle ossa, particolarmente delle ossa piatte (costole, cranio, colonna, sterno) originandosi dal midollo osseo. Nell'o. si localizza prevalentemente nell'angolo superointerno del bordo orbitario, dando luogo a una dislocamento del bulbo verso il basso e l'esterno, con edema e chemosi delle palpebre. La prognosi è infausta.

d) *Cloroma*: neoplasia maligna che interessa l'apparato emopoietico, per lo più associata a leucemia mielogena; si manifesta con localizzazioni alle ossa del cranio e, in particolare, dell'o. Poco frequente, colpisce di preferenza i bambini e ha un'evoluzione rapidamente fatale. Il paziente lamenta, inizialmente, nevralgie orbitarie e diminuzione dell'acuità visiva, cui segue la comparsa dell'esoftalmo, dapprima unilaterale, poi bilaterale con infiltrazione neoplastica completa del bordo orbitario e delle palpebre, che appaiono chemotiche ed edematose con una particolare colorazione verdastra della cute (pigmento intracellulare), a volte con emorragie. Al fondo dell'occhio si può avere edema papillare con essudati ed emorragie retiniche.

La diagnosi è facile, non solo perché la localizzazione bilaterale e la tumefazione della regione temporale conferiscono al volto un aspetto tipico «a testa di rospo», ma per la concomitante presenza di alterazioni del quadro ematico, e per la rapida successiva comparsa di tumori ossei multipli (cranici, sternali, etc.) e di adenopatie preauricolari e sottomascellari.

Non esiste un trattamento specifico: anche la terapia radiante ha solo valore palliativo, riducendo la sintomatologia locale, ma non influenzando il decorso della malattia.

3. *Tumori metastatici.* – Sono in generale di rara osservazione.

a) *Carcinoma*: per lo più secondario a cancro della mammella, può derivare anche dalla prostata, dal testicolo o dalle ovaie; si localizza prevalentemente a uno dei muscoli endorbitari, dando dapprima diplopia, poi esoftalmo. La diagnosi va sospettata in soggetti adulti nella cui anamnesi vi sia il dato di una neoplasia pregressa o in atto.

b) *Ipernefroma*: estremamente maligno, colpisce primitivamente il parenchima renale in soggetti di mezza età. La metastasi orbitaria ha rapido sviluppo e spiccata tendenza invasiva.

c) *Neuroblastoma*: tumore midollare surrenale, può

Digitized by Google

dare, nei bambini di 2-3 anni, metastasi orbitaria (che si manifesta con chemosi palpebrale ed esoftalmo rapidamente progressivo) e che si accompagna ad altre metastasi endocraniche, con idrocefalo e anemia secondaria. La forma evolve nel giro di 2-6 mesi verso l'esito fatale per cachessia.

d) *Melanoma maligno*: la metastasi orbitaria di questo tumore si localizza, generalmente, entro il cono muscolare, con aspetto capsulato. Può provenire da un melanoma maligno della pelle, del pene e dell'occhio controlaterale: in tal caso si manifesta molti anni dopo l'enucleazione dell'occhio primitivamente interessato. In altri casi, peraltro, è impossibile determinare la localizzazione primitiva del tumore da cui ha preso origine la metastasi orbitaria.

4. *Tumori secondari per propagazione*. – Rappresentano ca. il 30% dei tumori endorbitari.

a) Quelli di *provenienza dal bulbo oculare* (retinoblastoma, melanosarcoma della coroide) e *dalle palpebre e caruncola lacrimale* (carcinoma) sono descritti nei capitoli relativi.

b) *Tumori provenienti dal rinofaringe*: sono importanti per i rapporti che essi contraggono con l'apice dell'o. e con la base del cranio. Sono, per lo più, tumori maligni (carcinoma, sarcoma, plasmocitoma) che, invadendo l'apice dell'o., compromettono i rami periferici dei nervi, con paresi muscolari e nevralgie trigeminali e inducono esoftalmo, neurite e atrofia ottica.

c) *Tumori provenienti dai seni paranasali*: fra quelli benigni, i più comuni sono l'osteoma e il fibroma; fra quelli maligni, il carcinoma e il sarcoma. I più frequenti sono quelli che provengono dalle cellule etmoidali e dal seno mascellare; i meno frequenti quelli provenienti dal seno frontale e dallo sfenoide. La sintomatologia varia, oltre che in rapporto alla natura della neoplasia, anche a seconda della sua provenienza: i tumori del seno mascellare danno epifora per ostruzione del dotto nasolacrimale, nevralgie del nervo mascellare e anestesia infraorbitaria con esoftalmo obliquo verso l'alto; quelli provenienti dalle cellule etmoidali danno esoftalmo con dislocamento verso l'esterno del bulbo; quelli di origine frontale giungono nell'o. in corrispondenza dell'angolo superointerno, spostando l'occhio verso il basso e all'infuori; infine, i tumori che provengono dal seno sfenoidale danno esoftalmo spiccato con cecità precoce per compressione del nervo ottico e spesso provocano la sindrome dell'apice orbitario.

d) *Tumori provenienti dalla cavità cranica*: si annoverano tra questi: il meningioma, il fibroma, il carcinoma, il glioma e il sarcoma. Il meningioma è tra tutti il più frequente; si origina dalla dura intracranica e si prolunga nell'o. per erosione delle pareti ossee o attraverso le fessure orbitali. Colpisce prevalentemente le donne di età compresa tra i 30 e i 40 anni. Molto spesso cresce lentamente entro il cranio senza dare sintomi neurologici e si rende manifesto solo con l'invasione dell'o., che provoca esoftalmo assile o inferoesterno irriducibile, indolore, lentamente progressivo. A esso si associano alterazioni campimetriche unilaterali o bilaterali (a volte con aspetto emianopsico o a quadrante) e paresi oculari. Al fondo oculare può aversi papilledema da un lato e atrofia ottica dall'altro (sindrome di Foster-Kennedy). La diagnosi è confermata dai segni radiologici (erosioni o ispessimenti ossei) e arteriografici (deviazione dei tronchi vascolari endocranici ed endorbitari).

Mentre il meningioma endocranico è relativamente benigno, la sua estrinsecazione orbitaria rende la prognosi più riservata per la tendenza invasiva progressiva che non rispetta il tessuto osseo. Comunque, l'exeresi chirurgica per via intracranica — che rappresenta l'unico trattamento possibile — permette la guarigione in un buon numero di casi.

Esoftalmo endocrino

Come abbiamo visto, la protrusione del globo oculare, o esoftalmo, costituisce il sintomo principale della maggior parte delle affezioni dell'o. (v. ESOFTALMO). Per quanto riguarda l'esoftalmo presente nell'ipertiroidismo od oftalmopatia basedowiana, v. BASEDOW, MORBO DI.

Bibliografia

Beard C., Blodi F. C. *et al., Symposium on Surgery of the Orbit and Adnexa*, 1974, Mosby, St. Louis.
Bozzao L. *et al., Medicina - Riv. E.M.I.*, 1982, 2, 121.
Burde R. M., Karp J. S., *Int. Ophthalmol. Clin.*, 1978, **18**, 1.
Duke Elder S., *System of Ophthalmology*, voll. 12, 13/2, 1974, Kimpton, London.
Jakobiec F. A., *Ocular and Adnexal Tumors*, 1978, Aesculapius, Birmingham.
Lanksch W., Kazner E., *Cranial Computerized Tomography*, 1976, Springer, Berlin.
Montanara A., *Elementi di radiodiagnostica oftalmologica*, 1976, Minerva Medica, Torino.
Reese A. B., *Tumors of the Eye*, 1976, Harper & Row, New York.
Renard G., Lemasson C., Saraux H., *Anatomie de l'oeil et de ses annexes*, 1965, Masson, Paris.
Wassura G. W., *L'occhio - Iconografia anatomica*, I/1°, 1965, Edi, Milano.

BRUNO BOLES-CARENINI E MAURIZIO LEONE

ORBIVIRUS: v. REOVIRUS.

ORCHITE ED EPIDIDIMITE

F. *orchite et épididymite*. - I. *orchitis and epididymitis*. - T. *Orchitis und Epididymitis*. - S. *orquitis y epididimitis*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

I termini *orchite* ed *epididimite* stanno ad indicare la flogosi limitata, rispettivamente, al testicolo e all'epididimo. In pratica, nell'epididimite è costante, specie nelle forme acute, il cointeressamento del testicolo e nelle orchiti, anche se con minore frequenza, quello dell'epididimo.

Per questi motivi si è preferito introdurre nella nomenclatura moderna il termine più comprensivo di *orchiepididimite*, intendendo con esso tutti i processi infiammatori, acuti e cronici, che interessino contemporaneamente testicolo ed epididimo; mentre la prevalenza dell'alterazione morbosa nell'uno o nell'altro organo resta impregiudicata nel termine, essa verrà di volta in volta chiarita, sia dal tipo dell'infezione, sia dall'evoluzione del processo morboso.

In questi ultimi anni questo interessante capitolo di patologia è stato arricchito di nuove nozioni relative al problema etiologico, allo studio batteriologico e parassitologico, alle teorie allergiche e immunologiche, agli aspetti istologici, e non sono mancate descrizioni di nuovi quadri, come la granulomatosi epididimotesticolare, l'orchite luetica congenita, etc. Inoltre è stato meglio discri-

Digitized by Google

minato il ruolo dell'infezione nei confronti della funzione testicolare, in special modo per quanto riguarda la fecondità, nonché il profilo clinico dell'affezione, ed è stato migliorato il criterio prognostico (Cachin).

Orchiepididimiti aspecifiche

Con tale denominazione si definisce l'infiammazione da batteri e virus sia del testicolo che dell'epididimo.

Il processo infiammatorio può interessare le due strutture contemporaneamente e ciò avviene per le connessioni anatomiche che le legano intimamente, facilitandone così la diffusione dall'una all'altra. Più frequentemente sono le affezioni dell'epididimo a coinvolgere secondariamente il testicolo.

Tenuto conto, però, che ognuna delle due strutture gode di una vascolarizzazione propria, non risultano rare le lesioni isolate dell'epididimo o del didimo.

Etiologia

La malattia, secondo recenti osservazioni di Mittemeyer, può riscontrarsi dall'età neonatale fino alla tarda vecchiaia; l'incidenza maggiore si riscontra comunque dai 20 ai 40 anni (70% dei casi). Nel 25% dei casi coesiste un'infezione urinaria; nel 13% la causa è addebitabile a una manovra chirurgica o a un trauma esterno.

Le varie forme di orchiepididimiti, a seconda della causa etiologica responsabile, possono essere distinte nel modo seguente (Marrill e Bekhchi).

a) Orchiepididimiti secondarie a infezioni generali, come la febbre tifoide, la brucellosi, le setticemie, etc.

b) Orchiepididimiti provocate da infezioni dell'apparato urogenitale. Responsabili sono, di volta in volta, le uretriti, le pielonefriti, le calcolosi infette, etc., e possono provocarle tutte le varietà di germi grampositivi o gramnegativi: *Escherichia coli* (55%), *Pseudomonas* (13,7%), *Aerobacter* (13,7%), stafilococco aureo, *Proteus*, etc.

c) Orchiepididimiti di origine venerea: l'infezione gonococcica, soprattutto in uomini di giovane età, rappresenta una delle cause più note di orchiepididimite anche se oggi poco frequente; quella da *Trichomonas* genitourinario, meno rara di quanto non si creda, non è altrettanto spesso sospettata.

d) Orchiepididimiti da funghi e da parassiti: i funghi responsabili appartengono di solito ai generi *Candida*, *Blastomyces*, *Actinomyces*, *Nocardia*; si ricorda però che questi due ultimi sono ora tenuti distinti dai funghi e collocati tra gli schizomiceti; si tratta comunque di infezioni rarissime; tra le forme parassitarie ricordiamo alcune malattie tropicali, soprattutto la filariasi (v.) e la schistosomiasi (v.).

e) Orchiepididimiti di origine virale. Sono forme difficili a documentare, ma la loro esistenza può essere sospettata per la presenza di inclusioni virali (nucleari o citoplasmatiche) nelle cellule dell'epitelio uretrale. Fra i virus responsabili ricordiamo: quello dell'*Herpes simplex* e, soprattutto, i paramixovirus (ad es. il virus della parotite epidemica), il virus della coriomeningite linfocitaria, più raramente quelli della varicella, del morbillo, dell'influenza.

f) Orchiepididimite allergica. È una forma eccezionale, nella quale è stata studiata sperimentalmente la risposta del sistema reticoloendoteliale all'infezione. Dai risultati ottenuti Boehme ha potuto concludere che tale sistema ha un ruolo molto importante nella comparsa dell'orchite stessa.

g) Orchiepididimite da trauma e da esercizi fisici. Incerto è tuttora il ruolo svolto dal trauma o dall'esercizio fisico sull'insorgenza dell'affezione, poiché è difficile stabilire se l'infiammazione acuta sia dovuta al trauma in sé e con quale meccanismo si sia stabilita, o se il trauma risvegli un'infezione latente *in situ* o a carico di strutture contigue (uretra posteriore, prostata) (Hardley).

Patogenesi

Le vie seguite dall'infezione per raggiungere l'apparato orchiepididimario possono essere di vario tipo.

a) Via arteriosa: di solito seguita dalle metastasi settiche durante la fase batteriemica delle infezioni generali; in questi casi le urine possono essere sterili.

b) Via linfatica: in genere evocata dopo lesioni della mucosa uretrale a seguito di manovre strumentali; l'infezione giunge negli spazi sottomucosi dell'uretra e di qui, seguendo le vie linfatiche, raggiunge l'epididimo.

c) Via canalicolare retrograda: è quella seguita dalle infezioni presenti nell'apparato escretore basso, che si propagano lungo il lume del deferente per via retrograda raggiungendo l'epididimo.

Alcuni AA. hanno anche pensato alla possibilità di un vero e proprio reflusso urinario lungo i dotti eiaculatori; il fenomeno potrebbe realizzarsi: dopo adenomectomia, poiché i suddetti canali restano beanti; in occasione di malformazioni congenite dell'uretra posteriore (duplicazione uretrale, valvole e stenosi dell'uretra posteriore), nelle quali è noto come possa osservarsi un reflusso del mezzo di contrasto, in corso di uretrografia, che visualizza i canali deferenti e le vescicole seminali; il fenomeno sarebbe favorito dalla forzatura degli osti di sbocco a opera della pressione minzionale elevata realizzantesi in quel segmento in alcune delle citate condizioni cliniche.

Anatomia patologica

I quadri possono essere diversi.

a) Orchiepididimite con fenomeni flogistici preponderanti a carico dell'epididimo (figg. 1 e 2). Di solito, nella fase acuta, si ha, all'inizio, un interessamento della coda e successivamente l'estensione del processo infiammatorio alla testa; l'epididimo appare teso, tumefatto, con una rete di vasi congesti sulla sua superficie; a volte un sottile strato di fibrina riveste la vaginale (fig. 1).

Il didimo presenta edema, vasodilatazione spiccata con qualche petecchia emorragica e infiltrato leucocitario; ancha il cordone spermatico può presentare segni di edema e iperemia.

Nei casi in cui si ha un'evoluzione suppurativa con formazione di piccoli ascessi, spesso confluenti, questi successivamente sono seguiti da riparazione fibrosa che porta all'obliterazione delle vie escretrici, alla distruzione dei tubuli seminiferi e a quella più o meno parziale della linea germinativa.

b) Orchiepididimite con predominanza dell'infezione al testicolo: ha di solito un'evoluzione non suppurativa; tipica è quella

Fig. 1. Orchiepididimite acuta. (*Da F. H. Netter, «The Ciba Collection of Medical Illustrations», vol. 2; riprodotta per cortesia di CIBA-GEIGY Ltd., Basilea, Svizzera. Tutti i diritti riservati*).

Digitized by Google

che complica la parotite epidemica. All'inizio i testicoli sono aumentati di volume e appaiono congesti con edema e infiltrato infiammatorio interstiziale (polinucleati, linfociti e plasmociti). Quest'infiltrato, in seguito, invade i tubuli con successiva distruzione delle cellule germinali (fig. 3). Spesso l'affezione è bilaterale ed evolve verso la sclerosi tubulare più o meno estesa con conseguente oligospermia o anche azoospermia.

Anche le altre forme virali possono avere un'evoluzione simile alla precedente.

Nei casi di orchite settica, da germi piogeni, piuttosto rara, l'evoluzione è del tipo suppurativo-necrotico.

Quadro clinico

1) *Orchiepididimite acuta*: si osserva in pazienti portatori di affezioni urinarie e di solito è provocata da manovre con cateteri, sonde o cistoscopi; forniscе il quadro clinico ed il decorso più tipici: l'*inizio* è brusco, caratterizzato da un dolore ingravescente all'emiscroto colpito, che si irradia in alto verso il funicolo, con brividi, rialzo termico (39-40 °C).

L'epididimo, molto dolente, in breve tempo aumenta di volume fino a diventare quasi il doppio del normale.

Col passare del tempo lo scroto diventa edematoso con superficie liscia e lucida, di colorito rosso. L'epididimo e il testicolo, all'inizio ben delimitabili, costituiscono rapidamente una massa unica, due o tre volte maggiore del volume normale. Compare spesso un idrocele reattivo che impedisce di apprezzare il contenuto scrotale con l'esame obiettivo, tra l'altro mal sopportato per il dolore che provoca.

L'evoluzione può presentare quadri diversi: in genere, con un congruo trattamento medico precoce, i segni dell'infiammazione si attenuano consentendo di riconoscere, dopo qualche giorno, il contenuto scrotale.

Abitualmente la risoluzione completa si può osservare dopo 1-2 mesi; un piccolo nodulo residuo, indolente, talvolta può impiegare più tempo per il suo completo riassorbimento. A volte, per una particolare virulenza dell'agente infettivo, si può osservare un'evoluzione verso l'ascessualizzazione del focolaio, cui può seguire un drenaggio spontaneo (o altrimenti chirurgico) all'esterno di pus e frammenti di tessuto sanioso dell'epididimo e del didimo, drenaggio che può spingersi fino alla completa eliminazione del contenuto dell'emiscroto interessato.

Non raramente, attenuatisi i fenomeni infiammatori acuti, l'epididimo rimane ispessito, duro, irregolare, leggermente dolente, con saltuarie *poussées* di riacutizzazione, che configurano un carattere evolutivo di tipo subacuto e cronico della lesione.

2) *Orchiepididimite cronica*: questa forma è meno frequente e, come abbiamo detto, può rappresentare lo stadio evolutivo di una epididimite acuta mai spenta, dopo ripetuti episodi di riacutizzazione. L'epididimo si presenta aumentato di volume, ispessito, irregolare, dolente alla palpazione; e così anche si presenta il funicolo.

Questi focolai cronici induriti, circondati da tessuto sclerotico, presentano sovente al loro centro delle piccole raccolte purulente che accendono le *poussées* di riacutizzazione.

3) *Orchiepididimite parotitica*: nel 18% ca. dei casi complica la parotite epidemica, di natura virale. Rara prima della pubertà, è rappresentata, almeno all'inizio, da un processo infiltrativo acuto interstiziale del testicolo cui possono associarsi i segni di un interessamento dell'epididimo e quelli di un cospicuo accumulo di liquido nella vaginale (idrocele acuto)

Unilaterale nel 70% dei casi, nel 50% esita in un'atrofia del testicolo, responsabile, a sua volta, di oligospermia o di azoospermia nell'adulto.

Fig. 2. Quadro istopatologico di orchiepididimite gonococcica cronica: il processo morboso è particolarmente localizzato all'epididimo. (*Preparato Christeller*).

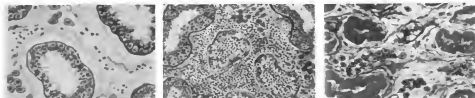



Fig. 3. Orchite in corso di parotite epidemica. *A sinistra*, stadio iniziale: edema; *al centro*, stadio avanzato: marcata infiltrazione flogistica; *a destra*, esito: sclerosi. (*Da F. H. Netter, «The Ciba Collection of Medical Illustrations», Vol. 2 riprodotta per cortesia di CIBA-GEIGY Ltd., Basilea, Svizzera. Tutti i diritti riservati*).

Digitized by Google

La sintomatologia è quella tipica di altre orchiti acute, con tumefazione testicolare, dolore e febbre. La recessione è la regola nel giro di 8-10 giorni, ed è tanto più rapida quanto più è tempestiva la terapia.

4) *Epididimite acuta nel bambino*: forma che ha destato particolare interesse in molti AA., soprattutto per la rarità rilevata dalle varie statistiche. Infatti Haar ne ha visti solo 6 casi in 12 anni; Mittemeyer 9 in 10 anni. Barcat, su 121 affezioni scrotali, ha osservato 32 casi di epididimite acuta; anche altri AA. (Barker, Amar, Gierup, etc.) hanno riscontrato una media sovrapponibile alle precedenti.

La manifestazione clinica è severa: l'emiscroto è notevolmente tumefatto e arrotondato; il dolore vivissimo. L'etiopatogenesi è sovrapponibile a quella già descritta in precedenza; giova però ricordare che un quadro clinico in buona parte identico a quello dell'epididimite batterica può essere provocato dalla torsione di un'idatide del Morgagni, di non rara osservazione nell'infanzia.

Diagnosi differenziale

Nel giovane, ma non raramente anche nell'adulto, bisogna soprattutto saper distinguere l'orchiepididimite acuta da una *torsione del cordone spermatico*. Di regola quest'ultima affezione è più frequente nell'infanzia e nell'adolescenza. L'esordio è brusco con dolore al testicolo, in genere più violento che non nell'orchiepididimite acuta, che si irradia lungo il funicolo verso il corrispondente quadrante inferiore dell'addome; l'esame delle urine, l'esame digitale del retto e della prostata sono normali.

All'esame obiettivo, inizialmente, il testicolo è fortemente dolorabile, ma l'epididimo è ancora delimitabile, il cordone tumefatto, e anch'esso dolente; di solito il contenuto dell'emiscroto colpito si trova in una posizione più prossimale del controlaterale per l'accorciamento del funicolo e lo spasmo del cremastere.

La temperatura corporea è moderatamente aumentata; più tardi compaiono edema, iperemia dello scroto e aumento di volume del contenuto della borsa.

Nel neonato, benché rara, l'affezione si presenta, ma con un quadro clinico più attenuato.

La manovra di Prehn è a volte utile nella diagnosi differenziale fra orchiepididimite e torsione. Essa consiste nel sollevare il testicolo: nel primo caso il malato avverte sollievo, mentre nella seconda circostanza vi è un aumento del dolore. Nella torsione dell'idatide del Morgagni, almeno nell'adulto, il dolore e la tumefazione sono più localizzati che nella torsione completa del testicolo.

Nei casi di epididimite cronica aspecifica, la diagnosi differenziale va fatta soprattutto con l'*epididimite tubercolare*. Quest'ultima è molto meno dolente della forma da germi comuni e l'epididimo, duro e irregolare, si distingue in modo netto dal testicolo; il deferente è moniliforme, le vescicole seminali sono ispessite e la prostata appare indurita. Spesso sono associati sintomi di cistite con piuria acida, per la coesistenza di una tbc urinaria.

I *tumori primitivi dell'epididimo* sono molto rari.

Il dubbio di una forma neoplastica può insorgere nei casi, rari, di orchite a evoluzione cronica, quando il testicolo, aumentato di volume, è duro, irregolare e pesante e non si hanno segni di infezione né febbre.

Trattamento

È soprattutto basato sugli antibiotici, ma trovano tuttora buona indicazione, in associazione, gli impacchi caldo-umidi e le pomate revulsive.

Fra gli antibiotici più usati ricordiamo: la neomicina, la penicillina, le cefalosporine, l'ampicillina, le tetracicline nonché il cloramfenicolo, associati o no ad un corticoide.

I sulfamidici urinari, hanno anch'essi una buona indicazione e danno buoni risultati, spesso nelle fasi non più iniziali.

Nelle orchiti complicanti la parotite si usa di solito il cloramfenicolo associato ai cortisonici.

L'infiltrazione del cordone con procaina all'1%, da ripetere ogni 2-3 giorni, ha un buon effetto, in special modo all'inizio della malattia.

La terapia chirurgica può essere presa in considerazione in diverse situazioni: quando l'orchiepididimite, datante da oltre 6-8 settimane, manifesta una tendenza alla cronicità; quando l'antibioticoterapia non ha fatto regredire l'affezione; quando lo stato generale continua ad alterarsi e la febbre elevata persiste oltre gli 8-10 giorni; quando vi è tendenza all'evoluzione verso una forma ascessuale; quando l'affezione manifesta più recidive; quando si instaura un versamento corpuscolato della vaginale con notevole distensione di questa. In questi casi la scelta dell'intervento può prevedere: l'aspirazione del contenuto vaginale, la legatura del deferente, lo svuotamento o incisione dell'ascesso, l'epididimectomia semplice, l'orchiectomia.

Orchiepididimite granulomatosa

Questa affezione, rara e benigna, è stata segnalata per la prima volta da Grunberg nel 1926; viene ancora chiamata *xanthogranulomatosa* o *gigantocellulare pseudotumorale* e solo recentemente è stata oggetto di studi più approfonditi da parte di molti AA.

Etiopatogenesi

L'etiologia e la patogenesi non sono ancora ben note: vengono prese in considerazione diverse teorie.

Quella infettiva, secondo la quale l'infezione, seguendo la via ascendente, provocherebbe una distruzione lenta degli elementi tubulari con liberazione, da parte delle cellule del Sertoli, di lipidi acidoresistenti che distruggerebbero gli spermatozoi con conseguente formazione di granulomi gigantocellulari (Steinberg e Staus).

Quella immunologica, sostenuta da alcuni AA. (Aboulker e Alexandre) che hanno constatato la presenza di anticorpi antispermatozoi in pazienti occorsi alla loro osservazione. Questi anticorpi produrrebbero una necrosi completa della linea germinativa con liberazione di lipidi che a loro volta provocherebbero una reazione granulomatosa.

Quella traumatica, con irruzione di spermatozoi nell'interstizio.

Quella vascolare, a seguito di tromboarterite testicolare, come hanno sostenuto Aboulker e Dreyfus.

Anatomia patologica

La superficie dell'organo malato è di aspetto nodulare, giallastra, di consistenza dura. Si possono avere due tipi di lesioni (Marrill e Bekhchi): 1) l'orchite granulomatosa in cui si nota un granuloma macrofagico intratubulare associato a infiltrazione linfoplasmocitaria interstiziale; 2) il granuloma spermatico, che ha sede intertubulare, caratterizzato da uno stravaso di spermatozoi nell'interstizio, con reazione infiammatoria di questo.

Quadro clinico

La sintomatologia, all'inizio, è quella di un'orchite acuta banale; l'interessamento dell'epididimo è quasi sempre associato, ma l'infiammazione è predominante a carico del testicolo, che appare omogeneamente duro.

Quasi sempre le urine sono sterili; anche l'urografia dà un reperto di normalità.

Malgrado l'uso di antibiotici e corticoidi, l'orchiepididimite assume un andamento torpido, apiretico, ad andamento cronico, che evolve in recidive successive con ipertrofia lenta e progressiva del contenuto dell'emiscroto.

L'evoluzione del quadro clinico fa pensare a un'orchiepididimite cronica da germi comuni, se non a un tumore.

Trattamento

Efficaci solo temporaneamente le comuni terapie antibiotiche. Quasi sempre, il dubbio di una forma neoplastica induce a un intervento che, oltre ehe diagnostico, è risolutivo.

Orchiepididimiti specifiche

Epididimite tubercolare

La tbc dell'epididimo è di solito collegata a un'affezione tubercolare renale. Infatti Legueu ammetteva che ogni paziente affetto da tbc genitale (generalizzando tutte le localizzazioni della malattia a livello dei genitali) « ha avuto, ha o avrà » una tbc renale; Cayla confermava questa opinione dicendo che il *Mycobacterium tuberculosis* « segue la via discendente delle urine e risale quella dello sperma ».

1. *Etiologia.* – La tbc arriva all'epididimo per via canalicolare, quando coesiste una lesione specifica del rene. Questa modalità è molto più accettata di quella linfatica ed ematica, da taluni sostenuta.

In assenza di una tbc renale in atto si può ricorrere a diverse ipotesi: *a*) presenza di un focolaio specifico renale in risoluzione spontanea, clinicamente non evidenziabile; *b*) coesistenza di un focolaio tubercolare renale temporaneamente latente: sono, questi, i casi in cui, dopo alcuni anni (2-3) dalla comparsa di un'epididimite, si assiste all'evoluzione di una tbc renale conclamata (Quénu); *c*) possibilità di un focolaio epididimario primitivo ematogeno; *d*) trasmissione all'epididimo di una tbc prostatica isolata.

La lesione è bilaterale in ca. la metà dei casi e la localizzazione avviene, di solito, nella coda dell'epididimo. Nell'evoluzione successiva della malattia l'organo viene progressivamente interessato, venendo così ad assumere l'aspetto di un cimiero di elmo. Per colliquazione possono costituirsi aree di caseosi (fig. 4); non rara è la loro fistolizzazione all'esterno o la progressiva estensione del processo fibrocaseoso al didimo e la successiva distruzione di questo.

2. *Quadro clinico.* – Non raramente la lesione può esordire in modo acuto, più o meno violento: in breve tempo l'emiscroto diviene tumido, arrossato e dolente è ben difficile distinguere questa forma da una epididimite acuta banale. È anche rilevabile rialzo termico.

Di solito, spesso in associazione a disturbi di tipo cistitico, il paziente avverte la presenza di un nodulo duro, poco dolente, ben delimitabile, che tende progressivamente ad aumentare di volume, ed è localizzato quasi sempre sulla coda dell'epididimo.

Le lesioni bipolari, nelle quali coesistono un nodulo della testa ed un nodulo della coda, sono patognomoniche di affezione tubercolare.

L'andamento è cronico, progressivo, senza episodi di regressione neanche in occasione di cicli di trattamento antibiotico per germi banali. Talvolta compare un idrocele reattivo. I segni generali sono modesti, se non compromessi dall'evoluzione contemporanea di altre localizzazioni specifiche.

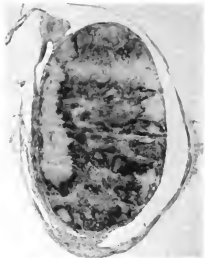



Fig. 4. Quadro istopatologico di orchiepididimite tubercolare. Le zone chiare si riferiscono a processi di caseosi. (*Preparato Christeller*).

Il deferente appare ispessito e duro, spesso a corona di rosario.

All'esplorazione rettale la prostata può apparire dura, nodulare, con aree di rammollimento; le vescicole seminali sono tumefatte e pastose.

L'esame citobatteriologico delle urine mostra, il più delle volte, un sedimento normale o una modesta piuria aspecifica; in questi ultimi casi è doveroso eseguire una ricerca sistematica del *M. tuberculosis* come misura di prudenza.

La coltura dello sperma è positiva soltanto nei casi recenti, quando non si è ancora avuta l'occlusione delle vie escretrici spermatiche. Obrant, comunque, ammette che l'esame dello sperma è molto più fedele di quello delle urine.

3. *Terapia.* – Il trattamento di questa affezione può essere medico e chirurgico.

L'utilità del trattamento medico è indiscutibile anche per questa localizzazione della tbc. Questo rilievo, fin dai primi anni dell'introduzione della terapia antibiotica antitubercolare, aveva convinto Fey, Michon e Cibert a considerare il trattamento chirurgico come una risorsa riservata ai casi complicati o resistenti.

In effetti, anche oggi, salvo poche eccezioni, questo è l'orientamento di base: ogni discussione, perciò, deve essere rivolta al posto che vuole assegnarsi all'epididimectomia.

Epididimectomia d'elezione: trova precisa indicazione nella tbc genitale isolata e nei pazienti monorchidi, per il rischio che la malattia possa coinvolgere il didimo superstite.

Epididimectomia di necessità: vi si ricorre nelle epididimiti fistolizzate o in quelle caseose fluttuanti. In una buona percentuale di casi, è inevitabile risolvere con la

Digitized by Google

castrazione, essendo queste forme già complicate con l'invasione del testicolo o riscontrandosi l'impossibilità di rispettare il peduncolo vascolare del didimo perché inglobato nella ganga reattiva periepididimaria.

Questa indicazione chirurgica è ugualmente giustificata nelle lesioni di un certo volume che sembrano insensibili a reiterati tentativi con terapia medica.

Epididimectomia diagnostica: rappresenta un procedimento inevitabile nel caso, non eccezionale, in cui sia per i caratteri clinici ambigui che per quelli evolutivi, si sospetti fortemente un processo di natura tubercolare e non si disponga di alcun altro mezzo per giungere alla diagnosi. V. anche: TUBERCOLOSI UROGENITALE.

Orchite ed epididimite luetica

1. *Premessa.* – La sifilide colpisce prevalentemente il testicolo, eccezionalmente solo l'epididimo, sovente le due strutture insieme. Del resto, il testicolo è uno dei poli di attrazione del treponema pallido.

Di solito l'orchiepididimite luetica si rivela nel periodo terziario, o quanto meno secondo-terziario, e pertanto essa si riscontra pressapoco durante il 3° anno di infezione.

È classico descrivere 2 forme distinte: l'una, relativamente più frequente e più precoce, è l'orchite interstiziale; l'altra, più rara, l'orchiepididimite gommosa.

2. *Anatomia patologica.* – Nell'orchite interstiziale il testicolo in parte o *in toto* è interessato da un infiltrato linfoplasmacellulare con reazione fibroblastica e ispessimento dell'albuginea; non è aumentato di volume, o lo è di poco. L'esito è, costantemente, la fibrosi del parenchima interessato.

Anche nella forma gommosa (fig. 5) il testicolo appare modicamente aumentato di volume, con superficie a volte liscia, a volte irregolare, zebrata da briglie trasversali o longitudinali. Al taglio si apprezza che la ghiandola ha perso il suo aspetto normale; la lesione dominante è la gomma, unica o multipla, con aspetti che variano da stadio a stadio. All'inizio, *stadio prenecrotico*, la gomma appare di colore lievemente più grigiastro del resto del parenchima; più tardi ha un aspetto giallo-verdastro, lucente, con limiti netti e a volte sinuosi. A uno stadio più avanzato, la gomma invade tutto il testicolo, che prende un colore di foglia morta al centro e di feccia di vino alla periferia.

L'epididimo, contrariamente a quanto di solito affermano alcuni AA., è infiltrato nel 50% dei casi e vi si riscontrano le stesse lesioni del testicolo.

La vaginale non è mai normale; la sua reazione può esprimersi con un aumento di spessore e/o con un idrocele più o meno abbondante.

Lo scroto può essere anche esso infiltrato dall'edema o, negli stadi evolutivi tardivi, invaso da bottoni vegetanti (fungo luetico) di provenienza testicolare.

3. *Quadro clinico.* – La sintomatologia di questa affezione inizia in modo subdolo: il paziente nota un aumento di volume di un emiscroto o di tutto lo scroto; la cute è apparentemente normale, benché frequentemente sia ispessita.

La vaginale è ispessita e aderisce all'albuginea, spesso in maniera non uniforme, cosicché l'idrocele essudativo, che si raccoglie negli spazi lasciati liberi dalle aderenze, viene a costituire delle vere e proprie pseudocisti trasparenti.

Il testicolo è in generale moderatamente aumentato di volume e conserva la forma ovoidale; ma la sua superficie e la sua consistenza sono diseguali per l'irregolare ispessimento dell'albuginea che è coinvolta sempre dal processo morboso; non è dolorabile alla pressione, anzi perde la sua sensibilità specifica, tranne che a livello di alcune zone di tessuto testicolare indenne.

L'epididimo, molto spesso, è inapprezzabile, soprattutto a livello della testa; è anch'esso irregolare e non dolorabile. Il cordone è discretamente infiltrato per una vera e propria funicolite che risparmia il canale deferente, sempre reperibile.

All'esplorazione rettale, la prostata e le vescicole seminali appaiono indenni; l'esame delle urine è normale.

Accanto alla forma gommosa ora descritta, se ne può osservare un'altra poco frequente, o poco nota: la forma ipertrofica, o pseudoneoplastica. Il testicolo aumenta *in toto* di volume, raggiungendo quello di un uovo di tacchino; la superficie è liscia, la consistenza uniforme. Molto spesso non si riesce a pinzettare la vaginale perché aderente all'albuginea; il cordone è anch'esso infiltrato. La diagnosi differenziale con una forma neoplastica è difficile.

4. *Evoluzione.* – La lesione, non trattata, non ha mai avuto una guarigione spontanea; la gomma, rammollita, invade, poco a poco, le differenti tuniche fino ad arrivare al piano cutaneo, formando così una fistola secernente. Questa si presenta come un'ulcerazione regolare, a bordi rosei, vivi, tagliati a picco, che circoscrive una cavità anfrattuosa dal fondo irregolare, sanioso. L'esito ne è, a lungo andare, l'atrofia fibrosclerotica del testicolo, del quale residua soltanto una piccola formazione dura che si continua col canale deferente. Altre volte, come s'è detto, dal fondo della fistola si fanno strada dei bottoni carnosi che sporgono sull'orifizio cutaneo della fistola, costituendo sullo scroto una massa a forma di fungo.

5. *Diagnosi differenziale.* – Di fronte a un grosso testicolo, bernoccoluto, duro, non dolorabile, il dubbio che più facilmente sorge è quello che possa trattarsi di una forma neoplastica maligna.

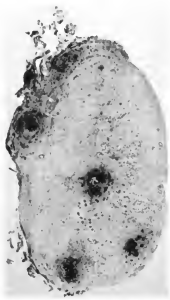



Fig. 5. Quadro istopatologico di sifilide del testicolo: si notano gomme, microgomme, infiltrati perivascolari, atrofie dei tubuli seminiferi e ialinosi interstiziali. (*Preparato Christeller*).

Digitized by Google

In assenza di lesioni luetiche conclamate a carico di altri distretti, o in mancanza di specifici richiami clinico-anamnestici precedenti, la diagnosi viene compiuta quasi sempre col riscontro istologico su un piccolo frammento prelevato sul bordo di un'ulcerazione all'intervento esploratore.

6. *Terapia.* – È quella della sifilide in generale e si basa soprattutto sulla somministrazione di benzilpenicillina benzatina (v. SIFILIDE).

Bibliografia

Aubert J. *et al.*, *J. Urol. Néphrol.*, 1978, **10-11**, 733.
Barcat J., *Torsion du testicule et de ses annexes*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 18622, A 10, 1963, Ed. Techniques, Paris.
Cachin Ch., *Bull. Mem. Soc. Chir. Paris*, 1969, **59**, 258.
Debré B., Steg A., *Sém. Hôp. Paris*, 1981, **57**, 409.
Gislason T. *et al.*, *J. Urol.*, 1980, **124**, 533.
Guillemin P. *et al.*, *Ann. Méd. Nancy*, 1968, **7**, 969.
Marcel J. E., *Syphilis du testicule*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 18645, A 10, 9-1960, Ed. Techniques, Paris.
Marill R. M., Bekhchi T., *Orchiepididymites*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 18635, A 10, 10-1980, Ed. Techniques, Paris.
Persaud V., Rao A., *Br. J. Urol.*, 1977, **49**, 142.
Quénu L., *Epididymite tuberculeuse*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 18640, A 10, 4-1969, Ed. Techniques, Paris.
Sanditter W., Thomas C., *Macropathology*, 1977, Year Book, Chicago.
Walter J. B., Israel M. S., *Patologia generale*, 1977, EMSI, Roma.

MARIO POLITO

ORDINAMENTO SANITARIO: v. LEGISLAZIONE E ORDINAMENTO SANITARI (VIII, 1358).

ORECCHIO

F. *oreille*. - I. *ear*. - T. *Ohr*. - S. *ojo*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Anatomia	ORECCHIO; ACUSTICO NERVO (I, 436); CRANIO (IV, 1308); ENCEFALICI NERVI (V, 1618); FACCIALE NERVO (VI, 609); GLOSSOFARINGEO NERVO (VII, 474); VESTIBOLARE APPARATO
Fisiologia	ACUSTICA (I, 423); ACUSTICO NERVO (I, 436); CERVELLO (III, 1816; 1822); EQUILIBRIO (VI, 1); UDITO; VESTIBOLARE APPARATO
Semeiotica	ORECCHIO; AUDIOMETRIA (II, 1585); ELETTRONISTAGMOGRAFIA (V, 1083); OTOSCOPIA; BARANY, PROVA DI; RINNE, PROVA DI; ROMBERG, PROVA DI; SCHWABACH, PROVA DI; VALSALVA, MANOVRA DI; VESTIBOLARE APPARATO; WEBER, PROVA DI
Semeiotica radiologica	CRANIO (IV, 1327); ORECCHIO
Chirurgia	ORECCHIO; MASTOIDITI (IX, 468); MÉNIÈRE, MALATTIA DI (IX, 819); OTITI; OTOSCLEROSI
Acufeni	ACUFENI (I, 418); v. anche: ORECCHIO
Apparato vestibolare	VESTIBOLARE APPARATO
Ascessi encefalici	ENCEFALICI ASCESSI (V, 1603)
Audimutismo	AUDIMUTISMO (II, 1585)
Audiometria	AUDIOMETRIA (II, 1585); ORECCHIO
Autofonia	AUTOFONIA (II, 1604)
Cerume	CERUME (III, 1555)
Colesteatoma	COLESTEATOMA (IV, 422); OTITI
Complicanze delle infiammazioni dell'orecchio	ENCEFALICI ASCESSI (V, 1603); FLEBOTROMBOSI E TROMBOFLEBITI (VI, 1762); MENINGITI (IX, 856); PACHIMENINGITI
Corpi estranei	ORECCHIO
Equilibrio	EQUILIBRIO (VI, 1); VESTIBOLARE APPARATO
Fratture	ORECCHIO; CRANIO (IV, 1385)
Iperacusia	IPERACUSIA E IPOACUSIA (VIII, 1); ORECCHIO
Ipoacusia	IPERACUSIA E IPOACUSIA (VIII, 1); ORECCHIO
Labirintite	ORECCHIO
Labirintosi	ORECCHIO
Lavaggio auricolare	LAVAGGIO (VIII, 1201)
Malattia di Ménière	MÉNIÈRE, MALATTIA DI (IX, 814); ORECCHIO
Malformazioni	ORECCHIO
Mastoiditi	MASTOIDITI (IX, 463); ORECCHIO
Miringiti	MIRINGITE (IX, 1786); ORECCHIO; OTITI
Miringotomia	ORECCHIO; OTITI
Nervo cocleare	ACUSTICO NERVO (I, 436)
Nervo vestibolare	ACUSTICO NERVO (I, 439)
Nistagmo	NISTAGMO; ORECCHIO
Otalgia	OTALGIA
Otiti esterne	ORECCHIO
Otiti interne	ORECCHIO
Otiti medie	OTITI; v. anche: ORECCHIO
Otoematoma	OTOEMATOMA; v. anche: ORECCHIO
Otorrea	OTITI; v. anche: ORECCHIO
Otosclerosi	OTOSCLEROSI; ORECCHIO
Otoscopia	OTOSCOPIA; v. anche: ORECCHIO
Paracusia	PARACUSIE; ORECCHIO
Petrositi	PETROSITI
Protesi acustica	PROTESI ACUSTICA
Sindrome di Gradenigo	GRADENIGO, SINDROME DI (VII, 619)
Sindrome di Lermoyez	MÉNIÈRE, MALATTIA DI (IX, 814)
Sindrome di Ramsay-Hunt	ORECCHIO; HERPES ZOSTER (VII, 1015)
Sordità	SORDITÀ; ORECCHIO
Sordomutismo	SORDOMUTISMO
Timpanoplastica	ORECCHIO; MASTOIDITI (IX, 472); OTITI
Timpanosclerosi	ORECCHIO
Traumi	ORECCHIO; CRANIO (IV, 1385)
Tube di Eustachio	ORECCHIO; OTITI
Tumori dell'orecchio	ORECCHIO; ENDOCRANICI TUMORI (V, 1936)
Udito	UDITO
Vertigine	VERTIGINE; ORECCHIO

SOMMARIO GENERALE

Digitized by Google

ANATOMIA

SOMMARIO

Generalità

L'anatomia dell'orecchio è strettamente connessa alla funzione che le strutture descritte sono chiamate a svolgere. Seguiamo, quindi, il percorso dell'onda sonora dall'o. esterno, attraverso l'o. medio, fino a raggiungere l'o. interno. Le strutture dell'o. interno sono preposte alla trasduzione del segnale sonoro e al suo invio, sotto forma di impulso nervoso, alla corteccia cerebrale mediante la porzione cocleare dell'VIII paio di nervi cranici. Descriveremo inoltre, trattando dell'o. interno, le strutture preposte a stabilire, istante per istante, la posizione del capo nello spazio. In tali strutture la forza di gravità e le accelerazioni relative del capo vengono tradotte in impulsi nervosi e avviate alla corteccia cerebellare tramite la parte vestibolare dell'VIII paio di nervi cranici.

Orecchio esterno

Padiglione auricolare

Il *padiglione auricolare* (fig. 1), posto sulla parete laterale della testa, posteriormente all'articolazione temporomandibolare e anteriormente al processo mastoideo, è fissato per mezzo del suo terzo anteriore; libero posteriormente, forma con la parete laterale del cranio un angolo, aperto posteriormente, che misura ca. 30°.

In moltissimi mammiferi il padiglione auricolare, data la sua mobilità, ha un ruolo importante nella recezione dei suoni, orientandosi a seconda della provenienza di questi. Nell'uomo, avendo perso, nella quasi totalità dei casi, tale mobilità, esso si riduce a una lamina cartilaginea di pochi millimetri di spessore, rivestita da un sottile strato sottocutaneo e da uno strato cutaneo, a contorno e protezione del condotto uditivo esterno.

La sua faccia esterna, dalla forma di un ovale irregolare il cui diametro maggiore misura, in media, 65 mm, la larghezza massima 39 mm, si restringe in basso a formare una stretta appendice: il *lobulo*. Nella sua parte centrale il padiglione mostra una depressione (*conca*) che circonda il condotto uditivo esterno e con esso si continua.

La lamina di cartilagine si rileva attorno alla conca formando delle salienze e depressioni grosso modo concentriche: l'*elice*, il più esterno di tali rilievi, è formato da una plicatura del margine del padiglione verso la sua faccia esterna che, posteriormente, termina nel lobulo e anteriormente origina nella conca, dividendola in parte superiore e parte inferiore; concentrica a questa decorre l'*antelice*, plica cartilaginea che si origina in due branche, superiore ed inferiore; tali branche si uniscono a formare il tronco, delimitando tra loro una depressione detta *fossa triangolare*.

Il *trago* è un'eminenza rettangolare posta al di sotto dell'origine dell'elice, al davanti della conca e del condotto uditivo esterno, che nasconde o protegge.

L'*antitrago* è posto al di dietro del trago, separato da questo dalla conca, e ne ha la stessa forma e, all'incirca, le stesse dimensioni: la sua faccia laterale si continua con quella del lobulo.

Fig. 1. O. esterno destro visto lateralmente. 1) Elice; 2) fossetta triangolare; 3) *crura anthelicis*; 4) radice dell'elice; 5) incisura anteriore; 6) trago; 7) meato acustico esterno; 8) incisura intertragica; 9) antitrago; 10) lobulo auricolare; 11) fessura antitrago-elicina; 12) antelice; 13) cavità della conca; 14) conca auricolare; 15) scafo; 16) *cymba conchae*; 17) tubercolo auricolare. (*Da Sobotta e Becher*).

Il *lobulo*, costituito da una piega cutanea, formata dalla cute che riveste le due facce del padiglione, con l'interposizione di grasso, senza scheletro cartilagineo, è libero nelle sue due superfici maggiori; nel margine posteriore si continua in avanti, più o meno estesamente, con la guancia.

I *legamenti del padiglione* si dividono in estrinseci ed intrinseci. Quelli *estrinseci*, anteriore e posteriore, uniscono il padiglione all'osso temporale; l'anteriore è teso dall'aponeurosi del muscolo temporale e dall'apofisi zigomatica fino all'elice e al margine anteriore della conca; il posteriore è teso dall'apofisi mastoidea alla convessità della conca e alla parete superiore del condotto uditivo esterno. I legamenti *intrinseci*, destinati a mantenere la forma del padiglione, vanno dal trago e dall'antitrago all'elice, e dalla fossetta dell'antelice alla convessità della conca.

Anche i *muscoli del padiglione* possono essere suddivisi in intrinseci ed estrinseci.

Estrinseci sono i tre muscoli auricolari: l'anteriore, il superiore ed il posteriore; i primi due prendono inserzione dall'aponeurosi del temporale, il posteriore dalla fascia mastoidea.

I muscoli *intrinseci* del padiglione, inefficaci dal punto di vista funzionale, sono il grande e piccolo muscolo dell'elice, il muscolo del trago, il muscolo dell'antitrago e il muscolo trasverso. Tutti i muscoli del padiglione sono innervati dal VII paio di nervi cranici.

Condotto uditivo esterno

Il *condotto uditivo esterno* è un condotto, cartilagineo nella porzione esterna ed osseo più medialmente, che, con andamento sinuoso, va dalla conca alla membrana timpanica.

In sezione orizzontale si porta nella porzione più esterna in avanti, poi, con un angolo compreso tra 100 e 110°, si porta indietro; infine, con minore angolazione, di nuovo in avanti. In sezione frontale, circa a metà, si incurva dolcemente in basso fino alla membrana timpanica.

A causa dell'inclinazione della membrana timpanica, volta in basso, in avanti e all'indentro, la parete superiore nel condotto uditivo esterno è la più lunga, e la parete inferiore forma con la membrana un angolo acuto (*seno pretimpanico*).

La lunghezza del meato è, in media, nell'adulto, di 25 mm, dei quali 9 mm appartengono alla porzione cartilaginea e 16 mm a quella ossea. Il congiungimento delle due porzioni è il punto più stretto del condotto uditivo esterno (*istmo del condotto*).

La parte cartilaginea è rivestita da cute spessa con denso tessuto sottocutaneo ricco di follicoli piliferi e di ghiandole apocrine sebacee e ceruminose (queste ultime sono modificazione delle ghiandole sudoripare); la parte ossea è, invece, tappezzata da cute sottile, aderente al periostio, senza ghiandole o peli.

I rapporti anatomici del condotto uditivo esterno sono: *in avanti* con l'articolazione temporomandibolare; *posteriormente* con le cellule antrali e sottoantrali superficiali; il condotto uditivo esterno è separato da queste da una lamina ossea compatta; più medialmente, dalla terza porzione dell'acquedotto di Falloppio; *in basso* prende rapporti con la loggia parotidea (otalgie da parotiti); *in alto* una lamina ossea dello spessore di 4-5 mm separa il condotto uditivo esterno dalle meningi e, più internamente, la parete superiore si inclina verso il basso, separando il condotto uditivo esterno dall'*attico* (*muro della loggetta*).

Fig. 2. *In alto*, membrana timpanica destra vista dall'esterno, ingrandita ca. 6 volte. *In basso*, disegno schematico. 1) Porzione flaccida della membrana del timpano; 2) plica timpano-malleolare anteriore; 3) processo laterale del martello; 4) manico del martello; 5) porzione posteriore del meato acustico esterno; 6) *umbus* della membrana timpanica; 7) porzione tesa della membrana timpanica; 8) riflesso luminoso; 9) anello fibrocartilagineo; 10) anello timpanico; 11) fossetta della finestra cocleare; 12) promontorio visibile per trasparenza; 13) porzione posteriore del meato acustico esterno; 14) ventre posteriore dello stapedio; 15) processo lungo dell'incudine; 16) plica timpano-malleolare posteriore. (*Da Sobotta e Becher*).

Cenni di embriologia

Il *meato uditivo* prende origine, embriologicamente, dalla porzione dorsale del I solco branchiale, che, approfondendosi medialmente, raggiunge il rivestimento endodermico della cassa timpanica.

La *membrana timpanica* viene a essere formata da un foglietto ectodermico del condotto uditivo esterno, da uno endodermico a partenza dal rivestimento della cassa timpanica; tra questi due strati viene racchiuso un foglietto intermedio connettivale.

Orecchio medio

Membrana timpanica

La *membrana timpanica* rappresenta il confine tra condotto uditivo esterno e cassa del timpano; è di forma irregolarmente circolare e lievemente conica con vertice all'*umbus*, di spessore maggiore al centro e nella sua porzione periferica, minore nell'area intermedia (fig. 2).

La membrana timpanica è divisa in una parte tensa e in una parte flaccida. La parte tensa è la parte più estesa come superficie; si incastona, per mezzo del suo anello fibrocartilagineo, al solco timpanico dell'osso timpanico; la parte flaccida, piccola porzione triangolare della superficie superoanteriore della membrana, si inserisce sull'incisura timpanica dell'osso squamoso.

Nello spessore della membrana timpanica è contenuto il manico del martello che si dirige in basso e posteriormente; la sua estremità inferiore corrisponde all'*umbus*.

L'asse verticale della membrana timpanica, lungo da 8,5 a 10 mm, che corrisponde, come direzione, al manico del martello, divide i due quadranti anteriori dai posteriori; una seconda linea immaginaria che passi per l'*umbus*, incrociando ad angolo retto la prima, divide la membrana timpanica in due quadranti superiori (anteriore e posteriore) e due inferiori (anteriore e posteriore).

Il quadrante anteroinferiore riflette, in forma triangolare, la luce che viene portata al fondo del condotto uditivo esterno (triangolo luminoso del Politzer). La membrana timpanica è rivestita, nella sua faccia esterna, dalla cute del tratto più interno del condotto uditivo esterno e nella sua faccia mediale è tappezzata da epitelio mucoso semplice a cellule poligonali. Tra i due epiteli è contenuto uno strato fibroso costituito da uno strato di fibre radiali e uno di fibre circolari.

Cassa del timpano

La *cassa del timpano* contiene la catena degli ossicini, il muscolo stapedio e il muscolo tensore del timpano. È una cavità a forma di lente biconvessa, collocata medialmente, in alto e posteriormente rispetto al condotto uditivo esterno.

Il *tetto* è formato dal *tegmen tympani,* sottile lamina ossea che separa la cassa del timpano dalla fossa cranica media.

La *parete posteriore* (mastoidea), più stretta inferiormente, mostra a considerare alcune importanti strutture anatomiche: l'eminenza piramidale; l'orifizio di ingresso nella cassa della corda del timpano e, nella sua parte alta, l'*aditus ad antrum* che conduce nell'antro timpanico; in profondità, a ridosso della parete mediale, l'acquedotto di Falloppio (canale del facciale).

La *parete laterale* (membranosa) è costituita, per la massima parte, dalla membrana timpanica (descritta in precedenza).

In alto, la parete laterale è costituita dal recesso epitimpanico (di Prussak), limitato lateralmente da una lamella ossea dell'osso squamoso che lo separa dal fondo del condotto uditivo esterno.

La *parete anteriore* (carotidea) è caratterizzata da tre importanti rapporti con strutture anatomiche: nei suoi due terzi inferiori, dalla parete ossea del tratto ascendente del canale carotico; nel terzo superiore, dall'ostio della tuba uditiva e dallo sbocco del canale del muscolo tensore del timpano.

Il *pavimento* (parete giugulare) è separato dal *bulbo* superiore della vena giugulare interna da una lamina ossea più o meno sottile con cellule pneumatizzate nel suo spessore.

La *parete mediale* (labirintica) mostra al centro un'eminenza (*promontorio*) cui corrisponde, nell'o. interno, il giro basale della chiocciola; al di sopra e all'indietro di tale struttura si apre la finestra ovale, che conduce nella scala vestibolare della coclea. Posteriormente a questa si trova l'apertura della scala timpanica della coclea, di forma circolare (*finestra rotonda*), chiusa dalla membrana timpanica di Scarpa.

Il secondo tratto del canale del facciale corre ad arco al di sopra e posteriormente alla finestra ovale. Al confine tra la parete posteriore sorge l'eminenza piramidale, dal cui apice fuoriesce il muscolo stapedio.

Lo sbocco del canale del muscolo tensore del timpano si apre anteriormente e al disopra del promontorio. Sulla parete mediale, al di sopra del canale del facciale, è inoltre possibile individuare la sporgenza costituita dall'impronta del canale semicircolare laterale e, tra le due finestre, una depressione (*seno del timpano*) che corrisponde all'estremità ampollare del canale semicircolare posteriore.

Nel cavo timpanico sono contenute alcune strutture ossee (fig. 3) e muscolari (fig. 4): il primo e più esterno dei segmenti ossei che, inseriti nella cassa del timpano, provvedono alla trasmissione dell'onda sonora dall'ambiente esterno alla finestra ovale è il *martello*, il cui ma-

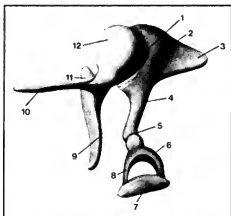



Fig. 3. Gli ossicini dell'o. medio destro (di un bambino). 1) Faccetta articolare; 2) corpo dell'incudine; 3) processo breve o laterale dell'incudine; 4) processo lungo dell'incudine; 5) articolazione incudine-staffa; 6) arco posteriore della staffa; 7) base della staffa; 8) arco anteriore della staffa; 9) manico del martello; 10) processo lungo o anteriore del martello; 11) processo breve o laterale del martello; 12) testa del martello. (*Da Sobotta e Becher*).

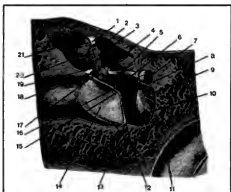



Fig. 4. Sezione frontale trasversale del condotto uditivo esterno di destra, della membrana del timpano e della cavità del timpano. Si osservi lo spazio ristretto della cavità timpanica che resta compreso fra l'*umbus* della membrana del timpano e il promontorio. Possibilità di manovre chirurgiche sul piano superiore della cavità timpanica attraverso il condotto uditivo esterno si ottengono agendo attraverso quella parte della squama dell'osso temporale che, con il nome di « muro della loggetta », si spinge fino alla porzione flaccida della membrana del timpano. 1) Legamento superiore del martello; 2) recesso epitimpanico; 3) testa del martello; 4) corda del timpano; 5) manico del martello; 6) tendine del muscolo tensore del timpano; 7) muscolo tensore del timpano; 8) processo cocleariforme; 9) promontorio; 10) cavo del timpano; 11) canale carotideo; 12) anello fibrocartilagineo; 13) solco timpanico; 14) membrana timpanica; 15) *umbus* della membrana timpanica; 16) muscolo stapedio; 17) corda del timpano; 18) recesso superiore della membrana del timpano; 19) legamento laterale del martello; 20) corpo dell'incudine; 21) cupola del recesso epitimpanico. (*Da Sobotta e Becher*).

Digitized by Google

nico è inserito nello spessore della membrana timpanica. La sua testa si articola con il corpo dell'incudine; sul collo del martello prendono inserzione i legamenti timpanomalleolari.

Il secondo degli ossicini, l'*incudine*, presenta: un corpo che, nella sua porzione anteriore, dà inserzione alla testa del martello; una branca superiore, breve e spessa, e una branca inferiore, più sottile e lunga, che scorre più indietro e parallelamente al manico del martello. L'estremità della branca lunga si articola con la testa della staffa mediante l'apofisi lenticolare.

La *staffa*, il più piccolo e il terzo degli ossicini, presenta una testa, un collo, che dà inserzione al muscolo stapedio, e due branche, anteriore e posteriore, che raggiungono la platina ad angolo retto.

La *platina della staffa* ha la stessa forma della finestra ovale, nella quale si inserisce.

Alla catena ossiculare, al fine di variare la rigidità del sistema timpano-ossiculare, si inseriscono due muscoli: il *muscolo del martello*, o tensore del timpano, fuoriesce dal canale muscolotubarico che lo contiene e si flette sul processo cocleariforme che gli fa da rimando prima della sua inserzione sulla faccia interna del collo del martello; l'effetto della sua contrazione è la retrazione verso l'interno del manico del martello e, di conseguenza, della membrana timpanica. Il muscolo del martello è innervato da un ramo del nervo mandibolare posteriore.

Il *muscolo stapedio* decorre in un canaletto situato al davanti del canale del facciale e ne fuoriesce attraverso l'eminenza piramidale, inserendosi sulla parte posteriore della testa e del collo della staffa, irrigidendo, di conseguenza, tutta la catena ossiculare; è innervato dal nervo stapedio, ramo del VII paio dei nervi cranici.

Tuba di Eustachio

La *tuba di Eustachio* si estende dalla parte anteriore della cassa del timpano alla parete laterale dell'epifaringe, dirigendosi in basso, in avanti e medialmente. È composta da una porzione ossea e da una cartilaginea; la sua lunghezza totale è, in media, di 4 cm (1/3 per la porzione ossea, 2/3 per la porzione cartilaginea).

La porzione ossea si estende, nello spessore della rocca petrosa, dalla cassa del timpano alla spina dello sfenoide.

La porzione cartilaginea ha la forma di un semicanale, chiuso in alto da tralci fibrosi, e va dal punto di massimo restringimento della tuba (*istmo*) al rinofaringe.

La tuba è rivestita per tutta la lunghezza di epitelio mucoso semplice a cellule cilindriche, con ciglia vibratili; il tessuto linfoide è particolarmente rappresentato in prossimità dell'ostio faringeo (tonsilla tubarica). All'estremità faringea della cartilagine tubarica prendono inserzione fasci del muscolo faringopalatino che provvede all'apertura dell'ostio durante la deglutizione.

Cavo mastoideo

Il *cavo mastoideo* è costituito da un insieme di cavità tra loro comunicanti; è situato posteriormente al recesso epitimpanico e in comunicazione con questo tramite l'*aditus ad antrum*.

L'*antro* è la più ampia di tali cavità, situata nello spessore della piramide dell'osso temporale, medialmente al triangolo soprameatale (piccola area triangolare immediatamente posterosuperiore rispetto alla parte ossea del condotto uditivo esterno).

Le sue pareti sono tutte ricavate nello spessore dell'osso temporale: il *tegmen tympani* ne costituisce il *tetto*; il *pavimento* e la *parete posteriore* sono costituiti dal processo mastoideo e prendono rapporto, rispettivamente, con il seno sigmoideo, o parete posteriore, e il bulbo della giugulare (pavimento); tale situazione anatomica genera il rischio di trombosi, sia del seno sigmoideo, sia della vena giugulare in caso di infezioni dell'antro.

La *parete laterale* è costituita dalla porzione mastoidea della squama del temporale; la *parete mediale* separa l'antro dal seno trasverso. Nella parte profonda della parete anteriore, in alto, si apre l'*aditus ad antrum*.

Le *cellule mastoidee* sono cavità comunicanti, di ampiezza varia, disposte attorno all'antro e in maggior concentrazione in basso e lateralmente rispetto a questo.

Tutto il cavo mastoideo è tappezzato da mucosa sottile, poco vascolarizzata, rivestita di epitelio pavimentoso semplice, senza ghiandole.

Cenni di embriologia

La *cassa del timpano* e la *tuba di Eustachio* originano, durante la IV settimana di vita intrauterina, da un diverticolo (a partenza dalla I tasca branchiale) che, rivestito da endoderma, si spinge in direzione laterale, slargandosi, nella sua porzione distale, a formare la cassa del timpano. La porzione prossimale (*tuba di Eustachio*) mette in comunicazione la cassa del timpano con il rinofaringe.

La *catena ossiculare* origina dal mesenchima dei primi due archi branchiali sotto forma di abbozzi che rimangono tali fino all'VIII mese. Da tale momento vengono gradualmente tappezzati dal rivestimento endodermico della cassa, che fornirà loro, in seguito, i legamenti.

Orecchio interno

L'o. interno consiste in una serie di cavità ossee tra loro comunicanti (*labirinto osseo*), situate nello spessore dell'osso temporale, e in una serie di condotti e di piccole vescicole membranose intercomunicanti (*labirinto membranoso*) nei quali circola l'endolinfa. Nell'intercapedine tra labirinto osseo e labirinto membranoso è contenuta la perilinfa.

D'ora innanzi, il termine *canale* viene riferito alle tre strutture semicircolari del labirinto osseo, mentre il termine *dotto* viene riferito alle omologhe strutture del labirinto membranoso.

Labirinto osseo (fig. 5)

1) *Vestibolo*. – È una piccola cavità ovoidale, del diametro massimo di 5 mm, che si trova tra la porzione terminale del condotto uditivo interno e la parete mediale della cassa del timpano.

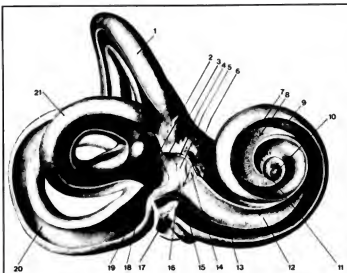
Presenta, posteriormente, le aperture per i tre canali semicircolari e, lateralmente, l'apertura della finestra ovale, chiusa dalla platina della staffa, che mette in comunicazione la cavità timpanica con la scala vestibolare della coclea; inferiormente a questa, il vestibolo presenta anche l'apertura della finestra rotonda, chiusa dalla membrana timpanica secondaria. Nella porzione posteriore della parete mediale del vestibolo è presente la piccola apertura dell'acquedotto del vestibolo, che, passando a ridosso della superficie posteriore dell'osso temporale, si apre tra questo e la dura madre.

2) *Canali semicircolari*. – I tre canali semicircolari (laterale, superiore e posteriore), che si sviluppano per 2/3 di circonferenza, sono disposti, ciascuno, lungo le facce adiacenti di un cubo immaginario.

Mostrano a considerare, ciascuno, due bracci: uno, con uno slargamento a una delle estremità (braccio ampollare); uno con lo stesso diametro fino al termine (braccio semplice).

Ciascuno dei bracci ampollari si apre separatamente

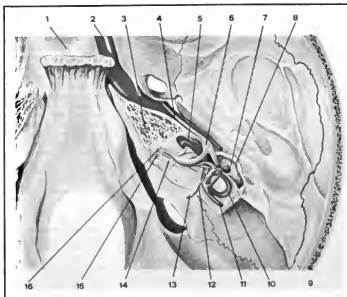
Digitized by Google

Fig. 5. Labirinto osseo destro. I canali semicircolari, il canale spirale, il vestibolo e la chiocciola sono stati aperti. 1) Canale semicircolare anteriore; 2) apertura interna del dotto endolinfatico; 3) recesso ellittico; 4) margine della finestra vestibolare; 5) cresta del vestibolo; 6) apertura interna del canale cocleare; 7) lamina spirale ossea; 8) scala vestibolare; 9) scala timpanica; 10) lamina del modiolo; 11) *hamulus* della lamina spirale; 12) lamina spirale ossea; 13) lamina spirale secondaria; 14) recesso sferico; 15) recesso cocleare; 16) cresta della finestra cocleare; 17) fossetta della finestra cocleare; 18) ampolla ossea posteriore; 19) *macula cribrosa* media; 20) canale semicircolare posteriore; 21) canale semicircolare laterale. (*Da Sobotta e Becher*).

nel vestibolo; i bracci semplici dei canali semicircolari superiore e posteriore si riuniscono insieme a formare un braccio comune (*crus commune*) prima di aprirsi nel vestibolo.

Il canale semicircolare superiore corre perpendicolare all'asse maggiore della piramide temporale e sporge sulla faccia superiore di questa (eminenza arcuata).

Il canale semicircolare posteriore è in posizione posteroinferiore rispetto al superiore e decorre quasi parallelo al margine posteriore della rocca petrosa. Il suo brac-

Fig. 6. O. interno; lato destro con il labirinto membranoso e il dotto cocleare: si osservano anche il muscolo cocleare e il nervo facciale nella rocca petrosa. La parte superiore della piramide del temporale è stata segata. 1) Fossa ipofisaria; 2) arteria carotide interna; 3) cellule pneumatiche; 4) nervo petroso superficiale; 5) dotto cocleare; 6) ganglio genicolato; 7) o. medio; 8) parete tegmentale; 9) dotto semicircolare anteriore; 10) dotto semicircolare laterale; 11) dotto semicircolare posteriore; 12) dotto endolinfatico; 13) sacco endolinfatico; 14) porzione vestibolare del nervo cocleare e arteria labirintica; 15) porzione cocleare del nervo cocleare; 16) nervo facciale. (*Da Pernkopf-Ferner, in Sobotta e Becher*).

Digitized by Google

cio libero concorre, come ricordato, assieme al braccio libero del canale superiore, a formare il braccio comune.

Il canale semicircolare laterale decorre su di un piano pressoché orizzontale, leggermente più in alto dell'estremità ampollare del canale semicircolare superiore; la parte più laterale della sua convessità forma un rilievo sulla parete mediale della cassa del timpano.

3) La *coclea.* – Costituisce la parte anteriore del labirinto osseo; prende il nome dalla sua rassomiglianza con

Fig. 7. *In alto*: labirinto membranoso destro (isolato) con i fascicoli delle fibre nervose che da esso si dipartono riunendosi con il nervo cocleare. 1) Nervo utricolare; 2) nervi ampollari laterale e anteriore; 3) utricolo; 4) ampolla membranosa anteriore; 5) dotto semicircolare anteriore; 6) ampolla membranosa laterale; 7) dotto semicircolare posteriore; 8) dotto semicircolare laterale; 9) dotto membranoso semplice; 10) dotto membranoso comune; 11) ampolla membranosa posteriore; 12) dotto endolinfatico; 13) sacculo; 14) nervo sacculare; 15) dotto cocleare; 16) nervo ampollare posteriore; 17) nervo utricoloampollare; 18) porzione vestibolare del nervo acustico; 19) porzione cocleare del nervo acustico; 20) dotto cocleare. *In basso*: schema del labirinto membranoso destro. Gli spazi endolinfatici sono *in nero*, l'osso è tratteggiato, gli spazi perilinfatici sono *in bianco*. 1) Scala vestibolare; 2) scala timpanica; 3) canale reuniente; 4) canalicolo cocleare; 5) *caecum* vestibolare; 6) dotto utricolosacculare; 7) staffa; 8) finestra cocleare; 9) finestra vestibolare; 10) ampolla membranosa posteriore; 11) dotto semicircolare posteriore; 12) canale semicircolare posteriore; 13) dotto semicircolare laterale; 14) dotto membranoso comune; 15) faccia cerebellare dell'osso temporale; 16) ampolla membranosa anteriore; 17) sacco endolinfatico; 18) dotto endolinfatico; 19) utricolo; 20) sacculo; 21) cupola della coclea; 22) *caecum* cupolare; 23) dotto cocleare. (*Da Sobotta e Becher*).

il guscio di una chiocciola: infatti, può essere raffigurata come un canale man mano assottigliantesi, avvolto a spirale per due giri e mezzo su di un pilastro centrale (*modiolo*); attorno al modiolo, fin dalla base, che corrisponde al fondo del meato acustico interno, si inserisce a spirale una sottile lamina ossea (*lamina spirale*). Tale lamina provvede a dividere incompletamente il canale cocleare in due diverse *scale* (*vestibolare* e *timpanica*).

La *scala vestibolare* comincia in corrispondenza della finestra ovale, nell'angolo anteroinferiore del vestibolo osseo. La *scala timpanica* inizia dalla finestra rotonda, separata dal cavo del timpano dalla membrana timpanica secondaria. Scala vestibolare e scala timpanica terminano, dopo aver proceduto parallelamente, incontrandosi all'apice della chiocciola mediante l'*elicotrema*. La separazione completa tra le due scale avviene per mezzo del canale cocleare membranoso, che esamineremo più avanti.

Il modiolo è attraversato da innumerevoli, sottilissimi, canalicoli longitudinali, che, contenuti nello spessore della lamina spirale, ne mettono in comunicazione il margine libero con il canale del modiolo. Il canale corre lungo il margine aderente della lamina spirale e contiene il ganglio spirale di Corti della porzione cocleare dell'VIII paio dei nervi cranici.

Labirinto membranoso

Il *labirinto membranoso* (figg. 6 e 7), racchiuso all'interno di quello osseo, ne riproduce abbastanza fedelmente la forma. Esso, costituito da una parete esterna membranosa e da una interna epiteliale, è ripieno di un liquido incolore, trasparente, detto *endolinfa*. Tale liquido, secreto dalla stria vascolare, contiene, in soluzione, cloruro di sodio, ammonio fosfato, materiale proteico e una sostanza simile alla mucina.

Il labirinto membranoso è diviso in una porzione anteriore e una posteriore, e comprende il *condotto* (o *dotto*) *cocleare*, avvolto a forma di spirale, il *sacculo*, il *condotto* e il *sacco endolinfatico* (labirinto anteriore); l'*utricolo* e i *tre dotti semicircolari* (labirinto posteriore).

L'utricolo e il sacculo sono contenuti nel vestibolo, nel quale sbocca anche la parte iniziale del primo giro della chiocciola (*cieco iniziale*), e sono messi in comunicazione, indirettamente, da una biforcazione del condotto endolinfatico (condotto utricolosacculare). I dotti semicircolari, invece, situati dietro e al di sopra dell'utricolo, nel quale sboccano, sono una dipendenza dell'utricolo stesso.

Passando a esaminare, in dettaglio, le varie strutture sopra indicate, si nota che l'utricolo e il sacculo si presentano come vescicole allungate le cui pareti esterne sono bagnate da un liquido limpido contenente carbonato di sodio, carbonato di potassio e sostanze proteiche (perilinfa). Le pareti dell'utricolo e del sacculo sono connesse al periostio da tratti tessutali di natura fibrosa. La loro parete interna, invece, è costituita dalle macule acustiche, piccoli rilievi biancastri, ovali, orientati, rispettivamente, nella direzione del dotto semicircolare laterale (le macule dell'utricolo) e posteriore (le macule del sacculo).

Le macule e le creste ampollari sono strutture della massima importanza poiché, appoggiate sopra uno strato epiteliale, formano l'*organo di senso vestibolare*, costituito dalle cellule di sostegno e dalle cellule capellute.

Le *cellule capellute*, isolate o riunite a gruppi, presentano, al loro apice, numerosi filamenti di cui i centrali sono i più lunghi, amalgamati tra di loro a costituire il pelo acustico, lungo ca. 20,25 μm. Sull'apice dei peli acustici vi è una massa che sostiene gli otoliti, composti

Digitized by Google

Fig. 8. Disegno schematico dell'epitelio vestibolare sensoriale. Le cellule capellute di I tipo hanno una forma a fiasca e sono avvolte da una terminazione nervosa caliciforme. Le cellule capellute di II tipo hanno forma cilindrica e sono innervate da numerose e piccole terminazioni nervose sia afferenti che efferenti. (*Da Wersäll, 1956, modificata e ridisegnata*).

di carbonato di calcio. Tale struttura prende il nome di membrana statolitica e fornisce importanti informazioni di natura propriocettiva in quanto ha la capacità di trasformare uno stimolo di natura meccanica in uno di natura elettrica.

L'analisi ultramicroscopica ha messo in evidenza che le cellule di sostegno sono intimamente legate tra di loro da apparati di giunzione e presentano, all'interno, fibrille e granuli opachi, probabili vescicole dilatate del reticolo endoplasmico. Presentano, inoltre, mitocondri, ribosomi e un caratteristico materiale granuloso denso in vicinanza della loro estremità distale. A esso è stata attribuita una capacità secretoria che ha lo scopo di mantenere integre le membrane otolitiche.

Le cellule sensoriali vestibolari, piene di corpuscoli intracitoplasmatici, si dividono in cellule di I tipo e cellule di II tipo (figg. 8 e 9). Tale distinzione consegue, in primo luogo, dalla loro forma, e quindi dalle caratteristiche della loro terminazione nervosa. Le cellule di I tipo hanno una forma rotondeggiante, o a fiasco, e sono fornite di una terminazione nervosa a forma di calice, espansione di un neurite del nervo vestibolare che le circonda uniformemente alla loro base; le cellule di II tipo, invece, hanno forma cilindrica e presentano terminazioni nervose a bottone o a bastoncino. Comunque, l'aspetto più caratteristico di questi recettori, dal punto di vista ultrastrutturale, è costituito dalla presenza del *chinociglio*, cioè da un ciglio più lungo e più robusto degli altri, formato da due filamenti centrali e nove periferici. L'importanza di questa struttura consiste nel fatto che il segnale che emerge dai recettori, quando vengono stimolati, risulta avere caratteristiche diverse a seconda che le ciglia vengano deformate verso il chinociglio o in direzione opposta.

I dotti semicircolari, come già detto, sono in numero di tre, sono situati posteriormente all'utricolo e si dividono in: superiore, posteriore e laterale; sono composti da un braccio semplice e da un braccio ampollare, sfociano nell'utricolo e hanno un calibro di ca. 1/4 rispetto ai canali semicircolari ossei, eccetto che nella loro porzione ampollare. I loro orifizi di sbocco, però, sono 5 anziché 6, in quanto i dotti semicircolari posteriore e superiore riuniscono i loro bracci semplici in un braccio comune che da alcuni è considerato come un recesso dell'utricolo. All'interno delle ampolle, verso il lato convesso, c'è il solco ampollare, mentre sul versante concavo si trova la cresta ampollare che presenta un margine libero, concavo, che si assottiglia lentamente, in senso laterale, fino a terminare sul piano semilunato.

Nelle ampolle dei dotti semicircolari sono contenute le creste ampollari, formate, anche in questo caso, da cellule di sostegno e cellule capellute. Le *cellule di sostegno*, analoghe a quelle dell'utricolo e del sacculo, non presentano ulteriori caratteri distintivi. Le *cellule capellute* presentano dei peli acustici di lunghezza maggiore rispetto all'utricolo; perpendicolari nel mezzo della cre-

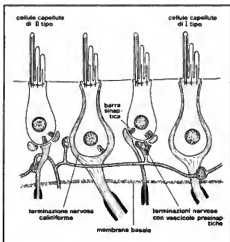



Fig. 9. Disposizione delle cellule capellute e delle terminazioni nervose nell'organo vestibolare del cincillà. Le cellule a fiasca di I tipo sono avvolte da una terminazione nervosa caliciforme afferente (eccetto che nella zona cuticolare). Le cellule capellute cilindriche di II tipo sono in contatto con terminazioni nervose bottoniformi e contenenti vescicole presinaptiche di tipo efferente oppure con terminazioni nervose non contenenti vescicole di tipo afferente. Barre sinaptiche sono presenti alla base delle cellule capellute di I tipo in relazione con terminazioni nervose prive di vescicole. (*Da Smith e Rasmussen, 1967, ridisegnata*).

Digitized by Google

sta, assumono, verso la periferia, un andamento via via più obliquo. Tali peli, detti *stereociglia*, servono a trasmettere i movimenti meccanici dell'endolinfa, e sono organizzati in tre file strettamente regolari. Sulla loro cresta vi è la cupola ampollare, che è un prodotto di secrezione dell'epitelio, paragonabile alla membrana otolitica della macula utricolare, ma non contiene otoliti. Anche sulla cupola ampollare è situato, lateralmente, il chinociglio. Esso è formato da due filamenti tubulari centrali, intorno ai quali troviamo nove filamenti doppi, che, nella base, vengono rinforzati, ciascuno, da un terzo filamento. Anche nelle ampolle le cellule sensoriali si dividono in due gruppi e sono analoghe a quelle della macula dell'utricolo.

Il *labirinto membranoso anteriore* è principalmente rappresentato dalla *coclea*, che, nell'uomo, dopo aver ricevuto il canale reuniente (di Hensen), che lo mette in comunicazione con il sacculo, penetra nella chiocciola ossea e ne percorre i tre giri. Termina a fondo cieco (cieco cupolare).

Il *dotto cocleare* ha forma triangolare; la sua parete esterna aderisce intimamente al periostio ed è costituita quasi completamente dalla stria vascolare, struttura nettamente separata dal sottostante ligamento spirale tramite uno o più strati di cellule basali, composte principalmente da cellule cromofile, da cellule cromofobe e da capillari. La sua funzione sembra essere quella di secernere endolinfa.

La parete vestibolare, costituita dalla membrana di Reissner, è compresa tra la lamina spirale ossea e la parete laterale della coclea. La terza parete, quella timpanica, costituita dalla membrana basilare, è, in gran parte, libera. Il dotto cocleare (*rampa media*), ripieno di endolinfa, separa la scala timpanica da quella vestibolare. Le due scale comunicano, comunque, tra di loro, all'apice della chiocciola, tramite l'elicotrema.

L'apparato di trasduzione dell'energia meccanica in energia nervosa, l'*organo di Corti* (fig. 10), è contenuto nella rampa media, sulla parte interna della membrana basilare, formata da 3 strati sovrapposti. L'organo di Corti è costituito da cellule di sostegno e da cellule acustiche. Le *cellule di sostegno* formano l'impalcatura dell'organo, costituendo i pilastri di Corti, divisi in interni ed esterni rispetto all'asse della chiocciola. Essi sono nastriformi ed obliquamente disposti in modo da formare la *galleria di Corti*.

Medialmente, rispetto ai pilastri interni, si trovano le *cellule acustiche interne*, in numero di ca. 3500 e di 15 μm di diametro, disposte in serie unica accanto alle cellule di sostegno interne. Di fronte, al di fuori dei pilastri esterni, si trovano le *cellule acustiche esterne*, ca. 20.000 e di 8 μm di diametro, disposte in 3-4 o 5 file, appoggiate su nicchie scavate sulle *cellule di sostegno di Deiters*.

In una zona più esterna si trovano, poi, le *cellule di Hensen*, disposte in unico strato, ma in file successive, e le *cellule di Claudius*, cubiche ed a contorni irregolari. Tali elementi, meno impegnati nella funzione di sostegno, sembrerebbero essere cellule di transizione tra l'epitelio

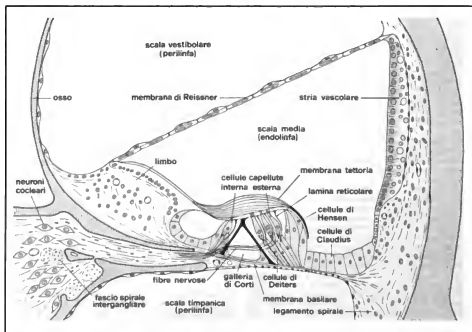



Fig. 10. Disegno schematico che indica le strutture del dotto cocleare e dell'organo del Corti. (*Da Davis, 1962, modificata e ridisegnata*).

che riveste la parete laterale del condotto cocleare e l'epitelio sensitivo.

Le *cellule acustiche interne*, di forma cilindrica con base arrotondata, presentano un citoplasma granuloso e delicato. Nelle loro porzioni apicali si trova il *corpo di Hensen*, da cui partono, in numero minimo di 20, i peli acustici.

Le *cellule acustiche esterne* sono disposte almeno in 3 file; la loro forma è simile a quella delle cellule interne, ma esse presentano un numero maggiore di peli acustici (46-148 per cellula), disposti in più file a forma di una W aperta verso il modiolo.

Tutte le cellule che formano l'organo di Corti hanno, sulla loro superficie, una placca cuticolare. Tali placche, nel loro insieme, formano la membrana reticolare, dalla quale emergono le cuticole delle cellule acustiche esterne, che forniscono il sostegno alla *membrana tectoria*, lamina elastica, dura, prodotta dall'epitelio della parete timpanica del condotto cocleare. La sua componente fibrillare, variamente disposta e intrecciata, è immersa in una matrice omogenea mucopolisaccaridica.

La collocazione delle cellule ciliate presenta delle caratteristiche estremamente importanti; infatti, dal momento che la rampa media contiene endolinfa e le rampe vestibolare e timpanica contengono perilinfa, le cellule ciliate hanno il corpo bagnato da perilinfa e l'apice immerso nell'endolinfa. In questo modo, la superficie di impianto delle cellule dell'organo di Corti viene a costituire un elemento che separa due ambienti, che hanno, tra di loro, una differenza di potenziale molto elevata. Infatti, all'interno delle cellule, esiste un potenziale di —70 mV, mentre nell'ambiente extracellulare c'è una carica elettrica positiva di 80 mV. Si ottiene, quindi, una differenza di potenziale «transmembrana» di ca. 150 mV (condizione bioelettrica stabile).

La microscopia elettronica ha evidenziato due diversi tipi di sinapsi, investite, probabilmente, di diversi compiti. Le prime (tipo 1) sono piccole, con pochi mitocondri e vescicole (*less granulated*) e sembrano portare impulsi di tipo centrifugo. Le altre (tipo 2) più grosse e piene di granulazioni (*much granulated*), sembrano trasmettere impulsi centripeti.

Vasi e nervi

Il labirinto è irrorato da un ramo dell'arteria basilare, l'arteria uditiva interna, che, a sua volta, si divide in 3 rami principali: *a*) arteria vestibolare, che giunge all'utricolo, al sacculo e ai dotti semicircolari; *b*) arteria cocleare, che, con i suoi 3 rami, irrora la chiocciola; *c*) arteria vestibolococleare, che, oltre a vascolarizzare lo stesso territorio dell'arteria vestibolare, provvede a vascolarizzare la chiocciola irrorando il cieco vestibolare e la parte iniziale del giro basale.

I nervi dell'o. interno sono rappresentati dai nervi di senso specifico e cioè dal nervo acustico che comprende una componente vestibolare e una cocleare, le quali sono anatomicamente, fisiologicamente e clinicamente autonome. Esse si riuniscono nel condotto uditivo interno.

Il nervo vestibolare conduce sensibilità propriocettiva speciale, mentre il nervo cocleare conduce sensibilità acustica.

Il ramo vestibolare nasce da un plesso nervoso che si origina dalle fibre del neuroepitelio (*plesso di Ranvier*); le fibre vestibolari si portano, quindi, nel condotto uditivo interno, al *ganglio di Scarpa*, attraverso 3 piccoli tronchi principali: *a*) nervo utricolare, che proviene principalmente dalla macula dell'utricolo e, in misura minore, dal sacculo e dai dotti semicircolari anteriori e laterali; *b*) nervo sacculare, che deriva dalla macula del sacculo; *c*) nervo ampollare posteriore, che origina dall'ampolla del dotto semicircolare posteriore.

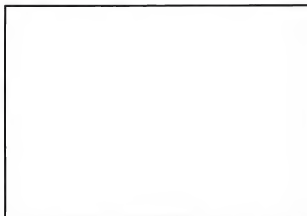



Fig. 11. Figura schematica che mostra la proiezione centrale delle fibre nervose afferenti provenienti dalle 3 creste ampollari. (*Da Gacek, 1969, modificata e ridisegnata*).

Dal ganglio di Scarpa il nervo vestibolare si porta ai nuclei vestibolari, situati tra bulbo e ponte. Tali nuclei sono in numero di 4 e precisamente i seguenti (figg. 11 e 12).

a) Nucleo vestibolare superiore (*nucleo di Bechterew*): riceve fibre dalla radice ascendente del nervo vestibolare. Al nucleo vestibolare superiore giungono afferenze provenienti dai motoneuroni encefalici che controllano tutto il gruppo dei nervi oculomotori. Dal nucleo vestibolare superiore parte il fascicolo longitudinale mediale che permette la risposta caratteristica del nistagmo.

b) Nucleo vestibolare inferiore o spinale (*nucleo di Roller*): è raggiunto dalla radice discendente del nervo vestibolare. È, forse, quello più direttamente impegnato nelle risposte toniche, cioè nel mantenimento della postura in condizioni statiche. Attraverso fibre discendenti, il nucleo vestibolare inferiore controlla direttamente i motoneuroni gamma che si portano ai fusi neuromuscolari, ottenendo, in tal modo, la modulazione dello stato tonico dei muscoli posturali.

c) Nucleo vestibolare laterale (*nucleo di Deiters*): è raggiunto dalla radice dorsale del nervo vestibolare. Ha come compito funzionale quello di comandare i riflessi fasici, cioè quelli che devono intervenire rapidamente in quei casi in cui bisogna recuperare lo stato di equilibrio. I neuroni del nucleo di Deiters

Fig. 12. Figura schematica che mostra la proiezione centrale delle fibre nervose afferenti provenienti dalle macule dell'utricolo e del sacculo. (*Da Gacek, 1969, modificata e ridisegnata*).

fanno sinapsi direttamente con i motoneuroni del midollo spinale e, precisamente, con i motoneuroni di tipo alfa.

d) Nucleo vestibolare mediale (*nucleo di Schwalbe*): riceve la seconda metà della radice discendente del nervo vestibolare. È quello più interessato al «colloquio con il cervelletto». Il nucleo vestibolare mediale è connesso soprattutto con l'*archicerebellum*, la porzione filogeneticamente più antica del cervelletto, che riceve le informazioni dal labirinto e le utilizza ai fini del mantenimento della postura.

V. anche: EQUILIBRIO; VESTIBOLARE APPARATO.

Abbiamo ritenuto opportuno descrivere soltanto la componente vestibolare del nervo acustico (VIII paio di nervi cranici). Per quanto riguarda la componente cocleare rimandiamo alla voce ACUSTICO NERVO (v. anche: UDITO).

Cenni di embriologia

Il labirinto membranoso prende origine dalle vescicole otiche, poste a ciascun lato del romboencefalo. Ciascuna vescicola, dopo la III settimana di vita intrauterina, dà origine, dalla sua porzione ventrale, al sacculo e al dotto cocleare e, dalla sua porzione dorsale, all'utricolo, ai dotti semicircolari e al dotto endolinfatico.

Tali strutture sono dapprima immerse nel mesenchima, che, ossificando successivamente, darà origine al labirinto osseo, che comprende, ricalcandone le strutture, il labirinto membranoso.

Un gruppetto di cellule delle vescicole otiche dà origine al ganglio statoacustico, nelle sue porzioni cocleare e vestibolare. Il dotto cocleare, dopo 6 settimane di vita intrauterina, penetra nel mesenchima che lo circonda, avvolgendosi su se stesso per due giri e mezzo, dando origine, così, alle spire della chiocciola; la sua cavità si continua con quella del sacculo, mediante il dotto reuniente.

Durante la X settimana di vita intrauterina, mediante la lamina vestibolare di Reissner e la membrana basilare, avviene la divisione della cavità unica della chiocciola in scala vestibolare e timpanica.

Alcune delle cellule epiteliali del dotto cocleare, differenziandosi, danno origine all'organo di Corti, con le cellule dei pilastri interni ed esterni ricoperte dalla membrana tettoria.

Durante la VI settimana di vita intrauterina i canali semicircolari cominciano ad apparire come tali, prendendo origine da protuberanze della parte utricolare del labirinto membranoso.

Nel corso dell'VIII settimana di vita intrauterina, dalle cellule del braccio ampollare dei dotti semicircolari, originano le creste ampollari con, all'interno, le cellule neuroepiteliali dei recettori vestibolari.

Bibliografia

Ades M., Angelborg C. *et al.*, *Acta Otolaryngol.*, 1972, Suppl. **301**.
Allam A., *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1969, **78**, 49.
Chiarugi G., *Istituzioni di anatomia dell'uomo*, 1968, Vallardi, Milano.
Corti A., *Z. Wiss. Zool.*, 1851, **3**, 209.
Engström H., Wersall J., *Acta Otolaryngol.*, 1953, **43**, 1.
Eyries Ch., Perles B., *Embryologie de l'oreille*, 1962, Editions Techniques, Paris.
Fumagalli Z., *Ricerche morfologiche sull'apparato di trasmissione del suono*, 1947, Deca, Milano.
Gacek R., *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1968, **77**, 676.
Guerrier Y., Dejean Y., *Anatomie de l'oreille*, 1965, Editions Techniques, Paris.
Jamain A., *Anatomia descrittiva*, 1855, Vallardi, Milano.
Kobrak H., *The Middle Ear*, 1959, Univ. Chicago Press, Chicago.
Schuknecht H. F., *Pathology of the Ear*, 1974, Harvard Univ. Press, Cambridge Mass.
Sobotta J., Becher H., *Atlante di anatomia dell'uomo*, III, *Sistema nervoso, vie nervose periferiche, organi di senso*, 1976, 12 ed., USES, Firenze.
Spoendlin M., *Prakt. Otorhinolaryngol.*, 1956, **18**, 246.
Wersall J., *Electron Micrographic Studies of Vestibular Hair Cell Innervation*, in Rasmussen and Windle W. eds., *Neural Mechanisms of the Auditory and Vestibular Systems*, 1960, Thomas, Springfield, chapt. 18.

MICHELE SAGNELLI

CENNI DI FISIOLOGIA

Organo di senso tra i più complessi e altamente specializzati, l'o. adempie ad una duplice funzione: quella *uditiva*, provvedendo alla captazione delle vibrazioni sonore dell'ambiente esterno e alla loro trasduzione in potenziali elettrici, che trasmessi come impulsi nervosi lungo le vie acustiche generano a livello dei centri le sensazioni uditive; e la funzione dell'*equilibrio* statico e dinamico del corpo, alla quale peraltro concorrono anche afferenze di altra origine (muscolari, tendinee, articolari, visive) oltre quelle provenienti dal labirinto vestibolare.

Una trattazione completa e analitica dei vari aspetti di questo duplice ruolo funzionale dell'orecchio è svolta sotto le voci EQUILIBRIO, UDITO, VESTIBOLARE APPARATO.

SEMEIOTICA

SOMMARIO

Introduzione

L'indagine semeiologica rappresenta uno dei momenti cruciali dello studio del paziente per giungere a una corretta diagnosi. L'anamnesi familiare e personale precederà l'esame obiettivo. Nelle sospette o manifeste sofferenze uditive della prima età si ricercherà se ascendenti o collaterali abbiano avuto manifestazioni patologiche generali o auricolari; se, durante la gravidanza, la madre abbia sofferto di malattie virali o abbia assunto farmaci ototossici (talidomide, chinina, etc.); se lo stesso piccolo paziente abbia sofferto di malattie infettive. Nella patologia auricolare dell'adulto si indagherà ugualmente sulla familiarità di eventuali ipoacusie (otosclerosi); sulle abitudini di vita (esposizione al freddo); sull'esercizio di alcune attività professionali o sportive (rumore, attività subacquea, caccia); sull'assunzione di farmaci ototossici (streptomicina, kanamicina, etc.); su fenomeni patologici di tipo allergico, dismetabolico, tossico o infettivo.

Rilevati attentamente i sintomi riferiti (febbre, otalgia, ipoacusia, otorrea, acufeni, nausea, vomito, disturbi dell'equilibrio) ed esaminate le condizioni generali, si procederà a un esame otoscopico e all'esecuzione delle prove audiometriche e vestibolari. Solo dopo un primo orientamento diagnostico potranno essere richiesti quegli esami di laboratorio, radiologici, audiologici, vestibolari e quegli accertamenti oculistici e neurologici che il caso richiede. La complessità di alcune indagini (elettronistagmografia, esame cocleografico, elettroencefalo-audiometria, T.A.C., etc.) induce a richiederle solo dopo una ponderata valutazione della loro utilità diagnostica.

Esame otoscopico

Consiste nell'osservazione del contenuto e delle pareti del condotto uditivo esterno, della membrana timpanica e del contenuto della cassa, qualora visibile attraverso soluzioni di continuo del timpano. Per quanto concerne le tecniche di osservazione v. OTOSCOPIA.

Una buona visualizzazione del timpano richiede una preventiva asportazione, mediante idonei strumenti (pinze, siringa per lavaggio, cannule per aspirazione), di

Digitized by Google

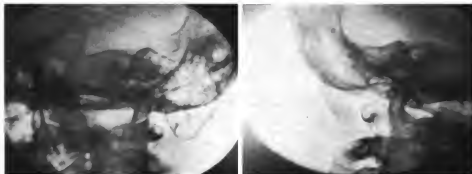



Fig. 13. Proiezione di Stenvers per la rocca petrosa del temporale. *A sinistra*: osso temporale sinistro; *a destra*: osso temporale destro. (*Istituto Radiologia Medica, Univ. Roma*).

eventuali materiali accumulati (cerume, squame, secrezioni).

La cute del condotto può essere sede di lacerazioni, contusioni, ustioni, eczema, vescicole, bolle, infezioni, dermatiti, micosi.

Il lume del condotto può essere ristretto per esostosi, foruncoli, emangiomi, linfangiomi, cisti, lipomi, fibromi, xantomi, miomi, tumori misti o tumori maligni.

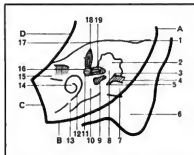
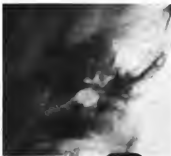
Malformazioni congenite possono essere causa dell'assenza totale o parziale del lume del condotto e di fistole.

La membrana timpanica normale si presenta come una superficie di colorito grigio-perla, disposta obliquamente, dall'alto in basso e dall'esterno all'interno. Ai fini pratici la membrana viene suddivisa in quattro quadranti: anterosuperiore, anteroinferiore, posterosuperiore e posteroinferiore. Ciò consente di indicare, con buona approssimazione, la sede di eventuali alterazioni o perforazioni. Variazioni di colore e di posizione (protrusione o retrazione) possono essere indicative di alterazioni patologiche dell'o. medio ed esterno. I miceti possono fare assumere alla superficie esterna un colore bianco o nero. La colorazione blu può essere espressione di raccolta di sangue nella cassa, di bolle emorragiche influenzali, di tumori vascolari (glomo carotideo, deiscenza del bulbo della giugulare). La protrusione e l'arrossamento della membrana possono essere l'espressione di un'otite acuta o di un'otite cronica riacutizzata. La retrazione della membrana timpanica può costituire l'esito di processi infiammatori acuti o cronici, di stenosi tubarica, di otopatia barotraumatica.

L'indagine radiologica in otologia

Lo studio radiologico delle strutture dell'o. esterno, medio e interno offre allo specialista e al chirurgo elementi di grande utilità diagnostica. Negli anni passati, quando le apparecchiature radiologiche non avevano ancora raggiunto l'attuale perfezione, alcune — anche se talvolta incomplete — informazioni sulle condizioni patologiche dell'osso temporale potevano già ottenersi grazie a radiografie eseguite in proiezioni denominate classiche: di Schüller, di Stenvers (fig. 13), di Mayer.

Attualmente, tecniche quali la tomografia pluridirezionale, le indagini contrastografiche e la T.A.C., consentono di evidenziare strutture dell'ordine di millimetri (la staffa, l'acquedotto del vestibolo, il muro della loggetta, il condotto uditivo interno, i canali semicircolari, etc.) contribuendo notevolmente alle diagnosi di malformazioni, di alterazioni traumatiche, infiammatorie e neoplastiche.

Fig. 14. Proiezione 3ª di Chaussé: A) grande ala dello sfenoide; B) piccola ala dello sfenoide; C) contorno orbitario; D) apofisi orbitaria esterna dell'osso frontale; 1) profilo superiore della rocca; 2) regione dell'antro; 3) sperone sopra-retro-timpanico; 4) parete superiore del condotto uditivo esterno; 5) muro della loggetta; 6) apofisi mastoidea; 7) condotto uditivo esterno; 8) *aditus ad antrum*; 9) ossicini; 10) cassa del timpano; 11) regione della finestra ovale; 12) promontorio; 13) tromba di Eustachio; 14) coclea; 15) condotto uditivo interno; 16) vestibolo; 17) *eminentia arcuata*; 18) canale semicircolare superiore; 19) canale semicircolare laterale. (*Da Turano*).

La patologia del condotto uditivo interno (neurinoma dell'acustico e del facciale, stenosi, etc.), l'otosclerosi labirintica, la malattia di Ménière, rare lesioni dell'o. interno (Paget, osteopetrosi, osteopsatirosi), possono essere diagnosticate grazie a radiogrammi seriati, con fuoco ultrafine, *balayage* discontinuo e ingrandimento diretto. Le lesioni del condotto uditivo interno e dei fori laceroposteriori possono inoltre essere evidenziate anche grazie all'ausilio dell'angiografia.

Per quanto concerne lo studio radiologico dell'o. medio e interno, è opportuno rammentare come la proiezione 3ª di Chaussé sia in grado di visualizzare l'antro, l'*aditus*, il muro della loggetta, gli ossicini, il canale semicircolare superiore e laterale, il condotto uditivo interno (fig. 14).

La proiezione transorbitaria obliqua di Rosenthal-Ewerthsen-Guillen completa stereograficamente la proiezione 3ª di Chaussé.

V. anche: CRANIO, *anatomia radiografica* (IV, 1327).

Esame funzionale della tromba di Eustachio

Ha prevalentemente lo scopo di accertarne la pervietà. Può essere effettuato con una delle classiche manovre di Valsalva o di Politzer o mediante l'impiego di un apparecchio timpanometrico.

La manovra di Valsalva si esegue invitando il paziente a espirare fortemente a bocca e narici chiuse. Lo stesso paziente — se la tuba è pervia — avrà una sensazione di o. pieno e l'esaminatore udrà nel condotto uditivo esterno (con il quale è collegato mediante uno speciale fonendoscopio) un tipico soffio, provocato dalla penetrazione dell'aria nella cassa del timpano. La manovra di Politzer si diversifica dalla precedente per l'insufflazione brusca d'aria nelle cavità nasali (mentre il paziente deglutisce o pronuncia la consonante *k*) effettuata per mezzo di una speciale pera di gomma collegata con una delle narici del paziente.

Mediante un apparecchio timpanometrico è possibile registrare lo spostamento della membrana timpanica causato dalla penetrazione dell'aria nella cassa, attraverso la tuba (*sniffing test*).

Utilizzando il timpanometro nell'interno di una camera barometrica è possibile saggiare la capacità attiva o passiva di apertura della tuba dopo variazioni della pressione barometrica (*inhalation-exhalation test* e *inflation-deflation test*).

Esame della funzione acustica

Può effettuarsi con la voce dell'esaminatore, con i diapason, con l'audiometro tonale, con l'audiometro vocale. Tecniche complementari per lo studio della funzione acustica sono: la timpanometria; la registrazione dei potenziali bioelettrici uditivi della coclea, delle vie neurali del tronco e dell'encefalo.

Esame con la voce. Le prove con la voce dell'esaminatore (voce parlata o sussurrata; fonemi alti, medi e bassi; emissione *ad concham* o a distanza variabile tra pochi centimetri e 10 m) venivano utilizzate prima dell'introduzione dell'esame audiometrico elettrico e lo sono attualmente — a norma di regolamenti — per la concessione di patenti di guida e per la selezione di determinate categorie di lavoratori. Non hanno attualmente alcuna utilizzazione con finalità diagnostiche.

Esami con i diapason. Si eseguono facendo vibrare sull'apice della mastoide, sul vertice del cranio, in vicinanza dell'o. esterno uno dei seguenti diapason: 128 Hz, 256 Hz, 512 Hz, 1024 Hz, 2048 Hz. Le prove più note sono: Rinne, Weber, Schwabach, Gellé.

La *prova di Rinne* paragona la durata della percezione per via aerea con quella per via ossea. Nel soggetto normale la percezione per via aerea ha maggiore durata di quella per via ossea; nel soggetto con ipoacusia di trasmissione il fenomeno si inverte, e in tal caso il test viene definito negativo.

La *prova di Weber* si effettua ponendo a vibrare il diapason sul vertice del capo. Nel soggetto sano il suono viene percepito ugualmente da entrambi i lati; nel soggetto affetto da ipoacusia di trasmissione la vibrazione viene percepita dall'o. malato o da quello più compromesso a seconda che si tratti di lesioni unilaterali o bilaterali.

La *prova di Schwabach* si effettua paragonando la durata di percezione per via ossea tra un soggetto sano e uno supposto ipoacusico. Nelle ipoacusie non trasmissive la durata di percezione è più breve.

La *prova di Gellé* tende ad accertare la presenza di una sospetta anchilosi stapedio-ovalare mediante un diapason posto a vibrare sulla mastoide durante un aumento di pressione esercitato nel condotto uditivo esterno. Se, durante l'aumento di pressione, l'intensità del suono percepito è invariata, l'anchilosi è probabile. Anche le prove con i diapason possono considerarsi superate da quelle audiometriche.

Esame audiometrico (v. AUDIOMETRIA). Viene effettuato mediante apparecchi capaci di fare udire al soggetto in esame, in cuffia o mediante vibratore osseo, toni puri di frequenza e intensità note (audiometria tonale) o parole e fonemi di intensità nota (audiometria vocale). L'intensità minima alla quale il tono o la voce vengono percepiti (soglia tonale o vocale) viene registrata automaticamente o manualmente.

L'*audiometria tonale* si effettua con toni puri presentati per via aerea a una frequenza compresa tra i 125 e gli 11.000 Hz e per via ossea a una frequenza compresa tra i 250 e i 4000 Hz. L'intensità è misurata in decibel (dB) e i valori soglia, segnalati dal paziente, vengono trascritti dall'esaminatore. L'audiometria tonale automatica viene effettuata mediante un apparecchio che varia in successione le frequenze e le intensità: il segnale è pilotato dal soggetto in esame e la soglia viene automaticamente registrata.

Rilevando le soglie per via aerea e per via ossea è possibile accertare: la quantità del danno acustico; la sua distribuzione nel campo sonoro (sulle frequenze basse, medie e alte) e distinguere un'alterazione funzionale dell'apparato di trasmissione da un'alterazione delle strutture cocleari e nervose.

Speciali prove effettuate con i toni puri (discriminazione di intensità, bilanciamento mono- e binaurale, deriva di soglia, etc.) consentono di effettuare prove di *recruitment* e di *adattamento* (v. AUDIOMETRIA) utili a distinguere, nelle ipoacusie percettive o neurosensoriali, la localizzazione del danno a livello cocleare o nervoso.

L'*audiometria vocale* è di notevole utilità, non solo per la valutazione quantitativa del danno e per l'accertamento della sede della lesione (sordità centrale), ma anche per la previsione della protesizzabilità e controllo dell'efficacia della protesi.

Esame dell'impedenza acustica della membrana timpanica (*timpanometria impedenziometrica*). La misura dell'impedenza acustica offre informazioni sull'opposizione incontrata dalle onde acustiche che percorrono il sistema timpano-ossiculare. La misura dell'impedenza acustica consente di rilevare: l'esistenza del riflesso acustico, la soglia e l'adattamento di detto riflesso, l'apertura della tromba di Eustachio, la contrazione del muscolo stapedio e del tensore del timpano, gli effetti generali della pressione dell'aria sul sistema di trasmissione dell'o. medio.

La *registrazione delle risposte elettriche* a stimoli acustici, di caratteristiche note, derivate dalla coclea (MC, microfonici cocleari), dalla coclea e dal tronco encefalico (CBER, risposte elettriche cocleari e del tronco dell'en-

cefalo), dal muscolo retroauricolare (PAM, risposte miogene del muscolo retroauricolare), dall'encefalo (ERA, risposte audioencefaliche), fornisce adeguati parametri per individuare e localizzare le lesioni delle vie acustiche.

V. anche: AUDIOMETRIA (II, 1585); UDITO.

Esame della funzione vestibolare

I sintomi preminenti della sofferenza vestibolare sono: la vertigine, il nistagmo, le alterazioni del tono muscolare, con perdita d'equilibrio e reazioni di caduta. La vertigine, definita da Arslan «allucinosi della sensibilità spaziale» è un sintomo soggettivo, non obiettivabile, riferito dal paziente in maniera oltremodo variabile; può essere espressione di un'alterazione dell'apparato vestibolare o del sistema vestibolare, ma può essere considerato anche l'espressione di una vera e propria fobia.

Il nistagmo oculare spontaneo è certamente il sintomo più significativo e può essere documentato e analizzato in tutti i suoi parametri, grazie alla registrazione grafica. Pur non essendo patognomonico di una lesione labirintica periferica è pur sempre, nella maggior parte dei casi, espressione di un interessamento del sistema vestibolare.

Le deviazioni toniche sono certamente sintomi di sofferenza del sistema vestibolare, ma anche esse, da sole, non consentono l'identificazione della lesione.

Ai fini dell'accertamento di una lesione labirintica è necessario prendere in esame: *a*) i fenomeni soggettivi (vertigine, turbe neurovegetative); *b*) i fenomeni oggettivi (nistagmo spontaneo, asimmetrie toniche, turbe dell'equilibrio); *c*) la funzione uditiva (ipoacusia, acufeni), dato che l'evenienza di un danno periferico del labirinto posteriore non associato a un'alterazione di quello anteriore è eccezionale.

Fenomeni soggettivi

Un'attenta indagine anamnestica e una protratta e ripetuta osservazione consentono di chiarire se la sintomatologia riferita dal paziente (vertigine cosiddetta «soggettiva», caratterizzata dalla sensazione che il corpo si muova, mentre il mondo circostante resta fermo, o vertigine detta «oggettiva» in cui il moto apparentemente rotatorio è del mondo circostante, mentre il corpo resta fermo) sia da ritenersi verosimile e se abbia, o meno, i caratteri di una sofferenza centrale o periferica. Il paziente che ha vissuto un episodio vertiginoso è in grado di riferirlo con precisi ed essenziali dettagli, segnalandone le caratteristiche, la durata, l'episodicità. L'episodio vertiginoso colpisce in modo tanto vivace l'emotività del soggetto che questi ne riferisce con notevole partecipazione affettiva. Al contrario, i simulatori riferiscono di episodi vertiginosi in maniera oltremodo vaga, mescolando i caratteri propri della vertigine soggettiva con quelli della vertigine oggettiva ed arricchendo il racconto con dettagli irrilevanti. V. anche: VERTIGINE.

Fenomeni oggettivi

Le turbe dell'equilibrio e le asimmetrie toniche possono essere evidenziate con la prova di Romberg (v. ROMBERG, PROVA DI), con la prova della indicazione e con quella della ricerca della deviazione degli indici (v. VESTIBOLARE APPARATO). Il nistagmo spontaneo è l'espressione significativa di una turba funzionale del recettore periferico o del sistema vestibolare. Se ne dovrà osservare la direzione, il piano (orizzontale, obliquo, verticale, rotatorio), l'ampiezza, la frequenza. Il nistagmo può comparire anche solo in particolari posizioni del capo (nistagmo di posizione). L'obiettivazione del nistagmo, mediante registrazioni elettrografiche, consente l'analisi dettagliata dei numerosi parametri (frequenza, ampiezza, velocità angolare della fase lenta), i quali, valutati insieme agli altri sintomi, permettono l'identificazione dell'entità e della localizzazione della lesione.

Accanto all'osservazione dei fenomeni oggettivi spontanei, è di grande utilità diagnostica lo studio dei riflessi labirintici evocati mediante stimolazione termica e rotoacceleratíva. Si cercherà, infatti, di accertare se la reflettività vestibolare del soggetto in esame sia simmetrica (uguaglianza dei parametri nistagmici da stimolazione di un labirinto di un lato rispetto a quelli da stimolazione del lato controlaterale), se l'entità della risposta rientri entro valori approssimativamente normali (si noti che i valori medio-normali non sono universalmente accertati e accettati, variando i valori di ciascuna prova in funzione di numerosi fattori), se vi sia un totale o marcato deficit unilaterale, se vi sia una marcata ipo- o iperreflettività simmetrica bilaterale. Per valutare in modo preciso la funzionalità vestibolare non è sufficiente prendere in considerazione soltanto i dati forniti dalle prove rotoacceleratorie o dalle caloriche. Entrambe sono necessarie. Inoltre ciascuna prova deve essere effettuata a una sufficiente distanza dalla precedente, onde evitare fenomeni di abitudine o di adattamento.

Fenomeni audiologici

Le indagini audiologiche sono un indispensabile complemento alle indagini effettuate per lo studio della funzionalità del labirinto posteriore. Infatti, una lesione labirintica che interessi i canali semicircolari, l'utricolo e il sacculo (fratture, malattia di Ménière, etc.) si accompagna costantemente a una lesione anatomofunzionale del labirinto anteriore. Ciò in quanto le due sezioni dell'o. interno, oltre che essere topograficamente vicine, presentano anche una continuità per quanto concerne i liquidi endo- e perilinfatici.

Al contrario, le vie nervose vestibolari e acustiche, dopo un'iniziale vicinanza a livello dell'VIII nervo, ascendono verso le stazioni rostrali in modo autonomo e del tutto indipendente. Può accadere, dunque, che lesioni delle vie vestibolari centrali nucleari e sopranucleari interessino la funzione vestibolare senza interferire su quella acustica.

V. anche: EQUILIBRIO (VI, 1); NISTAGMO; VERTIGINE; VESTIBOLARE APPARATO.

PATOLOGIA

SOMMARIO

MALATTIE DELL'ORECCHIO ESTERNO

Malattie del padiglione auricolare e del condotto uditivo esterno

Malformazioni

Possono essere mono- o bilaterali, uniche o associate a sindromi malformative di altri organi ed apparati. Le cause vanno ricercate: *a*) nelle aberrazioni cromosomiche (ad es.: trisomia dei gruppi 13-14-15-17-18-21; genotipo 45, X0); *b*) nei disordini ereditari; *c*) nelle embriopatie da virus (rosolia), da farmaci (talidomide); *d*) nell'azione di fattori patogeni diversi (ipossia, raggi roentgen, virus teratogeni). Le anomalie congenite del padiglione auricolare possono essere divise in tre gruppi: malformazioni minori (gruppo I); di media entità (gruppo II); gravi (gruppo III).

Il gruppo I comprende le alterazioni che riguardano la crescita e la più fine differenziazione del padiglione, senza alcuna alterazione della dimensione e della sede.

Il gruppo II comprende malformazioni di diversa gravità: dall'anomala posizione e dalla riduzione di volume, alla presenza di un informe abbozzo cutaneo verticale o longitudinale, talvolta ricurvo, con o senza struttura cartilaginea.

Il gruppo III comprende l'assenza totale del padiglione o anotia. Per quanto concerne le malformazioni del condotto uditivo esterno, queste possono essere: lievi (ipoplasia parziale o totale); gravi (aplasia parziale o totale).

Non è infrequente l'associazione di malformazioni dell'o. medio e interno a quelle dell'o. esterno. Lo studio radiologico dell'osso temporale e le prove audiometriche sono determinanti per conoscere la reale situazione anatomofunzionale dell'o. malformato e per predisporre un'adeguata correzione chirurgica.

Una particolare malformazione, peraltro una delle più frequenti, dovuta probabilmente alla persistenza dei residui del primo solco branchiale, è la *fistula auris* congenita, con orifizio esterno posto generalmente al di sopra del trago (fig. 15). Le fistole possono essere multiple e complicarsi con processi suppurativi. La terapia consiste nell'exeresi chirurgica completa della fistola.

Traumi

Il padiglione auricolare è facilmente esposto all'azione di traumi, i quali, secondo il meccanismo d'azione e l'intensità, possono causare contusioni, ferite, perdite di sostanza. Se il trauma ha intensità e meccanismo d'azione tali da non provocare soluzioni di continuo del rivestimento cutaneo, ma solo la rottura di vasi, si ha la formazione di una raccolta sieroematica, con scollamento del pericondrio (v. OTOEMATOMA) (fig. 16).

Le ferite possono essere superficiali o profonde, interessanti il solo strato cutaneo o quelli cutaneo e cartilagineo. L'attenta pulizia della ferita evita complicanze flogistiche (ascessi, pericondrite, condrite), mentre un'accurata sutura, preferibilmente dopo aver lasciato un drenaggio *in situ*, consente una completa guarigione. L'intervento sarà completato da medicazione compressiva.

Fig. 15. Fistola auricolare congenita complicata da processo suppurativo. (*Da Becker et al., « Atlante di otorinolaringologia e broncoesofagologia », 1970, Minerva Medica, Torino; per gentile concessione della Casa editrice*).

Fig. 16. Otoematoma: raccolta sieroematica con scollamento del pericondrio. (*Da Becker et al., « Atlante di otorinolaringologia e broncoesofagologia », 1970, Minerva Medica, Torino; per gentile concessione della Casa editrice*).

Ferite anche superficiali del condotto uditivo esterno, provocate dall'uso irrazionale di strumenti atti al grattamento o all'asportazione di cerume, essendo misconosciute e non curate, causano facilmente processi infiammatori acuti della cute e degli annessi (dermatite, foruncolo). Ferite da traumi violenti o da corpi estranei possono provocare lesioni cutanee e fratture ossee del condotto, irradiantisi anche alle altre porzioni dell'osso temporale, associate a lesioni della membrana timpanica e dell'o. medio.

Corpi estranei

La penetrazione di corpi estranei nel condotto uditivo esterno è frequente nei bambini, i quali, durante i loro giochi, vi introducono gli oggetti più vari (semi vegetali, frammenti di plastica, perline, etc.). La penetrazione di corpi estranei nel condotto dell'adulto è occasionale ed è spesso in relazione ad attività lavorative (nei contadini non è infrequente la penetrazione di spighe, di spine, di insetti). Il contatto e la pressione del corpo estraneo sulla membrana timpanica provocano dolore intenso, esacerbato dai tentativi incongrui di estrazione e dai movimenti del capo.

La persistenza, a volte ignorata, del corpo estraneo favorisce la macerazione della cute e l'instaurarsi di processi flogistici sostenuti da germi o miceti.

L'asportazione può essere effettuata mediante lavaggio con acqua a 37 °C o con l'uso di idonei strumenti (pinze a baionetta, cannule per aspirazione).

Qualora l'oggetto sia voluminoso, irregolare o incuneato, l'estrazione va effettuata chirurgicamente, mediante un taglio cutaneo nel solco retroauricolare e l'apertura del condotto uditivo.

L'occlusione del condotto uditivo è frequentemente dovuta al ristagno della fisiologica secrezione ceruminosa. L'eliminazione naturale di tale secrezione può essere inibita dalla presenza di peli troppo fitti o da curve pronunciate. Anche un'ipersecrezione delle ghiandole ceruminose, della quale non è possibile individuare la causa, può favorire la formazione del *tappo di cerume*. La massa ceruminosa è igroscopica e la penetrazione di acqua nel

Digitized by Google

condotto provoca un aumento di volume della raccolta, con conseguente ipoacusia trasmissiva (v. CERUME).

La persistenza del tappo, la sua disidratazione o idratazione, il suo spostamento, provocato da tentativi di asportazione effettuati dallo stesso paziente, possono provocare gli stessi sintomi e le stesse lesioni prodotte dai corpi estranei (dolore, desquamazione pruriginosa della cute, flogosi).

L'asportazione del cerume si esegue con relativa facilità, previo ammorbidimento con sostanze oleose, mediante lavaggio auricolare (v. LAVAGGIO) effettuato con speciali siringhe e con acqua a 37 °C. Il lavaggio va effettuato da mani esperte con un getto diretto sulle pareti del condotto, onde evitare lesioni della membrana timpanica.

Malattie infiammatorie

1. *Foruncoli.* – Nel tratto fibrocartilagineo del condotto uditivo e sul padiglione possono svilupparsi processi flogistici acuti nell'interno del follicolo pilifero. L'agente etiologico più comune è lo stafilococco piogeno. Fattori predisponenti sono: piccoli traumi locali, macerazione della cute, dermatiti, malattie generali (diabete). Inizialmente compare una pustola follicolare su base eritematosa e infiltrata, centrata su un pelo. Successivamente si forma un nodulo che tende a fluidificarsi al centro, dando luogo a una cavità ripiena di pus. La lesione nodulare si apre all'esterno, il pus fuoriesce e la cavità si svuota con l'eliminazione del cosiddetto «cencio necrotico». Allorché la follicolite profonda necrotizzante con perifollicolite acquista un carattere cronico-recidivante, si parla di *foruncolosi.* La ricca innervazione sensitiva della cute del condotto e del padiglione e la stretta connessione dello strato cutaneo con quello pericondrico spiegano il vivissimo dolore che si accompagna alla manifestazione del foruncolo. Altri sintomi sono la febbre e la flogosi acuta dei linfonodi satelliti. La terapia si basa prevalentemente sull'uso di antibiotici e di analgesici. L'uso di impacchi caldo-umidi viene spesso utilmente consigliato.

2. *Otite esterna diffusa.* – Sostenuta generalmente da germi gramnegativi si manifesta con edema, arrossamento della cute e presenza di essudato purulento. Il condotto uditivo si presenta notevolmente ristretto fino a divenire virtuale. Il dolore è violento, accompagnato da febbre e adenopatia. L'esame colturale dell'essudato indirizza la scelta della terapia antibiotica. Di notevole efficacia curativa sono i lavaggi con soluzioni al 2% di ac. acetico in alluminio acetato (soluzione di Dumeboro).

3. *Erisipela.* – È una dermoipodermite causata dallo streptococco. L'incubazione è breve (da poche ore a un giorno). Si manifesta inizialmente con un arrossamento cutaneo edematoso, nettamente delimitato, che progressivamente si estende alla periferia. Sulla cute rossa, tesa, assottigliata si possono formare bolle (fig. 17). Le condizioni generali sono spesso compromesse, con febbre elevata e adenopatia satellite. Il trattamento terapeutico si effettua efficacemente con sulfanilamide e penicillina.

4. *Piodermiti superficiali.* – Sulla cute del padiglione auricolare può manifestarsi l'impetigine contagiosa volgare o impetigine di Tilbury-Fox, mentre nel solco retroauricolare si localizza l'intertrigine o epidermodermite.

5. *Impetigine.* – È frequente nei bambini e si presenta con vescico-pustole grandi come teste di spillo, isolate o raggruppate, su base eritematosa. Sulla cute infiammata sono presenti croste giallastre, spesse, che ricoprono erosioni rotondeggianti. Il sintomo più costante è il prurito.

6. *Intertrigine.* – È causata da germi piogeni e da miceti (candide). Sulla piega cutanea del solco retroauricolare si formano chiazze eritemato-abrasive-crostose, dolorose e pruriginose.

Fig. 17. Erisipela bollosa: eritema edematoso con vescicole a tipo bolloso. (*Da Becker et al., «Atlante di otorinolaringologia e broncoesofagologia», 1970, Minerva Medica, Torino; per gentile concessione della Casa editrice*).

7. *Tubercolosi cutanea del padiglione auricolare.* – Si manifesta nella forma denominata *lupus volgare.* La lesione elementare è il *lupoma,* piccolo nodulo dermico, grande come un chicco di miglio, di color caramello, friabile. Più lupomi formano la «chiazza luposa», di aspetto eritematoso, a bordi netti e regolari, leggermente desquamante, di consistenza dura, a lento accrescimento centrifugo, asintomatica. La chiazza ha un'evoluzione molto lenta e tende a riparare nella sua parte centrale con una cicatrice fibrosa atrofico-sclerotica. Sulle cicatrici possono comparire nuovi lupomi. Della malattia esistono diverse forme: il lupus mixomatoso che si localizza al lobulo dell'orecchio e prende l'aspetto di una chiazza eritematosa, molliccia, ipertrofica; il lupus fagedenico o mutilante in cui la chiazza luposa si ulcera estendendosi in profondità e in superficie. La diagnosi è essenzialmente posta mediante un esame istologico. La terapia si effettua con chemioterapici e antibiotici antitubercolari.

8. *Sifilide.* – La sifilide dell'o. esterno è un evento raro. Il sifiloma primario può localizzarsi sul trago, sull'elice, sull'antelice, sul meato e sul solco auricolare. Dopo un periodo asintomatico di «prima incubazione», della durata di 15-20 giorni, inizia il periodo della «seconda incubazione», che si caratterizza con il «sifiloma iniziale» (lesione nodulare unica, non dolente, di durezza cartilaginea) e l'«adenopatia satellite». La lue del periodo secondario provoca lesioni papulo-vescicolose, papulo-pustolose, papulo-crostose, etc. (sifilomi papulosi). Quando le lesioni papulose confluiscono in placche dure, rilevate, pianeggianti, rosso-rameiche (condilomi piani), emanano un odore fetido e possono obliterare il condotto uditivo esterno. La lue del periodo terziario, sotto forma di gomma, generalmente si presenta come lesione unica, non più grande di una nocciola, ben circoscritta e vivamente dolente. Talvolta, nella sua fase ulcerativa, può determinare una pericondrite con necrosi cartilaginea e conseguente deformità cicatriziale del padiglione e stenosi del condotto.

9. *Virosi dell'orecchio esterno.* – Le più frequenti malattie virali sono: la miringite bollosa, l'*herpes simplex*, l'*herpes zoster.*

La miringite bollosa, dovuta a virus influenzali, è caratterizzata dalla formazione di bolle emorragiche sul timpano e sulla cute del condotto uditivo, e da un'intensa otalgia. Nessuna terapia farmacologica è efficace, mentre sembra opportuna l'apertura delle bolle.

Digitized by Google

Fig. 18. *Herpes zoster* dell'o. (in un caso complicato della sindrome di Ramsay Hunt). (*Da Becker et al., « Atlante di otorinolaringologia e broncoesofagologia », 1970, Minerva Medica, Torino; per gentile concessione della Casa editrice*).

10. *Herpes simplex.* – Malattia da virus neurodermotropo, si manifesta senza cause apparenti o nel corso di malattie febbrili o di disturbi intestinali e gastrici. È caratterizzata dalla formazione di vescicole riunite a grappolo, isolate o confluenti tra loro, a contenuto sieroso citrino. L'eruzione si accompagna a una scarsa sintomatologia soggettiva: prurito, senso di tensione, bruciore. Le lesioni, dopo aver dato luogo alla formazione di croste giallastre, guariscono, senza esiti, entro 2 settimane. La diagnosi differenziale va posta con l'*herpes zoster* (disposizione metamerica delle vescicole e dolore urente) e con l'impetigine. Il trattamento consigliato è: apertura delle vescicole, rimozione della cute esuberante, applicazione di soluzione al 10% di perossido carbamide in glicerolo anidro.

11. *Herpes zoster.* – Malattia da virus neurodermotropo, si manifesta con un'eruzione caratterizzata da chiazze eritematose sulle quali compaiono numerose vescicole isolate, disposte a grappolo, con cupola resistente e tesa. Le vescicole si localizzano sul quadrante posteriore della membrana timpanica e sulla parete posteriore del condotto uditivo (zoster del ganglio genicolato) o sulla cute del padiglione auricolare (zoster del ramo temporomandibolare del trigemino): si essiccano spontaneamente trasformandosi in croste brunastre (fig. 18). La sintomatologia è caratterizzata da rialzo termico transitorio, iperalgia cutanea, dolore locale di tipo nevralgico, che può persistere, specie nelle persone anziane, per molti mesi. La guarigione si ha in 2-3 settimane, in genere senza cicatrici, sempre che la lesione non abbia assunto un carattere ulceronecrotico. Le localizzazioni auricolari dello zoster, quando coinvolgano il ganglio genicolato (VII paio di nervi cranici) e l'VIII paio, possono accompagnarsi a paresi o paralisi del facciale, a ipo- e iperacusie, vertigini (*sindrome di Ramsay Hunt*: v. HERPES ZOSTER; v. anche sotto). La terapia consigliata è la seguente: incisione delle vescicole; applicazione di pomate antisettiche, anestetiche; uso topico di idrocortisone. Viene da alcuni associato trattamento generale con antinevralgici e cortisonici.

Fig. 19. Micosi del meato acustico esterno: si osservano numerose colonie fungine, dovute verosimilmente a miceti del tipo *Aspergillus niger*. (*Da Becker et al., « Atlante di otorinolaringologia e broncoesofagologia », 1970, Minerva Medica, Torino; per gentile concessione della Casa editrice*).

12. *Otomicosi.* – Il 10% delle infezioni del condotto uditivo esterno è sostenuto da funghi patogeni che, sotto forma di filamenti e ife miceliali o di spore, parassitano la sostanza cornea. Il loro attecchimento è favorito da un'elevata umidità e dalla macerazione della cute. I funghi che più comunemente colpiscono l'orecchio sono: l'*Aspergillus niger* e la *Candida albicans*.

L'*Aspergillus* forma sulla cute del condotto uditivo esterno una pseudomembrana grigiastra, come carta assorbente, coperta da puntini neri (fig. 19). Quando la pseudomembrana viene asportata, la cute sottostante appare iperemica, edematosa, disepitelizzata. La cura consiste nell'asportazione, mediante aspirazione, della pseudomembrana e nell'irrigazione del condotto con alcol estratto da grano, a temperatura ambiente, due volte al giorno. Dopo l'irrigazione il condotto va zaffato con garza imbevuta di una soluzione all'1% di timolo in alcol di grano.

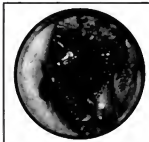
La *Candida albicans* provoca disepitelizzazione della cute del condotto e della membrana timpanica, iperemia e formazione di tappi di colorito bianco-grigiastro, friabili o anche compatti. I sintomi sono gli stessi della micosi da *Aspergillus*: senso di o. chiuso, ipoacusia, prurito, dolore. A volte, l'édema e il dolore sono molto intensi; è sempre opportuno ricercare la coesistenza di un diabete mellito. La terapia può essere effettuata utilizzando una soluzione al 2% di violetto di genziana in alcol al 95% o istillando 3 volte al giorno soluzioni al 10% di polivinilpirrolidone-iodio (Betadine®).

Dermopatie dell'orecchio esterno da cause varie

Cause endogene (costituzionali, familiari, etc.), esogene (fisiche, chimiche, batteriche, radianti, etc.), o misconosciute, agendo singolarmente o variamente associate, possono provocare malattie dell'o. esterno.

1. *Eczema.* – Tra le dermopatie, la più frequente e importante è l'eczema, provocato da cause interne e/o esterne, manifestantesi in forma acuta o cronica.

L'eczema acuto è caratterizzato da chiazze eritematose, di dimensioni variabili, a contorni sfumati, sulle quali compaiono piccole vescicole che rapidamente si rompono, provocando un gemizio sieroso (eczema essudante) e successivamente la formazione di crosticine. Il sintomo tipico è il prurito. L'eczema cronico si manifesta con chiazze eritematose, a margini netti, con cute rossa e quadrettata per apparente esagerazione dei solchi. Le manifestazioni eczematose acute e croniche localizzate sul padiglione auricolare o sul condotto uditivo possono essere causate da sostanze medicamentose, da prodotti cosmetici, da indumenti, da sostanze chimiche (agenti sensibilizzanti propri di numerosissime professioni o mestieri), da *noxae* fisiche (caldo, freddo, luce), da cocchi o miceti, da fattori probabilmente endogeni (eczema atopico, eczema dei lattanti).

La diagnosi si pone tenendo conto dei seguenti dati: polimorfismo evolutivo, prurito, decorso con periodi di stasi e di acuzie. Importante nell'eczema atopico è la prevenzione, che deve essere volta all'eliminazione dei fattori esterni che fungono da allergeni.

Digitized by Google

La terapia può effettuarsi, nelle fasi acute umide, con impacchi astringenti, paste a base di ossido di zinco, paste corticosteroidee. Nelle fasi secche sono indicati unguenti all'olio e al catrame. Nelle forme ipercheratosiche è utile l'unguento all'ac. salicilico. Nelle forme microbiche, micotiche, miste, sono efficaci creme corticosteroidee con antimicotici ed antimicrobici.

2. *Dermopatie da agenti fisici.* – Il padiglione auricolare e il condotto uditivo esterno possono presentare lesioni provocate dal calore, dal freddo, dall'esposizione a raggi solari, da radiazioni.

Liquidi bollenti, borse d'acqua calda, correnti elettriche, possono causare ustioni di 1° grado (eritema ed edema accompagnati da dolore urente) e di 2° grado (eritema doloroso, edema marcato, bolle sierose a cupola tesa). Le ustioni di 3° grado sono caratterizzate da necrosi dei tessuti e successiva eliminazione per mezzo di escare, seguita da cicatrici sclerotiche, atrofiche, retraenti. La terapia è uguale a quella delle ustioni in altre sedi del corpo e va effettuata mediante il tentativo di rapido raffreddamento della zona ustionata e la detersione delle superfici mediante emulsioni antibatteriche e saline. I tessuti necrotici vanno allontanati mediante escissione.

L'o. esterno è particolarmente predisposto all'*azione del freddo.* Il padiglione acquista un colore bianco-cera per l'effetto ischemizzante delle basse temperature. La sensibilità cutanea scompare. La risoluzione dell'ischemia si manifesta con un eritema attivo accompagnato da dolore e prurito. Il *congelamento* può manifestarsi con lesioni di tipo bolloso o con gangrena secca o umida.

Una lesione caratteristica da freddo è il *gelone* (o eritema pernio). Frequente nelle giovani donne con disturbi di circolo periferico, si manifesta con un eritema violaceo, circoscritto, pruriginoso, che può anche ulcerarsi.

La terapia consigliata nei congelamenti dell'o. esterno è la seguente: rapido riscaldamento con irrigazioni o applicazioni di compresse calde per una durata di ca. 20 min. Vanno evitati l'eccessivo riscaldamento e le frizioni.

La facile esposizione dell'o. al sole può generare *fotodermiti.* L'alterazione si manifesta con un semplice eritema o con un eritema associato a edema e bolle, seguiti da una caratteristica pigmentazione (fotoeritema). Solo la prevenzione evita la fotodermite.

La sovraesposizione a raggi infrarossi o U.V. può provocare sull'o. esterno diversi gradi di ustione. L'esposizione ripetuta ed eccessiva al sole e ai raggi U.V. può causare manifestazioni atrofiche, cheratosiche o carcinomatose.

I raggi roentgen possono causare atrofia o distruzione dell'o. esterno qualora venga superato il limite di 600 rad.

3. *Dermopatie da cause ignote.* – È sconosciuta l'etiologia della dermatite seborroica e della psoriasi, le quali colpiscono l'o. esterno e altre sedi cutanee. La *dermatite seborroica* si manifesta nel bambino e nell'adulto. Nei primi mesi di vita, formazioni crosto-squamose, giallastre, si localizzano sulla cute del padiglione auricolare, del solco retroauricolare e sul cuoio capelluto. Nell'adulto chiazze eritematose non infiltranti, rotondeggianti, a margini netti, ricoperte da squame giallastre e untuose, ricoprono la cute dell'o. esterno, del solco retroauricolare, del volto e delle regioni mediotoraciche. La dermatite seborroica si accompagna a un leggero prurito. La diagnosi differenziale va posta con la pitiriasi versicolore, con l'eczema, con la psoriasi. La terapia è essenzialmente locale e si attua con polveri, creme, lozioni allo solfo, all'ac. salicilico, al catrame e all'ittiolo, contenenti sostanze antimicrobiche.

4. *Psoriasi.* – È una malattia eritemato-squamosa, a chiazze rotondeggianti, a bordi netti. Le chiazze eritematose sono ricoperte da squame larghe, bianco-argentee, di aspetto micaceo, e si localizzano nel solco retroauricolare, nells conca e nel condotto uditivo esterno, oltre che in altre regioni del corpo (cuoio capelluto, gomiti, palmo delle mani e dei piedi, etc.). La diagnosi differenziale va posta con la dermatite seborroica e con i sifilodermi psoriasiformi della lue secondaria. La terapia può effettuarsi con bagni alcalini, unguenti cheratolitici e corticosteroidei.

5. *Dermopatie neurogeniche e neurovegetative.* – Pazienti affetti da malattie psichiche o con personalità psicopatica spesso toccano, sfregano, graffiano e tirano il padiglione auricolare in modo iterativo e violento provocando escoriazioni e microfissurazioni che possono complicarsi con piodermite e infezioni secondarie. Anche soggetti affetti da prurito per cause psichiche, neurogene, dismetaboliche o disendocrine, mediante grattamento causano sul padiglione e nel condotto eritema semplice o orticato, abrasioni lineari, ispessimenti cutanei, iperpigmentazione.

La terapia generale si attua mediante la rimozione delle cause (utile in alcuni casi la psicoterapia) e con l'uso di psicofarmaci e antistaminici. Localmente sono indicate polveri e pomate con anestetici, catrame, corticosteroidi.

Alterazioni angiotrofoneurotiche si manifestano sull'o. esterno nel corso di malattie generali (arteriosclerosi, anemia, tubercolosi, etc.) o di malattie vasomotorie trofiche. Queste ultime, di volta in volta, si caratterizzano con iperemia circoscritta, parestesie, edemi (otoeritrosi), con ulcerazioni (ulcera trofica perforante del padiglione), con edema (edema di Quincke), con acrocianosi, acrodinia, etc.

Cisti

Si distinguono le pseudocisti, le cisti sebacee, le cisti branchiali. Le *pseudocisti* sono costituite da raccolte di liquido entro spazi tessutali, non avvolte in un rivestimento epiteliale proprio. Possono essere causate da traumi (otoematoma), da infezioni (pericondrite), da tumori in degenerazione. Le *cisti sebacee* sono presenti nel lobulo del padiglione e nel solco retroauricolare: contengono sostanze sebacee prodotte da ghiandole, che, per un'occlusione dello sbocco, trattengono e accumulano i prodotti di secrezione. Se ne consiglia la rimozione mediante asportazione dell'intera cisti con la capsula propria, al fine di evitare un progressivo aumento di volume delle cisti con complicanze infiammatorie.

Fistole e cisti branchiali. Uni- o bilaterali, sono causate da un anomalo sviluppo congenito del 1° e 2° arco branchiale: sono situate in corrispondenza del piccolo solco cutaneo del padiglione auricolare posto tra l'estremo anteriore dell'elice e il trago. Si manifestano spesso in soggetti appartenenti alla stessa famiglia. L'asportazione chirurgica è indicata quando dette malformazioni diventano sede di processi infiammatori.

Tumori

I tumori dell'o. esterno possono essere classificati nel modo seguente: *benigni congeniti* (emangioma capillare, emangioma cavernoso, emangioma compatto, linfangioma, tumori dermoidi); *benigni* (papilloma, colesteatoma del condotto uditivo esterno, osteoma, fibroma, adenoma, ceruminoma, condroma, lipoma, cheloide, xantoma, mioma, mixoma, tumori misti da ghiandole sa-

Digitized by Google

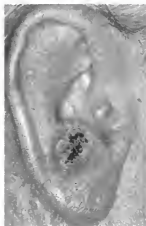



Fig. 20. Carcinoma ad epitelio pavimentoso del padiglione. (*Da Becker et al., « Atlante di otorinolaringologia e broncoesofagologia », 1970, Minerva Medica, Torino; per gentile concessione della Casa editrice*).

livari, melanoma); *maligni* (carcinoma a cellule squamose, carcinoma a cellule basali, adenocarcinomi, carcinoma adenocistico, sarcoma, melanoma maligno).

La maggior parte dei tumori citati ha caratteri istologici e clinici non difformi da quelli di altre sedi. Sono ovviamente specifici i sintomi propri della sede auricolare e le metastasi ai linfonodi regionali delle neoplasie maligne. Una particolare citazione meritano: l'osteoma del condotto uditivo esterno, il ceruminoma, i tumori maligni.

L'*osteoma del condotto uditivo esterno* si presenta con aspetto di osteomi compatti multipli (esostosi) o di osteoma singolo. L'esostosi è frequente, può essere bilaterale, comparire nell'infanzia o nell'età adulta. Interessante è sottolineare come gli osteomi compatti multipli si formino in seguito alla stimolazione ripetuta del condotto con acqua fredda (nuotatori, tuffatori). Si manifesta con piccoli noduli durissimi e tondi ricoperti da cute liscia. Occasionalmente l'esostosi può provocare occlusione del condotto con conseguente ipoacusia e ritenzione di cerume e di essudato purulento proveniente dalla cassa timpanica. L'impossibilità del drenaggio di raccolte purulente dell'o. medio e della mastoide favorisce le complicazioni endocraniche delle otomastoiditi.

L'*osteoma singolo* è piuttosto raro: provoca facilmente l'ostruzione del condotto uditivo a causa di un accrescimento lento e progressivo. L'asportazione chirurgica dell'osteoma singolo e di quelli multipli non offre particolari difficoltà ed è indicata per rimuovere l'ostacolo dal condotto uditivo.

Ceruminoma. È un adenoma che si origina dalle ghiandole sudoripare del condotto. Si presenta come una tumefazione liscia, di aspetto polipoide, emergente dal meato acustico. L'accrescimento progressivo genera fastidiosa sensazione di o. chiuso. La diagnosi è istologica. L'asportazione può essere seguita da recidive.

Tumori maligni. Carcinomi a cellule squamose, carcinomi a cellule basali, adenocarcinomi, carcinomi adenocistici, sarcomi e melanomi maligni possono svilupparsi sul padiglione e nel condotto uditivo esterno (fig. 20). Tali tumori costituiscono il 4-8% di tutte le neoplasie maligne della cute e si localizzano con maggiore frequenza sul padiglione. Le sedi più colpite sono, in ordine decrescente: l'elice, l'antelice, il trago, l'antitrago, il condotto uditivo esterno. Favoriscono il loro insorgere: le flogosi croniche, l'esposizione al sole e alla salsedine marina, i traumi. Il carcinoma a cellule squamose ha un accrescimento lento con diffusione metastatica tardiva. Il carcinoma a cellule basali ha un accrescimento lentissimo e in genere non metastatizza.

I tumori maligni del padiglione sono precocemente e facilmente diagnosticabili e ciò consente un trattamento chirurgico radicale. Quelli del condotto uditivo, al contrario, vengono tardivamente diagnosticati perché non direttamente visibili e perché i sintomi (dolore, otorrea, ipoacusia) sono comuni ad altre manifestazioni patologiche del condotto e dell'o. medio. Qualora l'intervento chirurgico venga effettuato tardivamente, la prognosi è infausta.

MALATTIE DELLA MEMBRANA TIMPANICA

Possono essere primitive o secondarie. Tra le primitive vanno annoverate le miringiti e le lesioni traumatiche, tra le secondarie quei processi patologici che sono la conseguenza di malattie generali (infezioni) o di malattie della cassa timpanica, della tuba di Eustachio e del condotto uditivo. Va sottolineato che un processo patologico localizzato esclusivamente sulla membrana è tutt'altro che frequente, in quanto non v'è lesione timpanica che non coinvolga la cassa e non v'è alterazione patologica della cassa che, a sua volta, non coinvolga il timpano.

Verranno qui considerate le lesioni traumatiche della membrana, le miringiti, l'otite tubercolare, la timpanosclerosi. Altre malattie secondarie sono prese in considerazione in altri capitoli (v. sopra: *malattie dell'orecchio esterno*; v. sotto: *malattie dell'orecchio medio*).

Lesioni traumatiche

Alterazioni traumatiche della membrana timpanica possono essere provocate con meccanismi diretti o indiretti. Corpi estranei, penetrando nel condotto uditivo esterno, possono ledere direttamente la membrana. Più frequentemente le lesioni sono provocate con meccanismo indiretto per compressione dell'aria contenuta nel condotto uditivo o dell'acqua durante le immersioni. L'aumento di pressione dell'aria può essere provocato da traumi accidentali (meccanismo dello schiaffo) che comprimono l'aria nel condotto, sollecitando lo spostamento della membrana verso l'interno della cassa. Aumento di pressione dell'aria atmosferica si ha anche durante rapide ricompressioni (nei cassoni o in aerei non pressurizzati), non compensate per via tubarica, o durante l'esposizione a violente onde di pressione (esplosioni, rumori intensissimi). L'aumento di pressione dell'acqua contenuta nel condotto uditivo si ha per l'azione di ondate violente durante il nuoto o per l'immersione rapida, senza compensazione tubarica, effettuata da subacquei e palombari. Un maldestro lavaggio auricolare per l'estrazione di tappi di cerume può provocare lesioni timpaniche. Anche l'aspirazione violenta dell'aria contenuta nel condotto può essere causa di lesioni.

L'evento traumatico, se di lieve entità, provoca iperemia della membrana accompagnata da dolore. La risoluzione è generalmente rapida e spontanea. Se, al contrario, il trauma è intenso, l'elasticità e la cedevolezza timpanica non sono sufficienti ad assorbire l'urto. Keller (1958) ha segnalato che è necessaria una pressione di 17,5 kg/cm² o un'onda sonora di 195-199 dB per causare la rottura del timpano. Le perforazioni da traumi diretti possono aver sede in qualunque zona del timpano; quelle da traumi indiretti sono situate generalmente nella *pars*

Digitized by Google

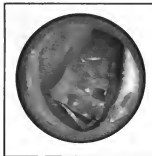



Fig. 21. Perforazione traumatica dei quadranti inferiori della membrana timpanica destra. (*Da Becker et al., « Atlante di otorinolaringologia e broncoesofagologia », 1970, Minerva Medica, Torino; per gentile concessione della Casa editrice*).

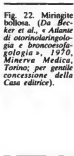



Fig. 22. Miringite bollosa. (*Da Becker et al., « Atlante di otorinolaringologia e broncoesofagologia », 1970, Minerva Medica, Torino; per gentile concessione della Casa editrice*).

tensa (quadranti inferiori) della membrana (fig. 21). I sintomi sono: dolore, fuoruscita di sangue, sensazione di orecchio pieno, ipoacusia trasmissiva. La perforazione, se provocata da violente onde d'urto (esplosioni), può essere di notevole ampiezza e può associarsi a disarticolazione della catena timpano-ovalare e a rottura della membrana della finestra rotonda. Questa evenienza si distingue dalla semplice rottura timpanica per l'instaurarsi di un'ipoacusia neurosensoriale con innalzamento della soglia tonale sia per via aerea che per via ossea. Piccole perforazioni raramente si complicano con la flogosi della cassa timpanica, mentre ampie perforazioni danno seguito a processi infiammatori endotimpanici e a successivi fenomeni secondari fibroadesivi con limitazione permanente della funzione acustica.

La detersione del condotto con sostanze antibatteriche, l'asportazione di frammenti di corpi estranei, un accurato controllo con il microscopio operatorio, il riaccostamento dei bordi della soluzione di continuo e la sovrapposizione di frammenti di spugna di gelatina (Gelfoam®), possono favorire la completa *restitutio ad integrum*.

Miringiti

I processi infiammatori della membrana timpanica si definiscono *miringiti*. Possono essere causati da flogosi endotimpaniche (otiti [v.]); la membrana può essere soltanto iperemica o congesta e protrudente (stadio dell'essudazione) o perforata con fuoruscita di essudato (stadio della suppurazione). L'iperemia, circoscritta o diffusa, si accompagna a una congestione dei vasi lungo il martello o a una congestione dei vasi di tutta la membrana.

I sintomi sono: dolore, senso di pienezza, febbre. La fase essudativa è l'espressione della sofferenza di tutta la mucosa della cassa e si caratterizza con la raccolta endotimpanica sierosa, catarrale, ematica o purulenta; la membrana è estroflessa più o meno intensamente ed è congesta sull'intera superficie. La febbre e il dolore aumentano. La fase suppurativa è generalmente accompagnata da rottura spontanea della membrana con fuoruscita dell'essudato e miglioramento dei sintomi soggettivi.

Tipica è la *miringite bollosa* caratterizzata dalla formazione di bolle a contenuto sieroematico, situate sulla superficie esterna della membrana e sulla cute peritimpanica del condotto (fig. 22). Le bolle sono provocate da virus influenzale. La sintomatologia è quella propria della malattia epidemica virale delle vie respiratorie, cui si aggiunge l'intenso dolore auricolare. La risoluzione della malattia si ha spontaneamente nel volgere di pochi giorni.

Malattie infettive febbrili, quali la scarlattina, la polmonite, l'influenza causano, specialmente nei bambini in non buone condizioni generali, un'ampia distruzione necrotica della membrana (otite media necrotizzante). Spesso il germe patogeno è lo streptococco β-emolitico e la lesione è reniforme, con distruzione dei quadranti inferiori e la conservazione di frammenti di membrana intorno al manico del martello.

Otite tubercolare

La tbc primitiva della membrana timpanica è eccezionale. Nel corso di tbc polmonare aperta, con episodi di tosse ed emoftoe, lesioni tubercolari possono manifestarsi sulla membrana timpanica in conseguenza di un'otite sierosa tubercolare provocata da germi giunti nella cassa per via tubarica. La membrana timpanica è pallida, assottigliata, a volte protrudente. Successivamente si manifestano perforazioni multiple, cui segue una distruzione totale della membrana. La sintomatologia dolorosa non è rilevante. La diagnosi è facilitata dall'esame batteriologico dell'essudato. La terapia è la stessa della malattia generale.

Timpanosclerosi

Processi infiammatori acuti e cronici della cassa del timpano possono evolvere verso la sclerosi, con interessamento sia della membrana, sia della mucosa di rivestimento della cassa. La membrana può presentare alterazioni caratterizzate da: variazioni di aspetto (colorito biancastro, chiazze calcaree, ispessimento, assottigliamento) e variazioni di posizione (retrazione della *pars flaccida*, della *pars tensa*, protrusione del manico del martello, visualizzazione per trasparenza dell'incudine e della staffa). Le alterazioni sclerotiche endotimpaniche sono costituite da masse o da tralci sclerotici che inglobano o vincolano, parzialmente o diffusamente, i segmenti ossei della catena timpano-ovalare (fig. 23).

La sintomatologia può essere oltremodo varia. Possono osservarsi notevoli alterazioni timpaniche accompagnate solo da lievi alterazioni funzionali (lievi ipoacusie di trasmissione) o, viceversa, modeste alterazioni timpaniche accompagnate da gravi ipoacusie di trasmissione: nel primo caso, le alterazioni sclerotiche non limitano la funzione amplificatrice e trasmissiva del complesso sistema timpano-ossiculo-ovalare; nel secondo caso, le lievi alterazioni timpaniche visibili si associano al blocco endotimpanico del sistema trasmissivo.

In particolare, placche sclerotiche o calcaree disposte nello spessore del timpano non si accompagnano a rilevanti danni funzionali: il danno acustico è presente

Digitized by Google

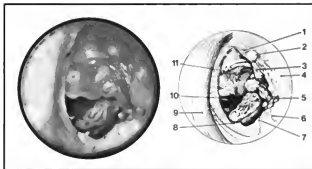



Fig. 23. *A sinistra*: timpanosclerosi sinistra. *A destra*: disegno schematico. 1) Margine superiore della perforazione; 2) apofisi breve del martello; 3) manico del martello; 4) parete del condotto uditivo; 5) focolaio timpanosclerotico sul promontorio; 6) residuo della membrana del timpano; 7) margine della perforazione della membrana del timpano; 8) residuo della membrana timpanica; 9) parete del condotto uditivo; 10) ostio della tuba; 11) grande focolaio timpanosclerotico nella parte anterosuperiore della cassa del timpano. (*Da Becker et al., « Atlante di otorinolaringologia e broncoesofagologia », 1970, Minerva Medica, Torino; per gentile concessione della Casa editrice*).

quando l'infiltrazione calcarea e il processo sclerotico coinvolgono diffusamente il timpano.

La terapia chirurgica della timpanosclerosi trova la sua indicazione nel tentativo di recupero funzionale e può effettuarsi con successo solo quando il processo sclerotico sia parziale o limitato ad alcuni tratti della catena ossiculare. La mobilizzazione delle ossicine bloccate da briglie aderenziali o da masse sclerotiche è spesso seguita da una recidiva. Se il processo ingloba il corpo dell'incudine è necessario effettuarne l'asportazione e porre una protesi tra il capitello della staffa e il martello. Anche il martello va asportato se la sua testa è inglobata in un blocco sclerotico. Se la sclerosi interessa solo l'incudine può tentarsi prima una mobilizzazione e successivamente si può effettuare un intervento di stapedectomia con interposizione di protesi incudo-ovalare. Buoni risultati del trattamento chirurgico si ottengono con la rimozione di briglie sclerotiche che interessano esclusivamente lo stapedio o il tensore del timpano.

MALATTIE DELL'ORECCHIO MEDIO

Le malattie della tuba di Eustachio possono essere passate in rassegna disgiuntamente dalle malattie della cassa timpanica, pur associandosi costantemente le une alle altre.

Malattie della tuba di Eustachio

Come è noto, la tuba di Eustachio (detta anche *tromba di Eustachio* o *tuba uditiva*) è costituita da quella struttura tubolare, in parte ossea (terzo esterno), in parte cartilaginea (2/3 mediali), rivestita da mucosa, che mette in comunicazione l'epifaringe con la cassa timpanica. La sua funzione è duplice: ricambiare l'aria della cassa riequilibrandone la pressione rispetto all'aria ambiente; drenare le secrezioni dell'o. medio verso l'epifaringe. La pervietà tubarica è condizionata dalla normalità delle strutture ossee, cartilaginee e mucose, nonché dalla funzione del muscolo pterigoideo interno (dilatatore), elevatore e tensore del palato (costrittori). La patologia tubarica può essere caratterizzata da malformazioni, occlusioni o eccessiva pervietà.

Malformazioni

Sono caratterizzate: dall'eccezionale assenza dell'intera tuba, dall'occlusione dell'ostio faringeo o timpanico, da congenite anomalie di direzione e di volume. Stenosi congenite tubariche sono state riscontrate in soggetti sordomuti o con malformazioni della cassa timpanica.

Occlusioni

Hanno cause molteplici: frattura della porzione ossea, edemi infiammatori o allergici, ipertrofia del tessuto linfatico faringeo (adenoidi), tappi di muco, polipi, neoplasie tubariche o nasofaringee, processi granuleggianti della cassa.

Salpingiti

Sono processi infiammatori della mucosa tubarica, mono- o bilaterali, che determinano stenosi più o meno serrate e durature del lume tubarico.

La salpingite può essere acuta, subacuta o cronica: la patogenesi è infiammatoria o allergica, da cause agenti localmente o sull'intero organismo (malattie esantematiche, tbc, lue, malattie allergiche generalizzate). La stenosi che ne deriva ostacola la necessaria aerazione della cassa timpanica, nella quale, per fenomeni di riassorbimento dell'aria, si stabilisce una pressione negativa rispetto alla pressione esterna, con conseguente retrazione del timpano. Se la rarefazione dell'aria non è compensata dalla retrazione timpanica, si determina una congestione *ex vacuo* dei vasi della cassa, con conseguente trasudazione sierosa.

All'otoscopia la membrana appare madreperlacea, più o meno retratta, con protrusione del manico del martello, del suo processo breve e delle pliche timpanomalleolari anteriore e posteriore. Da segnalare la riduzione o la scomparsa del triangolo luminoso, per l'aumentato incurvamento della membrana. I sintomi sono: l'ipoacusia trasmissiva, gli acufeni, l'autofonia. Gli stessi sintomi sono costantemente presenti nelle salpingiti croniche, nelle quali, in seguito a processi iperplastici o ipertrofici dei tessuti, si stabilisce una stenosi permanente.

L'esame audiometrico tonale consente di rilevare normalità della soglia per via ossea e innalzamento della soglia per via aerea, spesso con curva in ascesa dalle basse verso le alte frequenze. La prova di Rinne è negativa; il Weber è lateralizzato verso l'o. malato o più colpito. L'esame impedenziometrico è di notevole utilità diagnostica, evidenziando un appiattimento della curva timpanografica o lo spostamento del picco verso pressioni inferiori ai —100 mm di acqua.

Per quanto concerne la terapia, essa dovrà in ogni caso tentare di rimuovere la causa predisponente (adenoidi, polipi, fibromi, etc.) o quella specifica infiammatoria o allergica. Nelle forme acute si somministreranno, per via nasale od orofaringea, farmaci decongestionanti, antibatterici, antiallergici, antinfiammatori, balsamici.

La manovra di Valsalva o quella di Politzer potranno essere utilmente tentate per cercare di riequilibrare la pressione endotimpanica e fare penetrare nella tuba farmaci precedentemente somministrati mediante spray. Discutibile è l'uso del cateterismo tubarico.

Nelle forme subacute o croniche, quando la tuba persiste nella sua occlusione, l'applicazione di un drenaggio transtimpanico, costituito da piccoli tubicini, può dare buoni risultati.

Nelle forme croniche o recidivanti vengono frequentemente consigliate terapie inalatorie caldo-umide con acque sulfuree e salsoiodiche.

Otopatie barotraumatiche

Si definiscono *otopatie barotraumatiche* le manifestazioni patologiche dell'o. medio causate da rapide discese e, raramente, da rapide ascensioni nell'aria o nell'acqua: in esse la pervietà tubarica ha un ruolo determinante.

In condizioni normali, le cavità dell'o. medio, il cui volume, nell'uomo adulto, è compreso tra i 3000 e i 7000 µl, sono in equilibrio di pressione con l'aria ambiente esterna. L'equilibrio di pressione delle cavità dell'o. medio viene alterato nei seguenti casi: durante l'ascensione nell'aria; durante l'ascensione nell'acqua; durante la discesa nell'aria; durante la discesa nell'acqua. Nei primi due casi l'uomo si sottopone ad una decompressione che provoca uno squilibrio tra la pressione atmosferica dell'aria contenuta nell'o. medio e la pressione atmosferica o idrostatica esterna. Fino a quando il valore della pressione nell'o. medio non raggiunge lo stesso valore di pressione dell'ambiente esterno, mediante la fuoruscita di aria attraverso la tuba, la membrana del timpano tende a estroflettersi provocando sensazioni di occlusione auricolare, a volte dolorose, e innalzamento della soglia uditiva.

La discesa in aria e l'immersione in acqua provocano, analogamente alla decompressione, uno squilibrio di pressione tra l'ambiente esterno e i gas contenuti nelle cavità auricolari. La pressione dell'aria esterna, o dell'acqua, aumenta progressivamente e, in proporzione, si innalza la pressione dell'aria contenuta nelle cavità posteriori delle fosse nasali. Al contrario, la pressione dell'aria contenuta nell'o. resta quella che era prima dell'inizio dell'immersione o della discesa, fino a quando l'aria dell'epifaringe, penetrando attraverso la tuba, non raggiunge nell'o. medio lo stesso valore della pressione esterna. Fino ad allora la membrana del timpano viene sollecitata a introflettersi e l'ipotensione relativa endoaurale provoca la rottura dei capillari sanguigni della mucosa, la rottura della membrana con complicazioni infiammatorie e successivi processi di organizzazione che comportano il blocco del sistema di trasmissione.

Mioclono palatale

È una condizione patologica, relativamente rara, in cui i muscoli palatali sono soggetti a ritmiche contrazioni (da 10 a 240 al min), con conseguenti chiusure e aperture della tuba. Ciascuna contrazione si accompagna a un rumore endotico, simile allo schiocco di due dita, che può essere udito anche dall'esaminatore.

Le cause non sono note, ma la malattia è presente in pazienti affetti da neoplasie del cervelletto o del tronco encefalico, da sclerosi multipla, da alterazioni vascolari, da aneurismi vertebrali. Il mioclono può essere documentato mediante esame timpanometrico. La diagnosi differenziale va posta con le mioclonie del muscolo stapedio e tensore del timpano.

Tuba beante

Provoca notevoli disturbi al paziente a causa di una persistente autofonia e sensazione di o. pieno. Si manifesta in soggetti con rapido dimagrimento e conseguente riduzione del tessuto adiposo peritubarico, che causa una permanente anomala pervietà tubarica. Si può temporaneamente ovviare alle fastidiose sensazioni, provocando una transitoria congestione dei tessuti peritubarici mediante la flessione del capo fino all'altezza delle ginocchia. I sintomi scompaiono anche durante febbre alta e congestione delle vie aeree superiori.

Il fenomeno della tuba beante può essere diagnosticato mediante l'otoscopia, con la quale è possibile osservare movimenti in dentro e in fuori della membrana timpanica durante la respirazione a bocca chiusa e narice controlaterale occlusa. La scomparsa definitiva della sintomatologia può aversi con un congruo aumento del peso corporeo: qualora ciò non sia possibile, si può chirurgicamente provocare l'occlusione parziale dell'ostio tubarico faringeo mediante l'infiltrazione di Teflon®.

Tumori

Difficile è differenziare un tumore maligno primitivo della tuba o degli osti tubarici da un tumore maligno primitivo della cassa o dell'epifaringe che secondariamente invada la tuba. I tumori maligni più frequenti sono il carcinoma basocellulare o spinocellulare e il linfoma maligno. Tra i tumori benigni sono da segnalare il papilloma a impianto sul bordo dell'ostio faringeo e il fibroma nasofaringeo che occlude precocemente la tuba.

Spesso i primi sintomi di un tumore tubarico o epifaringeo sono otologici (otalgia, ipoacusia trasmissiva, senso di o. pieno), espressione di un'otite sierosa causata dall'occlusione tubarica. A volte la metastasi laterocervicale di un tumore maligno tubarico precede gli stessi sintomi otologici. I tumori maligni epifaringei (ad es., carcinoma a cellule squamose) possono infiltrare i muscoli peritubarici provocando, oltre che l'ipoacusia da otite sierosa, anche disturbi motori del velo palatino e nevralgie trigeminali (*triade di Trotter*) o diffondersi lungo la tuba verso l'apice della rocca.

Malattie della cassa timpanica

La patologia infiammatoria, acuta e cronica, della cassa timpanica e delle adiacenti cavità aeree mastoidee è preminente per frequenza tra tutte le malattie dell'o. e di essa si tratterà nelle voci OTITI e MASTOIDITI.

Malformazioni

Possono essere caratterizzate da: ipoplasia dell'intera cavità timpanica; anomalo sviluppo dell'antro e delle cellule periantrali; malformazione dell'osso timpanico con sostituzione del normale timpano con una placca ossea; anomalie della catena ossiculare e del decorso del nervo facciale e della corda del timpano. La catena ossiculare può essere del tutto assente o avere forma di conglomerato osseo, spesso saldato con una delle pareti del recesso epitimpanico o con la placca ossea dell'osso timpanico malformato. La staffa può essere assente insieme al muscolo stapedio; può essere priva di *crura*, saldata con il promontorio o con il canale di Falloppio, parzialmente conglobata con la finestra ovale. L'incudine può essere: priva dell'apofisi breve o con apofisi breve sostituita da tessuto connettivo; priva di apofisi lunga o con apofisi lunga sostituita da tessuto connettivo; completamente assente. Il martello può essere: privo del manico; con la testa completamente saldata all'epitimpano; fuso in un

Digitized by Google

unico conglomerato con l'incudine. I muscoli dell'o. medio possono essere: anomali; soprannumerari; malposti. Il nervo facciale può essere: completamente assente; decorrente in sede anomala; privo di parete ossea.

Tali anomalie costituiscono un notevole pericolo per l'integrità del nervo durante interventi chirurgici effettuati sull'o. medio (timpanoplastica, terapia chirurgica dell'otosclerosi, antroatticotomia, etc.).

Traumi

Traumi cranici di forte energia possono, senza causare lesioni timpaniche, quindi ad o. chiuso, provocare dislocazioni della catena ossiculare e conseguenti ipoacusie trasmissive. Con frequenza decrescente, le lesioni possono essere: disgiunzione incudo-stapediale; frattura della parete posteriore del condotto uditivo esterno; dislocazione massiva dell'incudine; frattura delle *crura* stapediali con dislocazione della staffa; frattura e dislocazione del martello. Alcune di queste lesioni si accompagnano a fratture del cranio e a frattura delle pareti del cavo timpanico. I sintomi sono costituiti da: ipoacusia trasmissiva; raccolta di sangue nella cassa timpanica con colorazione blu del timpano; otalgia.

L'articolazione incudo-stapediale, benché protetta dalla parete posterosuperiore del condotto, è la struttura più vulnerabile dell'intero sistema timpano-ovalare. Numerose sono le spiegazioni addotte dagli AA.: tra queste, sufficientemente logica è quella secondo cui il meccanismo concussivo sollecita uno spostamento verso l'epitimpano del martello e dell'incudine, mentre la staffa rimane saldamente vincolata alla finestra ovale, grazie anche alla contrazione dello stapedio. L'incudine, dunque, sollecitata per inerzia a spostarsi, solidalmente con il martello, verso l'unica direzione nella quale le strutture della catena godono di una relativa libertà, si disgiungerebbe dalla staffa.

Le lesioni traumatiche a timpano chiuso, come quelle a timpano aperto, possono guarire spontaneamente senza esiti o evolvere verso processi infiammatori acuti o cronici. A stabilizzazione avvenuta può effettuarsi il trattamento chirurgico, che sarà condotto con tecniche appropriate a ciascun tipo di lesione.

Tumori

I tumori dell'o. medio e della mastoide possono essere primitivi o secondari. I primitivi originano nell'interno della cassa timpanica e della mastoide; i secondari, o sono metastatici, o sono l'espressione di un'infiltrazione dalle aree contigue. I più frequenti sono: i tumori glomici; il carcinoma a cellule squamose; il fibrosarcoma; il neurofibroma del nervo facciale; l'emangioma; il tumore a cellule giganti; l'osteoma; il neurinoma dell'acustico. I tumori metastatici possono provenire da sedi lontane: sono, in genere, ripetizioni del carcinoma della prostata, della mammella, dei reni, dei bronchi e del tratto intestinale. I tumori che invadono l'o. medio e la mastoide per continuità sono: meningiomi; gliomi; neurolemmomi; cilindromi della parotide; melanomi della cute del condotto; tumori maligni nasofaringei.

Tumori glomici. Molte sono le incertezze sull'origine dei tumori dell'o. medio denominati *glomici* o *paragangliomi non cromaffini, chemodectomi, chemorecettomi, glomerocitomi, glomi arterovenosi.* Si tratta di tumori benigni, ad accrescimento progressivo, a cellule grandi e poliedriche, separate da tessuto fibroso e da vasi dilatati. A volte rimangono confinati per lungo tempo nell'o. medio, causando ipoacusia e acufeni; a volte invadono l'o. medio e la piramide, sconfinando nella cavità cranica. Non metastatizzano, pur se, a volte, sono stati segnalati come presenti contemporaneamente nell'o. medio e in altri organi (fegato, polmoni, linfonodi).

Vengono chiamati *glomici* perché originerebbero dal glomo giugulare; ma formazioni glomiche sono considerate presenti al livello della biforcazione carotidea, lungo la branca auricolare del vago e lungo la branca timpanica del nervo glossofaringeo. Quale sia con esattezza la funzione dei glomi non è dato dire; né i tumori definiti glomici hanno dimostrato in modo certo una qualche specifica funzione. I tumori glomici sembrerebbero dunque originare da qualunque delle citate formazioni, ma potrebbero anche svilupparsi in strutture glomiche aventi sedi in altre regioni del corpo.

La terapia può essere chirurgica o radiante. La prima è consigliata nei casi circoscritti all'o. medio, all'adito e all'antro, e alla regione laterocervicale. La seconda è consigliabile quando la neoplasia abbia invaso il foro lacero posteriore o l'endocranio.

Il *carcinoma a cellule squamose* dell'o. medio è da considerarsi malattia a prognosi infausta e difficilmente diagnosticabile. La difficoltà della diagnosi deriva dall'impossibilità di differenziare un processo suppurativo cronico osteitico della cassa e della mastoide da un processo neoplastico: entrambi si manifestano con otorrea purulenta fetida, a volte commista a sangue; possono invadere rapidamente le cavità dell'o. interno; possono precocemente complicarsi con la paralisi del nervo facciale. Solo l'esame bioptico di tessuto neoformato, prelevato dalla cassa o dal condotto uditivo esterno, consente la diagnosi.

L'intervento chirurgico, effettuato al fine di bonificare l'o. medio da un processo suppurativo cronico osteitico, qualora coesista, o ne sia causa, il carcinoma a cellule squamose, diviene inutile o dannoso in quanto favorisce la diffusione del processo. Il processo neoplastico carcinomatoso può essere rallentato nella sua evoluzione invasiva da un precoce trattamento radiante.

Il *fibrosarcoma* dell'o. medio si caratterizza per l'accrescimento infiltrante e distruttivo di una massa che precocemente si affaccia dal condotto uditivo esterno, non accompagnato da un processo suppurativo cronico. I sintomi che lo caratterizzano sono: dolore sordo e continuo, paralisi ricorrente del nervo facciale. La terapia è esclusivamente radiante.

MALATTIE DELL'ORECCHIO INTERNO

L'o. interno è composto dal *labirinto anteriore* (coclea), deputato alla funzione uditiva e dal *labirinto posteriore* (canali semicircolari, utricolo, sacculo) deputato alla recezione di accelerazioni di gravità, lineari e angolari, e alla regolazione del tono muscolare e dell'equilibrio statico e dinamico. Il labirinto anteriore e quello posteriore svolgono funzioni altamente specializzate e differenziate e hanno in comune i liquidi labirintici (endolinfa e perilinfa) e un unico nervo (l'VIII paio dei nervi cranici). Ciò spiega perché numerose malattie dell'o. interno e dell'VIII nervo provocano alterazioni anatomofunzionali concomitanti delle due sezioni. Il nervo facciale, decorrendo nel condotto uditivo interno insieme all'VIII paio, e nella rocca petrosa, tra il labirinto anteriore e quello posteriore, viene coinvolto da processi patologici neoplastici o infiammatori dell'o. interno.

I sintomi sono prevalentemente: *a*) acufeni e ipoacusia nella sofferenza del labirinto anteriore; *b*) vertigine, nistagmo, deviazione tonica del tronco e degli arti, alterazione dell'equilibrio statico e dinamico nella sofferenza del labirinto posteriore.

Digitized by Google

Malformazioni

Le malformazioni dell'o. interno, in funzione delle strutture coinvolte, sono caratterizzate da alterazioni oltremodo varie. Possono essere: esclusive dell'o. interno o associate ad anomalie di altri organi e apparati; genetiche congenite, genetiche a manifestazione tardiva, congenite non da cause genetiche.

Tra le agenesie o disgenesie congenite genetiche vanno rammentate: la *sordità di Michel* (in cui l'o. interno è assente, mentre è presente l'o. medio ed esterno); la *sordità di Mondini* (coclea appiattita, ridotta in altezza, dotto e sacco linfatico dilatati, assenza del labirinto posteriore); la *sordità di Scheibe* (sacculo e dotto cocleare sostituiti da un accumulo di cellule, membrana tectoria ridotta; la scala media è collassata); la *sordità di Alexander* (aplasia del dotto cocleare). Tra le agenesie e disgenesie congenite associate a malformazioni di altri organi vanno annoverate: la *malattia di Waandenburg* (atrofia dell'organo del Corti e della stria vascolare, associate allo spiazzamento laterale dei canti mediali e dei punti lacrimali; appiattimento della radice del naso; iperplasia delle sopracciglia; eterocromia iridea, etc.); l'*albinismo* (assenza di pigmentazione, nistagmo, ipoacusia neurosensoriale, strabismo, fotofobia); l'*iperpigmentazione* (iperpigmentazione cutanea diffusa, ipoacusia neurosensoriale, iporeflessia vestibolare); l'*onicodistrofia* (distrofia delle unghie dei piedi e delle mani, ipoacusia per le alte frequenze); la *malattia di Pendred* (sordità, alterazione del metabolismo dello iodio, ingrandimento della tiroide); la *malattia di Jervell* (sordità congenita bilaterale, frequenti crisi sincopali, alterazioni elettrocardiografiche: allungamento dell'intervallo Q-T); la *malattia di Usher* (sordità neurosensoriale, tale da causare sordomutismo, associata a retinite pigmentosa da malformazioni labirintiche non ben note).

Tra le malformazioni genetiche a manifestazione tardiva vanno rammentate: la *sordità familiare progressiva neurosensoriale* (si manifesta verso i 12 anni di età ed è caratterizzata dall'assenza del giro basale dell'organo di Corti, dalla degenerazione del ganglio spirale, da una degenerazione irregolare della stria vascolare); la *malattia di Alport* (progressiva sordità neurosensoriale, iporeflessia vestibolare, nistagmo oculare, malattie renali progressive); la *sindrome di Hurler* (deformità scheletriche, ritardo mentale, epato- e splenomegalia, cecità e sordità neurosensoriale); la *sindrome di Klippel-Feil* (difetti scheletrici, disfunzione vestibolare e sordità neurosensoriale); la *malattia di Refsum* (retinopatia pigmentosa, ittiosi, polineuropatia, atassia, sordità per degenerazione della stria vascolare e per atrofia dell'organo di Corti); la *malattia di Alstrom* (retinite pigmentosa, diabete mellito, obesità, sordità progressiva); la *malattia di Paget* (osteite deformante del cranio e delle ossa lunghe, degenerazione dell'organo del Corti e della stria vascolare); la *sindrome di Richards-Rundel* (atassia, ipogonadismo, deficienza mentale, sordità); la *malattia di Recklinghausen* (neurofibromatosi, tumori acustici bilaterali); la *malattia di Cruzon* (disostosi craniofacciale, esoftalmo, atresia del condotto uditivo esterno, ipoacusia di tipo misto).

Malformazioni congenite non genetiche dell'o. interno, con conseguenti ipoacusie neurosensoriali, possono essere causate da fattori patogeni agenti durante la gravidanza. Tra questi rammentiamo: la *sifilide congenita*, che causa un'accentuata ectasia del dotto cocleare, la possibile assenza dell'organo del Corti o l'invasione della scala vestibolare da parte di tessuto osseo o connettivale, e la labirintite; la *rosolia*: il contagio della madre durante i primi 3 mesi di gravidanza provoca nel figlio anomalie cardiache, cecità, ritardo mentale e sordità neurosensoriale. L'o. interno presenta una degenerazione della porzione membranosa, con collasso del sacculo e degenerazione degli epiteli neurosensoriali. Malformazioni congenite dell'o. interno possono essere provocate dalla *talidomide* e dalla incompatibilità per il *fattore Rh*.

Fig. 24. Rime di frattura della rocca petrosa. *A*) Frattura longitudinale che, partendo dalla squama, attraversa il condotto uditivo esterno, il tetto della cassa, la tuba ossea di Eustachio. *B*) Fratture trasverse con interessamento del condotto uditivo interno e della capsula labirintica. (*Da Paparella e Shumrick, modificata e ridisegnata*).

Traumi

L'o. interno, benché situato profondamente nella base cranica, può essere leso da violenti traumi che agiscono direttamente sull'osso temporale o sulla scatola cranica. I traumi possono provocare fratture e concussioni. Anche il rumore di elevata intensità può provocare lesioni del neuroepitelio cocleare con meccanismo traumatico.

Fratture

La rocca petrosa può presentare fratture longitudinali, trasverse, miste (fig. 24). Le fratture longitudinali decorrono lungo l'asse della rocca petrosa e vengono generalmente prodotte da traumi agenti sulla squama del temporale o sull'osso parietale. Costituiscono il 70-80% di tutte le fratture del temporale. La rima fratturativa inizia dalla squama, si estende lungo la parete posteriore del condotto uditivo esterno, traversa il tetto della cassa timpanica e termina nella fossa media, dopo aver fratturato il canale carotideo anteriormente ai canali semicircolari. È frequentemente bilaterale, lede l'o. medio, causa ipoacusia trasmissiva, interessa il nervo facciale, ma risparmia la capsula labirintica contenente la coclea, l'utricolo, il sacculo e i canali semicircolari.

Le fratture trasverse costituiscono il 20% di tutte le fratture del temporale. Decorrono generalmente dalla fossa media alla fossa posteriore, interessano il foro lacero posteriore, il condotto uditivo interno, il labirinto posteriore, il nervo facciale.

Le fratture miste presentano rime fratturative che non seguono i due assi principali della rocca, ma decorrono irregolarmente, interessando a volte soltanto alcune delle strutture contenute nell'o. interno.

Digitized by Google

I sintomi della lesione fratturativa sono: perdita di coscienza, otorragia, vertigine e nistagmo, sordità trasmissiva o neurosensoriale, paralisi del facciale, rotture timpaniche o emotimpano con membrana integra.

La perdita di coscienza si accompagna costantemente alle fratture del temporale: può durare poche ore o alcune settimane. La fuoruscita di sangue dall'o. è frequente nelle fratture longitudinali, rara nelle fratture trasverse: è generalmente poco copiosa e dura da poche ore a più giorni. Può accompagnarsi a liquorrea ed essere l'espressione della rottura di grossi vasi cranici.

Il danno uditivo può essere caratterizzato da ipoacusia di trasmissione, da ipoacusia neurosensoriale, da ipoacusia mista. L'ipoacusia trasmissiva si ha per rottura del timpano, per accumulo di sangue nelle cavità aeree mastoidee e timpanica, per frattura o dislocazione o disarticolazione della catena ossiculare. L'ipoacusia percettiva o neurosensoriale è dovuta a fratture che interessano la coclea o il labirinto posteriore, o entrambi. L'ipoacusia di tipo misto è espressione dell'azione lesiva del trauma, sia sull'apparato trasmissivo, sia sulle strutture neurosensoriali.

La vertigine, accompagnata da perdita dell'equilibrio, può aversi in seguito a fratture della rocca petrosa e può essere espressione sia di una lesione del recettore periferico, sia del nervo vestibolare o del S.N.C. Gli esiti a distanza di un danno del labirinto posteriore vanno attentamente valutati grazie a un accurato studio anamnestico, obiettivo e mediante prove caloriche o rotoacceleratíve.

Il nervo facciale può essere leso in una delle porzioni: nel condotto uditivo interno, nella porzione timpanica, nella porzione piramidale o in quella mastoidea. Il sintomo preminente è la paralisi di tutti i muscoli facciali. L'interessamento del nervo si ha nel 20% delle fratture longitudinali e nel 50% delle fratture trasverse. La lesione delle fibre nervose può essere dovuta a: edema, ematoma, azione diretta di frammenti ossei, infezione. La sede della lesione del nervo e l'evoluzione del danno possono essere accertate mediante prove galvaniche o faradiche, elettromiografiche, e mediante l'esecuzione di test salivari, lacrimali, gustativi o timpanografici (riflesso stapediale).

L'intervento chirurgico di decompressione del facciale può dare ottimi risultati a condizione che venga eseguito precocemente, e cioè quando la differenza di eccitabilità tra i due lati allo stimolo faradico sia di 3,5-4 mA.

Concussioni

Alterazioni traumatiche dell'o. interno possono aversi anche con meccanismo concussivo, in assenza di fratture e di lesioni timpaniche. La concussione cocleare può provocare alterazioni a carico delle cellule uditive, che si manifestano con ipoacusia neurosensoriale localizzata nel campo delle alte frequenze. Il meccanismo sembra essere lo stesso del trauma acustico acuto o cronico.

La concussione a livello del labirinto posteriore può provocare distacchi degli otoconi dalle macule sacculari e utricolari: i frammenti possono muoversi liberamente nelle due strutture e provocare stimoli abnormi che causano vertigine parossistica posizionale.

Labirintiti

Definite anche *otiti interne*, sono infezioni o infiammazioni, virali o batteriche del labirinto. Si distinguono: una forma in corso di malattie virali, una forma circoscritta, una labirintite sierosa, una labirintite purulenta e una labirintite luetica congenita tardiva.

1. *Labirintite in corso di malattie virali.* – Durante malattie virali, quali l'influenza, la parotite, la rosolia, si manifestano segni di sofferenza audiovestibolare con vertigine, nistagmo e ipoacusia neurosensoriale. I sintomi vestibolari sono presenti all'inizio e tendono ad attenuarsi nel volgere di pochi giorni. L'ipoacusia si manifesta precocemente e persiste in modo irreversibile. Detti sintomi stanno a indicare che il virus responsabile della malattia infettiva si è localizzato anche nelle strutture del labirinto membranoso, causando, a livello cocleare, un danno irreversibile. Si presume che il virus sia presente nell'endolinfa e nella stria vascolare (sono stati descritti quadri istologici di atrofia della membrana tectoria e della stria vascolare), ma non si esclude che sia responsabile di una neuronite o di una ganglionite.

2. *Labirintite circoscritta.* – Si caratterizza per una lieve vertigine, generalmente non accompagnata da vomito, che compare durante un processo suppurativo o colesteatomatoso dell'o. medio. La compressione dell'aria contenuta nella cassa timpanica può provocare il «segno della fistola» (deviazione oculare verso il lato non stimolato, vertigine più intensa). La malattia è causata da un processo infiammatorio circoscritto del labirinto osseo, con erosione della parete ossea, ma senza il coinvolgimento del labirinto membranoso.

Questa labirintite è totalmente reversibile se il processo suppurativo o colesteatomatoso dell'o. medio viene bonificato mediante terapia chirurgica quanto più possibile precoce. Se la primitiva lesione, al contrario, non viene trattata, né con terapia medica, né con terapia chirurgica, si trasforma in labirintite sierosa o purulenta.

3. *Labirintite sierosa.* – È causata dalla penetrazione di tossine batteriche o virali nella perilinfa, attraverso la finestra rotonda o la finestra ovale (dopo stapediectomia) o attraverso l'erosione del labirinto osseo, durante un processo infiammatorio, acuto o cronico, dell'o. medio.

La sintomatologia è caratterizzata da: vertigine spontanea; nistagmo spontaneo orizzontale con scossa rapida diretta verso l'o. malato; lieve ipoacusia neurosensoriale che si sovrappone all'ipoacusia trasmissiva già esistente per la patologia dell'o. medio. I sintomi sono transitori; la prognosi è buona; il recupero dell'integrità acustica e vestibolare è favorito da una corretta terapia della malattia dell'o. medio.

4. *Labirintite purulenta.* – Un processo purulento può instaurarsi nel labirinto membranoso anteriore e posteriore per l'azione di germi che giungano, per via ematica o per continuità, dalla cavità timpanica o dagli spazi meningei. Ovviamente la labirintite purulenta è la complicanza di una sepsi, di una meningite purulenta o, più frequentemente, di un'otite media purulenta cronica.

Il primo stadio del processo suppurativo si manifesta con una violenta vertigine; con nistagmo orizzontale, diretto con la fase rapida verso il lato colpito (fase irritativa) e successivamente diretto, con la fase rapida, verso il lato sano (fase paralitica); con caduta nello stesso senso della fase lenta del nistagmo; con grave sordità neurosensoriale.

Il secondo stadio è caratterizzato da un processo fibroblastico a tendenza ossificante che interessa l'intero labirinto anteriore e posteriore: la sordità è completa; persiste una lieve vertigine di posizione.

Il terzo stadio è caratterizzato dalla completa ossificazione del labirinto: è l'esito finale della labirintite suppurativa, che si completa dopo 2-3 mesi dall'inizio del processo. La sordità rimane immutata, mentre i sintomi di sofferenza vestibolare scompaiono grazie a un compenso centrale.

5. *Labirintite luetica congenita tardiva.* – Colpisce giovani soggetti, di ambedue i sessi, in apparenti buone condizioni di salute. Insorge improvvisamente e si manifesta con una grave ipoacusia bilaterale, accompagnata da sintomi di sofferenza vestibolare (vertigine, nistagmo, deviazioni toniche).

All'esame otoscopico la membrana timpanica appare intatta, ma comprimendo l'aria nel condotto uditivo esterno si ha un'improvvisa accentuazione dei sintomi vestibolari (segno della fistola di Hennebert).

La labirintite luetica è causata da un processo osteomielitico luetico quiescente, con gomme miliariche e arterite, presente fin dalla nascita, che improvvisamente, per cause occasionali, si riaccende erodendo la capsula labirintica, attiva un processo infiammatorio del labirinto anteriore e posteriore, che si conclude con la degenerazione della coclea e dei recettori vestibolari.

Gli esami sierologici per la lue sono negativi o incerti; positivo è il test degli anticorpi fluorescenti al treponema pallido. L'indagine anamnestica consente di raccogliere i dati di una lue familiare.

Spesso la labirintite luetica si accompagna alla cheratite parenchimatosa e ad alterazioni dentarie (*triade di Hutchinson*). La terapia è quella propria della lue nel periodo terziario (v. SIFILIDE).

Labirintosi

Sotto questa voce si raggruppano le malattie non infiammatorie dell'o. interno caratterizzate da alterazioni dell'epitelio neurosensoriale della coclea e/o del labirinto posteriore. Dette alterazioni possono essere causate da stimoli acustici di elevata intensità (ipoacusia e sordità da rumore), dall'invecchiamento (presbiacusia), da aumenti di pressione dei liquidi endolabirintici secondari ad anomalie di secrezione o di riassorbimento (malattia di Ménière), dall'azione di sostanze chimiche e farmacologiche, da folgorazione.

Il *trauma sonoro*, acuto o cronico (v. RUMORI), provoca ipoacusie neurosensoriali di varia gravità se gli stimoli acustici hanno un'intensità superiore ai 90-95 dB. Le alterazioni dell'epitelio sensoriale sono localizzate, inizialmente, nel giro basale della coclea e successivamente si estendono alle cellule accordate con le frequenze medie. Il rumore non lede il labirinto posteriore.

La *presbiacusia* è un'ipoacusia neurosensoriale causata dall'invecchiamento ed è caratterizzata: dall'atrofia delle cellule uditive; da alterazioni degenerative di tutte le strutture cocleari; da alterazioni regressive delle fibre nervose afferenti ed efferenti. Schuknecht ha avanzato l'ipotesi che si debbano distinguere 4 tipi di presbiacusia: sensoriale, nervosa, metabolica e funzionale; le ultime due senza gravi alterazioni istologiche. La malattia inizia con un innalzamento della soglia per via aerea e per via ossea sulle alte frequenze e si estende progressivamente alle frequenze medie e basse. Anche l'apparato vestibolare subisce alterazioni da invecchiamento.

La malattia di Ménière (v. MÉNIÈRE, MALATTIA DI), il cui momento patogenetico è costituito dall'idrope labirintica, provoca progressivamente gravi alterazioni degenerative mono- o bilaterali delle strutture cocleari e vestibolari.

Le *sostanze chimiche* che danneggiano l'o. interno sono: l'ossido di carbonio, il mercurio, l'olio di chenopodio, il tabacco, il fumo, l'oro, il piombo, l'arsenico, le tinture di anilina, l'alcol.

Le *sostanze farmacologiche* sono: alcuni antibiotici (streptomicina, diidrostreptomicina, gentamicina, kanamicina, cloramfenicolo); alcuni diuretici (ac. etacrinico, furosemide); altre sostanze farmacologiche (chinino, salicilato, etc.).

Le citate sostanze esplicano la loro azione dannosa, sia sulle strutture sensoriali periferiche (queste recentemente documentate da ricerche condotte con il microscopio elettronico), sia sulle strutture nervose periferiche e centrali.

I sintomi sono: ipoacusia, acufeni, vertigine, disturbi dell'equilibrio. La sintomatologia spontanea vestibolare è meno evidente quando l'azione delle sostanze tossiche si esplica bilateralmente sui recettori periferici; è più accentuata quando agisce sulle vie e sui centri nervosi vestibolari.

Labirintosi da folgorazione. Solo in via ipotetica si può presumere che l'attraversamento dell'o. interno da parte di correnti elettriche di elevato voltaggio possa causare nel labirinto anteriore e posteriore lesioni degenerative. I sintomi sono: ipoacusia bilaterale neurosensoriale, vertigine, nistagmo. Non si può escludere, tuttavia, che il danno labirintico venga provocato dalla corrente elettrica con un non bene identificato meccanismo vasomotorio.

Sordità improvvisa

Questo termine viene usato per descrivere un'improvvisa perdita uditiva unilaterale, raramente bilaterale, che insorge in un individuo normoudente. La sordità è ovviamente improvvisa quando sia provocata con un meccanismo di esplosione o con un meccanismo traumatico, ma la definizione *sordità improvvisa* viene riservata a quelle ipoacusie la cui etiologia vada ricercata in cause vascolari o attribuita ad agenti virali. Le manifestazioni cliniche sono: ipoacusia, acufeni, vertigine.

L'ipoacusia può comparire improvvisamente, a volte preceduta da un intenso acufene, ed è sempre di tipo neurosensoriale. L'eventuale coesistenza di una componente trasmissiva è da attribuirsi a una contemporanea sofferenza dell'o. medio. Il danno acustico può essere grave sin dall'esordio o accentuarsi progressivamente nel volgere di alcune ore o di qualche giorno.

L'acufene è presente nel 70% dei casi: può essere di varia intensità, mostrare caratteristiche diverse, essere centrato sui toni acuti o gravi. La vertigine è presente nel 50% dei casi: può essere lieve o molto intensa, transitoria o continua, accompagnata da nausea e vomito. Generalmente persiste per alcuni giorni o per settimane, prima di attenuarsi progressivamente fino a scomparire.

Se la sordità improvvisa si manifesta durante una malattia virale (influenza, rosolia, parotite epidemica), è da presumere che ne siano causa i virus di dette malattie e che il loro meccanismo d'azione, a livello dell'o. interno, sia quello proprio della labirintite virale.

Le cause vascolari entrano in gioco: per vasospasmi, trombosi, embolie ed emorragie. Le arterie colpite sono l'arteria uditiva e l'arteria cerebellare posteroinferiore. Le manifestazioni di sofferenza labirintica vascolare si associano al quadro clinico di soggetti ipertesi, arteriosclerotici, cardiopatici o con alterazioni della crasi ematica.

La prognosi è sfavorevole nelle forme virali, relativamente buona nelle forme vascolari. In queste ultime, infatti, il miglioramento e la scomparsa dei sintomi si ha in un numero di casi oscillante tra il 50 e l'80%.

Per quanto concerne la terapia, vengono normalmente utilizzati farmaci sedativi e tranquillanti, la cui azione sintomatica si rileva utile. Incerti e discussi i risultati di terapie condotte con vasodilatatori, anticoagulanti, antiaggreganti, sostanze corticosteroidee.

Digitized by Google

Disturbi labirintici secondari a lesioni dell'VIII nervo e del sistema nervoso

Sintomi di sofferenza acustica (ipoacusia, acufeni) e vestibolare (vertigine, nistagmo, alterazioni del tono muscolare) possono essere provocati da malattie dell'VIII nervo o del S.N.C., a causa di alterazioni delle vie acustiche e vestibolari. In questo caso i sintomi si definiscono *retrococleari* o *sopracocleari*.

Numerose malattie congenite, genetiche o non genetiche, provocano lesioni dell'o. interno, ma alcune di queste (ad es., la malattia di Usher, la malattia di Pendred e la sindrome di Waardenburg) presentano sintomi di sofferenza labirintica dovuti, non solo alle lesioni periferiche, ma anche a lesioni retrococleari.

Malattie infettive del S.N.C., quali le meningiti suppurative, la meningite tubercolare, la meningite asettica virale, l'encefalomielite, la neurolue, ascessi cerebrali e cerebellari manifestano, oltre che tipici sintomi neurologici, segni di interessamento delle vie acustiche e vestibolari, centrali e periferiche.

Una citazione particolare merita la *sindrome di Ramsay Hunt*, caratterizzata da una paralisi periferica del nervo facciale e da vescicole presenti sul padiglione auricolare. Tale sindrome, causata da un'infezione virale (*herpes zoster*) che colpisce elettivamente il ganglio e il tronco nervoso, si manifesta anche con: febbre, cefalea, ipoestesia del territorio del trigemino, sordità neurosensoriale, vertigine e nistagmo. Questi sintomi sembrano essere l'espressione di un interessamento meningeo.

Le neoplasie del S.N.C., specialmente quelle sottotentoriali, provocano manifestazioni audiovestibolari.

Il neurinoma dell'acustico, tumore benigno che circonda l'VIII nervo nel condotto uditivo interno, sviluppandosi dalla guaina di Schwann, si manifesta con le tre successive fasi: otologica (ipoacusia neurosensoriale, acufeni, ipo- ed iperreflessia vestibolare); otoneurologica (interessamento del facciale e del trigemino); liquorale. V. ACUSTICO NERVO.

Tumori dell'angolo pontocerebellare, colesteatoma dell'angolo, cisti aracnoidee, granulomi e aneurismi si manifestano frequentemente con segni di interessamento delle vie nervose acustiche e vestibolari.

Anche malattie vascolari, quali l'insufficienza vertebrobasilare, la trombosi dell'arteria cerebellare posteroinferiore, la trombosi dell'arteria uditiva, nonché l'ipotensione e l'ipertensione, provocano sintomi di lesione retrococleare.

Malattie degenerative e demielinizzanti del S.N.C., ad es. la sclerosi multipla, la siringobulbia, si manifestano con disturbi vestibolari (vertigine, nistagmo) e acustici (acufeni).

CHIRURGIA

SOMMARIO

Introduzione

Negli ultimi anni l'uso del microscopio operatorio (le cui caratteristiche sono illustrate nella voce OTOSCOPIA) e le terapie antibiotiche hanno consentito successi chirurgici di notevole rilevanza, non solo nell'eliminazione di processi flogistici cronici, ma anche nell'asportazione di neoformazioni tumorali (neurinoma dell'acustico) e nel recupero della funzione uditiva danneggiata da processi patologici di varia natura (otosclerosi, malformazioni, disarticolazione della catena ossiculare, etc.).

Saranno passate in rapida rassegna alcune delle principali tecniche chirurgiche impiegate nella patologia dell'o. esterno (padiglione auricolare e condotto uditivo esterno), dell'o. medio e della mastoide, dell'o. interno e della regione retrococleare.

Chirurgia dell'orecchio esterno

Interventi chirurgici sul padiglione auricolare sono volti alla riparazione di malformazioni, all'asportazione di neoformazioni, alla ricostruzione di discontinuità provocate da traumi, al drenaggio di raccolte sieroematiche o purulente. Cisti, fistole, noduli dolorosi possono essere escissi senza difficoltà e senza sacrificare la normale morfologia. Tumori cutanei, benigni o maligni, vengono asportati sacrificando le porzioni di tessuto cutaneo o cartilagineo interessate dalle lesioni neoplastiche.

Le *malformazioni* richiedono una chirurgia riparatrice che può essere rivolta o al solo recupero estetico (mediante tecniche di chirurgia plastica) o al recupero morfofunzionale.

Tra le prime tecniche rammentiamo le seguenti: *a*) la correzione di semplici anomalie, caratterizzate da un distacco e incurvamento in avanti del padiglione auricolare («orecchie a sventola»), si ottiene mediante l'asportazione di lembi cutanei e cartilaginei attraverso incisioni del solco retroauricolare; *b*) la correzione di malformazioni minime (differenziazioni incomplete e macrotie) è affidata al chirurgo plastico e si ottiene mediante la rimodellazione del padiglione; *c*) la ricostruzione del padiglione, in casi di microtia e di anotia, si ottiene mediante complesse tecniche di trapianto e di innesto cartilagineo.

La correzione di malformazioni lievi del condotto uditivo esterno (ipoplasia parziale o totale) o di media gravità (aplasia parziale o totale) richiede interventi di chirurgia funzionale aventi il fine preminente di riportare la soglia acustica per via aerea intorno ai 30-35 dB sulle frequenze 500-1000-2000 Hz, attraverso l'eliminazione dell'anomalia anatomica.

Condizione indispensabile per il conseguimento del successo funzionale è la normalità funzionale dell'o. interno e di quello medio, con integrità delle strutture della catena ossiculare, delle finestre labirintiche e della tuba di Eustachio. Un preventivo, accurato studio funzionale e radiologico fornisce al chirurgo utili dati per porre l'indicazione all'intervento.

Se la membrana timpanica e la catena ossiculare sono intatte, la correzione dell'atresia membranosa del condotto uditivo esterno non presenta particolari problemi. Al contrario, se l'ipoplasia o l'aplasia del condotto si accompagna all'esistenza di un diaframma osseo che sostituisce la membrana, è necessario effettuare un'antroatticotomia, ricostruire il condotto uditivo esterno e la membrana timpanica, dopo avere accuratamente mobilizzato la catena ossiculare.

Chirurgia dell'orecchio medio

Miringotomia

È una delle tecniche chirurgiche più antiche: consiste nell'incisione più o meno ampia della membrana timpa-

Digitized by Google

nica al fine di drenare una raccolta di essudato contenuta nell'o. medio. Consente una più rapida guarigione del processo flogistico e riduce la possibilità che la riorganizzazione dell'essudato provochi processi sclerotici secondari.

L'incisione deve rispettare il quadrante posterosuperiore del timpano onde evitare lesioni delle sottostanti strutture incudostapediali. L'intervento può eseguirsi in anestesia locale nell'adulto, mentre deve eseguirsi in anestesia generale nel bambino, per evitare movimenti durante l'incisione.

Protesi per supplire all'insufficienza tubarica

L'insufficienza tubarica è causa determinante dei processi flogistici acuti e cronici dell'o. medio. La mancanza di ricambio d'aria, provocata da persistente stenosi tubarica, può essere ovviata mediante l'applicazione nella membrana timpanica di particolari protesi, dette tubicini di ventilazione o di aerazione, o *neotube*. I tubicini, fatti di polietilene, di Teflon® o di Silastic®, possono avere forma e dimensioni diverse; si incastrano nello spessore della membrana timpanica e non vengono spontaneamente espulsi. Si applicano con buon successo nei bambini affetti da otite catarrale ricorrente. L'inserzione è preceduta da una piccola incisione a tutto spessore nei quadranti inferiori del timpano e dall'aspirazione del contenuto endotimpanico. L'essudato aspirato è, a volte, particolarmente denso e filante, simile a un liquido colloso: in tal caso gli AA. di lingua inglese parlano di *glue ear*. Il tubo di ventilazione viene rimosso senza particolari accorgimenti dopo una permanenza di 6-12 mesi.

Timpanotomia esplorativa

Consente l'esplorazione microscopica di alcune strutture contenute nella cassa timpanica e può essere il primo tempo di un ulteriore trattamento chirurgico endotimpanico. Viene eseguita con fini prevalentemente diagnostici in presenza di un'ipoacusia trasmissiva.

Si effettua in anestesia locale o generale, incidendo un lembo cutaneo semicircolare, che, partendo dai margini della membrana timpanica (superiormente e inferiormente), si continua per un'altezza di 6-8 mm sulla cute della parete posteriore del condotto. Scollando il lembo cutaneo della superficie ossea si giunge a evidenziare l'inserzione timpanica; si solleva il lembo e, in continuità, il bordo timpanico, visualizzando in tal modo l'interno della cassa. Si espongono l'incudine, la staffa, la corda del timpano e il tendine dello stapedio.

Con questo intervento è possibile evidenziare: malformazioni della staffa e dell'apofisi lunga dell'incudine; sublussazione o disarticolazione traumatica dell'articolazione incudostapediale; essudato ad alta viscosità, processi sclerotici o aderenziali che bloccano la mobilità della catena; la presenza di un glomo giugulare.

Chirurgia per l'otosclerosi

Come è noto, la malattia otosclerotica (v. OTOSCLEROSI) si caratterizza per l'immobilità della staffa, la cui platina rimane bloccata nel vano della finestra ovale a causa di un processo osteosclerotico della capsula labirintica. I primi tentativi di cura chirurgica, con successi aleatori e parziali, furono effettuati, alla fine del secolo scorso, mediante la tecnica di fenestrazione del canale semicircolare orizzontale (Bárány, Jenkins) e la tecnica della mobilizzazione della staffa (Kessel, Boucheron). Queste due tecniche sono attualmente del tutto abbandonate, mentre la *stapediectomia*, perfezionata da Shea nel 1956, può considerarsi elettiva per la cura chirurgica dell'otosclerosi.

La stapediectomia può eseguirsi in anestesia locale o generale nei seguenti tempi. 1) Incisione nel condotto uditivo esterno di un lembo timpanomeatale di 5-6 mm (come per la timpanotomia esplorativa). 2) Scollamento del lembo e del bordo timpanico e visualizzazione della regione della finestra ovale. Identificazione e preservazione del nervo denominato *corda del timpano*; asportazione del bordo osseo mediante piccoli cucchiai al fine di ampliare la visualizzazione della finestra ovale. 3) Disarticolazione dell'articolazione incudostapediale, sezione del tendine dello stapedio, frattura della platina e asportazione dell'intera staffa, evitando la caduta nella finestra ovale di frammenti e la fuoruscita di liquido perilinfatico. 4) Applicazione di una protesi tra finestra ovale e incudine. Un estremo della protesi, generalmente puntiforme, si applica nel vano della finestra ovale previa *interposizione* di un sottile strato di vena o di pericondrio; l'altro estremo si aggancia sull'apofisi lunga dell'incudine. 5) Riposizione del lembo timpanomeatale.

Le protesi impiegate possono essere di acciaio o di materia plastica e avere dimensioni e caratteristiche diverse. La sostanza interposta tra protesi e finestra ovale può essere costituita da un frammento di vena prelevato dal sottocutaneo di un piede o di una mano o da un frammento di pericondrio (prelevato dalla cartilagine del trago) o da un sottile strato di tessuto connettivo o sintetico (ad es., Gelfoam®).

Qualora la platina della staffa sia completamente inglobata nel processo osteosclerotico (otosclerosi obliterante), si asportano le *crura* della staffa e un pistone, collegato all'incudine, viene inserito a tenuta dentro un piccolo foro praticato al centro della platina.

Variazioni tecniche possono essere, di volta in volta, poste in atto (stapediectomia parziale, crurotomia, applicazioni di protesi particolarmente strutturate) secondo l'esperienza del chirurgo e il caso da trattare.

L'indicazione all'intervento va posta tenendo conto del rapporto tra la soglia audiometrica rilevata per via aerea e quella rilevata per via ossea. È consigliabile non praticare mai l'intervento sull'unico orecchio funzionante. Il paziente deve essere avvisato del rischio di uno dei seguenti eventi che possono essere conseguenza dell'intervento: sordità neurosensoriale, perforazione timpanica, fistola della finestra ovale, labirintite, otite media purulenta, rigetto della protesi, restaurazione del blocco stapedio-ovalare.

Miringoplastica

Ha lo scopo di riparare piccole perforazioni timpaniche causate da traumi o da processi infiammatori. Le piccole perforazioni traumatiche possono essere chiuse mediante cauterizzazione dei bordi con ac. tricloroacetico o tamponando la membrana con carta, al fine di costituire un'impalcatura che favorisca la cicatrizzazione.

Perché la miringoplastica abbia successo deve praticarsi su un orecchio assolutamente asciutto. L'intervento si esegue utilizzando uno speculo auricolare il più grande possibile. I bordi della perforazione vengono denudati mediante appositi uncini, sia sulla parete esterna, sia su quella interna della membrana timpanica. La chiusura della perforazione può ottenersi con un innesto di un frammento di fascia temporale o di parete venosa posto a occludere l'area della perforazione: per evitare l'introflessione del frammento si può porre nell'interno della cassa timpanica un frammento di Gelfoam®.

Mastoidectomia semplice

È un classico intervento chirurgico che ha lo scopo di bonificare le cavità aeree mastoidee da un *processo suppurativo acuto* osteomucoso. L'indicazione si pone in presenza di una tumefazione dolente retroauricolare accompagnata da febbre. Tali sintomi sono l'espressione di un processo flogistico endomastoideo, causato da germi

Digitized by Google

insensibili agli antibiotici, con accumulo di essudato che non drena, attraverso l'*aditus*, dall'antro verso la cassa timpanica. La demolizione del sistema cellulare mastoideo evita la possibile diffusione dell'infezione verso la rocca petrosa e verso l'endocranio (v. anche: MASTOIDITI, IX, 468; OTITI).

La mastoidectomia si effettua mediante un'ampia incisione cutanea lungo il solco retroauricolare, cui seguono: taglio e scollamento del periostio; identificazione dell'area cribrosa e della spina di Henle; demolizione per mezzo di un trapano della corticale mastoidea; apertura dell'antro e dell'intero sistema cellulare mastoideo interessato dal processo (cellule periantrali, sottoantrali, della punta, etc.); bonifica del processo flogistico; sutura cutanea. Qualora, durante l'intervento, si rilevi la presenza di un colesteatoma nell'attico, la mastoidectomia può essere ampliata, slargando l'*aditus* o demolendo la parete posteriore del condotto. Si asporta il colesteatoma, ma si rispetta il contenuto dell'o. medio e l'integrità della membrana timpanica. L'incertezza di una totale bonifica delle cavità mastoidee può consigliare di lasciare aperta la ferita operatoria fino a completa guarigione.

Mastoidectomia radicale

È l'intervento chirurgico indicato in ogni *otomastoidite purulenta cronica* in cui sia impossibile il recupero funzionale acustico per alterazioni irreversibili del sistema di trasmissione o dell'o. interno (v. anche: MASTOIDITI, IX, 470; OTITI).

Alla bonifica del sistema cellulare mastoideo (proprio della mastoidectomia) si aggiunge: la demolizione della parete posteriore ossea del condotto uditivo esterno con ampia apertura dell'*aditus*; asportazione del martello e dell'incudine; asportazione della mucosa malata della cassa timpanica e di eventuali colesteatomi; asportazione di tutto il tessuto osteitico delle pareti dell'o. medio con particolare riguardo ai recessi del facciale e della piramide; asportazione della membrana timpanica; controllo della pervietà dell'ostio tubarico.

Vanno attentamente rispettate la finestra ovale, l'intera staffa o la platina, il canale del facciale e il canale semicircolare orizzontale. L'ampia cavità neoformata, costituita dalla cassa timpanica e dall'antro, resi comunicanti, viene lasciata aperta verso il condotto uditivo esterno. In tal modo è possibile controllare, attraverso il condotto uditivo esterno, le condizioni dell'intera cavità durante e dopo la guarigione.

L'intervento consente la guarigione del processo flogistico cronico osteomucoso e può essere utilmente impiegato anche nelle neoplasie del condotto uditivo e dell'o. medio. Per quanto concerne la via di accesso, essa può essere endoauricolare, o, preferibilmente, retroauricolare. In caso di suppurazioni circoscritte sono indicati interventi consecutivi rappresentati dalla *antroatticotomia* e dallo *svuotamento antroatticale.* Tali interventi sono da alcuni AA. chiamati di *radicale conservativa*.

Particolari accorgimenti ricostruttivi (parete posteriore del condotto, ossiculoplastica, etc.) possono essere successivamente impiegati al fine di un recupero funzionale, sempre che l'o. interno non abbia subito alterazioni e che la platina della staffa sia in sede.

Timpanoplastica

La finalità dell'intervento di timpanoplastica è duplice: *a*) ricostruire la membrana timpanica; *b*) ricostruire un sistema di trasmissione timpano-ovalare atto a un recupero della percezione acustica per via aerea. Se l'intervento viene effettuato su un o. affetto da un processo suppurativo cronico, la bonifica dell'o. medio e delle cavità aeree mastoidee (tempo curativo) deve precedere il tempo ricostruttivo.

La riparazione chirurgica della membrana timpanica può ottenersi mediante trapianti liberi di tessuto o lembi peduncolati. I tessuti da trapiantare sono generalmente degli autotrapianti (fascia temporale, pericondrio, tessuto adiposo, vena, mucosa labiale, cute eterotopica, cute ortotopica), più raramente allotrapianti o xenotrapianti.

Affinché la ricostruzione del timpano si realizzi, è necessario che il tessuto utilizzato non venga rigettato, sopravviva e si rivascolarizzi. La fascia temporale è la più frequentemente impiegata con buoni risultati. Essa, costituendo uno strato fibroso vibrante, favorisce la rigenerazione di uno strato mucoso endotimpanico e di uno strato esterno cutaneo. In presenza di residui della membrana timpanica, la fascia trapiantata deve aderire su tali residui. In mancanza di qualsiasi residuo, la fascia trapiantata deve essere attentamente adagiata nella sede timpanica su tutto il contorno osseo del condotto uditivo, nonché ricoperta da un bordo di cute del condotto uditivo esterno per poter essere adeguatamente nutrita. Qualora si debba riparare una perforazione della membrana timpanica, la fascia può essere applicata con il metodo della faccia esterna o della faccia interna o del *sandwich.*

La ricostruzione della membrana può accompagnarsi alla ricostituzione della continuità del sistema trasmissivo curando un'attenta connessione con il manico del martello (timpanoplastica di 1° tipo), con il martello e l'incudine (timpanoplastica di 2° tipo), con la staffa (timpanoplastica di 3° tipo), con la platina della staffa (timpanoplastica di 4° tipo), con la finestra ovale priva di platina o con fenestrazione del canale semicircolare orizzontale (timpanoplastica di 5° tipo).

La neomembrana, qualora siano mancanti il martello e l'incudine, può essere, in un primo tempo, lasciata libera e separata dalla parete interna della cassa mediante un sottile strato di Silastic®; in un secondo tempo, asportato il Silastic®, può essere messa in connessione con la staffa o con la platina per mezzo di speciali protesi a ombrello in Teflon® o in ceramica (protesi TORP, PORP, CORP).

Nella timpanoplastica di 1° e 2° tipo vanno evitate aderenze tra neotimpano e parete mediale della cassa. In tutte le timpanoplastiche è necessario, con particolari accorgimenti, evitare che sulla faccia interna del trapianto restino delle cellule epiteliali di tipo cutaneo, le quali favoriscono la formazione di colesteatoma secondario e di cisti epiteliali.

Il tempo ricostruttivo, qualora siano parzialmente presenti (con buona probabilità di sopravvivenza e di funzionamento) parti della catena ossiculare, può comprendere la ricostruzione della catena mediante tecniche di ossiculoplastica, eseguita con impianti (materiali inerti di derivazione non biologica) o con trapianti (materiali di derivazione biologica).

Il tempo curativo (bonifica del processo suppurativo cronico), precedente il tempo di ricostruzione, può essere effettuato mediante una tecnica di timpanoplastica aperta o mediante una tecnica di timpanoplastica chiusa. Quest'ultima si esegue per via combinata con conservazione della parete posteriore del condotto (*Intact Canal Wall Timpanoplasty* o *Combined Approach Timpanoplasty*), accedendo alla cassa timpanica attraverso la cavità mastoidea e dopo aver effettuato l'atticotomia e l'aditotomia: in tal modo è possibile visualizzare la parete posteriore del mesotimpano e l'ipotimpano, rispettando il quadro timpanico e le strutture ossee del condotto uditivo esterno.

I risultati degli interventi chirurgici di timpanoplastica vengono da numerosi AA. segnalati come buoni o ottimi. Ad es., Zini (1972) riferisce: 93% di successi anatomici a distanza nelle miringoplastiche; 90% di successi anatomici a distanza nelle timpanoplastiche; 75% di successi anatomici a distanza nella ricostruzione dell'o. medio.

V'è tuttavia da osservare che il conseguimento di un successo anatomico e funzionale di un intervento di bonifica e di ricostruzione di un o. infetto è tutt'altro che

facile (Bocca), in quanto, per il recupero della normale funzionalità dell'o. medio, è necessario che la tuba sia pervia, che la mucosa di rivestimento svolga le sue tipiche funzioni biologiche, che il gioco delle finestre sia normale, che il sistema timpano-ossiculare ricostruito esplichi la sua funzione amplificatrice grazie anche al recupero di quei meccanismi che dipendono dalla massa, dalla elasticità, dalla resistenza, etc. Inoltre, la bonifica del processo infiammatorio si ottiene per mezzo dell'asportazione di tessuto osseo e mucoso malato e la nuova mucosa del rivestimento endoauricolare non è in grado di svolgere appieno le sue normali funzioni di secrezione, di riassorbimento e di nutrizione.

In conclusione, l'intervento di timpanoplastica potrà essere considerato: totalmente riuscito, qualora comporti un qualche recupero funzionale e una ricostruzione anatomica; riuscito parzialmente, se comporta solo un successo anatomico; inutile, se è seguito da una perdita funzionale più grave della preesistente e se non risolve il processo flogistico. V. anche: OTITI.

Chirurgia dell'orecchio interno

Anche sulla chirurgia dell'o. interno le ampliate conoscenze di anatomia, di neurofisiologia, di clinica, di semeiotica e di radiologia hanno avuto un determinante, favorevole influsso.

Passeremo in rapida rassegna la terapia chirurgica della malattia di Ménière e quella sul condotto uditivo interno.

Terapia chirurgica della malattia di Ménière

È superfluo rammentare come le conoscenze attuali riconoscano nella malattia di Ménière una condizione patologica costituita da uno stato ipertensivo del liquido endolinfatico, indotto da un'alterazione del meccanismo funzionale delle strutture deputate alla secrezione e al riassorbimento del liquido contenuto nel labirinto membranoso. Le tecniche chirurgiche possono essere distinte in conservative e radicali.

1. *Tecniche conservative.* – Le tecniche conservative (da alcuni AA. classificate come *tecniche chirurgiche parziali*) si propongono di evitare il ripetersi di episodi idropici, conservando l'integrità anatomofunzionale delle strutture neurosensoriali della coclea e del labirinto posteriore. A tale scopo il trattamento chirurgico viene effettuato sul sacco endolinfatico o sull'o. interno (attraverso il promontorio o attraverso le finestre).

G. Portmann (1927) ha descritto per la prima volta l'intervento di apertura del sacco endolinfatico condotto al fine di ottenere la decompressione della via endolinfatica. Il sacco endolinfatico è posto, nell'uomo, sulla faccia posteriore della rocca in una depressione denominata *fossetta endolinfatica* o *subarcuata*. L'intervento si esegue con i seguenti tempi: 1) incisione mastoidea a livello del solco retroauricolare, identificazione della spina di Henle e della sutura petrosquamosa; 2) trapanazione della mastoide a 1 cm dietro il bordo posteriore del condotto uditivo esterno e sotto una linea orizzontale passante per la spina di Henle; 3) esposizione del seno laterale e della dura presinusale, fresatura del becco esterno della fossetta endolinfatica; 4) apertura, mediante paracentesi, del sacco endolinfatico; 5) drenaggio e sutura.

La tecnica di Portmann è stata successivamente modificata secondo due direttive principali: la prima ha lo scopo di mantenere costante la fuoruscita del liquido endolinfatico o mediante un'apertura ad L della parete superficiale del sacco o mediante l'inserzione di uno speciale tubicino di Teflon® o di Silastic® (tecnica di House) che, attraverso la parete profonda, consente il passaggio del liquido dal sacco agli spazi subaracnoidei durante le crisi ipertensive *endolinfatiche*; la seconda ha il fine di decomprimere il sacco endolinfatico allargando la sede ossea senza aprire la parete membranosa.

Le tecniche conservative impiegate attraverso la parete laterale del vestibolo sono certamente di più facile realizzazione in quanto si servono, per l'accesso al labirinto, della via transtimpanica, evitando la meno facile via transmastoidea. Dette tecniche hanno in comune lo scopo di instaurare una comunicazione tra endolinfa e perilinfa (*shunt* endoperilinfatico) risolvendo lo stato ipertensivo endolinfatico ed evitando il danno irreparabile delle strutture neurosensoriali. Lo *shunt* endoperilinfatico è stato ottenuto secondo due metodi: il *metodo diretto* (che comporta l'apertura del labirinto attraverso la cassa timpanica) e il *metodo indiretto* (che consente di mantenere intatto il labirinto osseo).

Il metodo diretto è stato realizzato con le tecniche di *sacculotomia* (Van Fick) e di *tack operation* (Cody).

La sacculotomia si pratica, dopo aver sollevato la membrana timpanica, praticando una piccola apertura sulla platina della staffa. Attraverso l'apertura è necessario perforare la parete membranosa del sacculo idropico.

La *tack operation* ('operazione chiodino') provoca lo *shunt* endoperilinfatico per mezzo di un piccolo chiodo (lungo 1-1,5 mm) infisso nel promontorio, anteriormente al bordo della finestra ovale, approfondentesi in modo da perforare la parete membranosa del sacculo con l'estremità appuntita. Il chiodo viene lasciato *in situ* e in tal modo la puntura del sacculo e la sua relativa deplezione si ripetono automaticamente ogni qual volta l'idrope si rinnovi.

Lo *shunt* endoperilinfatico con il metodo indiretto è stato realizzato da House nel 1964 mediante l'azione di un microcongelatore applicato sulla superficie esterna del promontorio. Il congelatore provocherebbe uno *shunt* per un'alterazione da freddo delle cellule del canale cocleare o della parete del canale membranoso: conseguente sarebbe una fuga dell'endolinfa verso la perilinfa.

Tra gli interventi conservativi definiti indiretti possono considerarsi l'intervento effettuato da Arslan mediante ultrasuoni, e l'induzione osmotica unilaterale, sempre di Arslan (v. MÉNIÈRE, MALATTIA DI).

2. *Tecniche radicali.* – Hanno lo scopo di far scomparire gli acufeni, la vertigine e il senso di «orecchio pieno» mediante la distruzione, diretta o indiretta, delle strutture neurosensoriali del labirinto anteriore e posteriore. Il successo sarà tanto più certo quanto più radicale sarà la distruzione dei meccanocettori acustici e vestibolari: la persistenza in vita anche di poche cellule non esclude che fenomeni di cortocircuito bioelettrico causino il persistere di acufeni e vertigine.

Purtroppo l'intervento radicale comporta la cofosi dell'o. operato. La distruzione delle strutture endolabirintiche può essere effettuata mediante: alcolizzazione, diatermocoagulazione, estirpazione parziale o totale, associazione di alcolizzazione, estirpazione e piombaggio mediante l'inserimento di sostanze inerti (cera, Gelfoam®, etc.).

V. anche: MÉNIÈRE, MALATTIA DI (IX, 814).

L'alcolizzazione è stata, in passato, praticata attraverso la finestra rotonda (Catorino, 1908), attraverso il canale semicircolare laterale (Mollison, 1939), attraverso il promontorio (Bergen, 1939), attraverso la finestra ovale (Wright, 1938).

La diatermocoagulazione è stata praticata da Day (1943) a livello del canale semicircolare laterale. Non essendo possibile, con tale tecnica, evitare in assoluto che il processo distruttivo coinvolga le strutture nervose viciniori (facciale), la tecnica è attualmente del tutto abbandonata.

Digitized by Google

L'estirpazione è stata praticata da Cawthorne nel 1938 sul canale semicircolare membranoso aggredito attraverso la via transmastoidea. Nel 1955 lo stesso A., attraverso la finestra ovale, asportava il labirinto membranoso tra le due finestre mediante aspirazione e successivamente stipava la finestra ovale con Gelfoam®.

L'estirpazione totale viene effettuata da alcuni AA. (Antoli-Candela, House) mediante l'apertura di tutto il labirinto membranoso posteriore. Attualmente, per la distruzinne del labirinto, viene scelta elettivamente la via di accesso attraverso la membrana timpanica e la finestra ovale e, per ottenere un risultato quanto più positivo, si associa l'aspirazione dei liquidi endolabirintici all'estirpazione, all'alcolizzazione ed al piombaggio.

Chirurgia del condotto uditivo interno

La chirurgia del condotto uditivo interno, esclusivamente demolitiva, ha lo scopo di asportare piccoli neurinomi dell'acustico e del facciale, di sezionare, in parte o totalmente, l'acustico, di scoprire il canale del facciale al fine di decomprimere o suturare il nervo. La sezione dell'VIII paio dei nervi cranici è indicata nelle vertigini vestibolari periferiche e negli acufeni. La decompressione del facciale è indicata nella paralisi di Bell.

L'aggressione chirurgica del condotto uditivo interno può essere eseguita attraverso: vie otologiche, vie neurochirurgiche, vie combinate. Elencheremo brevemente le prime, di pertinenza prevalentemente otologica.

1. *Via soprapetrosa.* – Permette di esporre il condotto uditivo interno dall'alto per mezzo di un'apertura nella teca cranica sopra il condotto uditivo esterno e una doccia sulla faccia superiore della rocca petrosa che evita il canale del facciale, la coclea e il canale semicircolare superiore. Le indicazioni sono: neurectomia vestibolare per vertigini da lesione del 1° neurone; sezione selettiva del nervo cocleare per grave acufene e cofosi ma con funzione vestibolare conservata; decompressione del facciale per paralisi di Bell e da *herpes zoster*; decompressione del facciale per fratture del temporale, neurinoma dell'acustico intrameatale, neurinoma del facciale con udito conservato, colesteatoma primitivo della rocca; exeresi del ganglio genicolato in nevralgie del grande petroso e del ganglio genicolato. Le controindicazioni sono: otite media purulenta cronica e cavità di intervento radicale infetta.

2. *Via transpetrosa.* – Si vale della distruzione dell'intero labirinto osseo per scoprire il condotto uditivo interno, conservando il condotto uditivo esterno e la membrana timpanica. Le indicazioni sono: neurectomia cocleovestibolare per vertigini invalidanti con anacusia; neurectomia cocleovestibolare per acufene con anacusia e areflessia vestibolare; liberazione del facciale per fratture della rocca con cofosi e areflessia vestibolare; exeresi del neurinoma dell'acustico intrameatale; exeresi del neurinoma dell'acustico extrameatale. Le controindicazioni sono: otite media purulenta cronica, cavità da intervento radicale.

3. *Via transmeatale.* – Consente di raggiungere il condotto uditivo interno attraverso l'esterno e previa demolizione di una porzione del promontorio e della sottile parete mediale del vestibolo. La ristrettezza del campo e la vicinanza del facciale consentono soltanto la sezione cocleovestibolare.

Bibliografia

Arslan M., Sala O., *Sui meccanismi biologici della sensibilità spaziale; le vertigini di origine centrale. 19° Raduno Soc. Ital., Gruppo ORL Alta Italia, Padova, dicembre 1961*, Soc. Coop. Tipografica, Padova.
Bocca E., *Arch. Ital. Otol.*, 1973, **1-4**, 409.
Calvet J., Julian A., Julian M., *Tumeur glomique de l'oreille moyenne. Le tumeurs malignes de l'oreille moyenne*, in *20° Conventus Soc. ORL Latina, Roma, maggio 1974*, Ed. Medico-Scientifiche, Torino.
Caporale R., *L'otopatia barotraumatica*, in *20° Conventus Soc. ORL Latina, Roma, maggio 1974*, Ed. Medico-Scientifiche Torino.
Crabtree J. A., *Otolaryngol. Clin. North Am.*, 1970, **3**, 61.
Di Lauro E., Marullo T., Scuderi R., *Malformazioni congenite in ORL*, in *Atti 43° Congr. Soc. Ital. ORL*, 1954, Failli, Roma.
Dix M. R., Hallpike C. S., *Proc. R. Soc. Med.*, 1952, **45**, 341.
Dufour A., *Nistagmografia clinica. Relaz. Uff. Soc. Ital. ORL Congr. Naz. Milano, maggio 1980*, Liviana Ed., Padova.
Fields J. A., *Laryngoscope*, 1964, **74**, 198.
Filipo D., *Otorinolaringoiatria*, II, 1969, UTET, Torino.
Hough J. V. D., *Laryngoscope*, 1959, **69**, 644.
Hough J. V. D., *Ann. Otol.*, 1969, **78**, 210.
Ingelstedt S., *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, 1963, Suppl. **188**, 19.
Katz J., *Clinical Audiology*, 1972, Williams & Wilkins, Baltimore.
Laird S. M., *Br. J. Vener. Dis.*, 1950, **26**, 143.
Lederer E. L., *Diseases of the Ear, Nose and Throat*, 1953, Davis, Philadelphia.
Legent F., Perlemuter L., Vandenbrouck Cl., *Cahiers d'anatomie ORL. Oreille*, 1968, Masson, Paris.
Lindsay J. R., Davey P. R., Ward P. H., *Ann. Otol.*, 1960, **69**, 918.
Lindsay J. R., *Ann. Otol.*, 1954, **63**, 745.
Maffei G., Zini C., *Trapianti e impianti in otorinolaringoiatria. Relaz. 40° Congr. Naz. Soc. Ital. ORL, Rimini, sett. 1972*, Ed. Gallizzi, Sassari.
Mazzoni A., *La chirurgia del condotto uditivo interno*, 1977, Sate, Ferrara.
Nager G. T., *Postgrad. Med.*, 1961, **29**, 259.
Nelm C. R., Paparella M. M., *Laryngoscope*, 1968, **78**, 986.
Paparella M. M., Shumrick D. A., *Otolaryngology*. II, *Ear*, 1973, Saunders, Philadelphia.
Paparella M. M., Winter L. E., *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.*, 1968, **72**.
Portmann M., *Ann. Otol.*, 1968, **77**, 927.
Rosenwasser H., *Laryngoscope*, 1952, **62**, 622.
Rubin W., *Laryngoscope*, 1968, **78**, 829.
Saunders W. H., Paparella M. M., *Atlas of Ear Surgery*, 1966, Mosby, St. Louis.
Scott-Brown W. G., Ballantyne J., Groves J., *Diseases of the Ear, Nose and Throat*, 1965, Butterworth, London.
Senturia B. H., *Diseases of the Esternal Ear*, 1957, Thomas, Springfield.
Shambaugh G. E., *Surgery of the Ear*, 1967, Saunders, Philadelphia.
Suzuki Y., Koga K., Kanzaki J., *Int. Audiol.*, 1966, **162**.
Tavaglini R., *Atlante di dermatologia*, 1979, Ed. Mediche Italiane, Pavia.
Wilson W. R., Zoller M., *Ann. Otol.*, 1981, **90**, 21.
Zollner F., *J. Laryngol.*, 1956, **70**, 77.

ROCCO CAPORALE

ORECCHIONI: v. PAROTITE EPIDEMICA.

ORFENADRINA: v. ANTIPARKINSONIANI FARMACI (II, 360).

ORF VIRUS: v. POX VIRUS.

ORGANICHE ACIDURIE

F. *aciduries organiques.* - I. *organic acidurias.* - T. *organische Azidurien.* - S. *acidurias orgánicas.*

SOMMARIO

Definizione e generalità

Con la denominazione di *acidurie organiche* vengono generalmente raggruppate delle malattie metaboliche caratterizzate da un accumulo primitivo, nel sangue e/o nelle urine, di acidi organici, per un difetto ereditario o per una specifica inibizione degli enzimi responsabili del metabolismo degli acidi organici (Tanaka). La differenziazione tra *acidemie*, caratterizzate dall'aumento nel sangue del substrato a monte della reazione bloccata, e

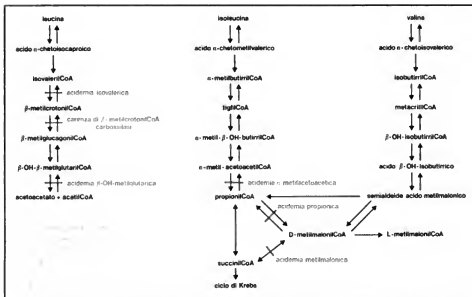



Fig. 1. Vie metaboliche degli aminoacidi a catena ramificata: enzimi interessati (*in blu*), blocchi metabolici e conseguenti malattie (*in rosso*).

acidurie, caratterizzate, invece, dall'escrezione urinaria dell'ac. organico, ha perso molta dell'importanza nosografica attribuitale in precedenza.

Le a. o. presentano un'estrinsecazione fenotipica molto differenziata, che va dal gravissimo quadro neurometabolico acuto neonatale, dominato dal vomito, dall'acidosi, dal coma, a quadri clinici molto più lievi, con ipotonia muscolare, coreoatetosi: tali quadri possono mentire la malattia di Werdnig-Hoffmann. Caratteristica clinica molto importante è l'andamento episodico, con frequenza varia che, nei casi che sopravvivono al 2° anno di vita, tende progressivamente a ridursi. Si tratta di malattie rare, ma che sono diagnosticate con frequenza sempre maggiore grazie all'utilizzazione di metodiche sempre più discriminanti e affidabili, quali la gascromatografia e la cromatografia liquida ad alta pressione.

Le più importanti a. o. sono riportate nella tab. I.

Con riferimento all'aspetto nosografico va tuttavia rilevato che la maggior parte degli AA. considera la malattia delle urine a sciroppo d'acero un'*aminoacidopatia*, anche se il disturbo della concentrazione degli aminoacidi è distale all'aumento dei chetoacidi a catena ramificata da mancanza della specifica decarbossilasi (fig. 1, *1*).

Noi ci atterremo a questa scelta, trattando a parte la malattia delle urine a sciroppo d'acero (v. SCIROPPO D'ACERO, MALATTIA DELLO); ci preme però, in questa sede, rilevare come la separazione netta tra aminoacidopatie e a. o. sia molto spesso artificiosa.

Acidemia isovalerica

La malattia è stata descritta nel 1966, da Tanaka, in due bambini di 2 e 4 anni il cui sintomo di presentazione era un persistente odore di «piedi sudati» o di «formaggio» dell'urina e del sudore. Questo sintomo si associava con episodi di vomito e acidosi metabolica con stato stuporoso e coma.

Da allora sono stati descritti oltre 30 casi della malattia. Il quadro clinico generalmente si manifesta entro i primi 10 giorni di vita, raramente entro il 3° mese, ed è caratterizzato da vomito, acidosi metabolica ingravescente, sindrome neurometabolica acuta neonatale, con

TAB. I. ACIDURIE ORGANICHE

A. Errori congeniti del catabolismo della leucina, isoleucina e valina

1. Malattia delle urine a sciroppo d'acero
2. Acidemia isovalerica
3. β-metilcrotonilglicinuria
4. Carenza di β-ketotiolasi (acidemia α-metilacetoacetica)
5. Acidemia propionica
6. Acidemia metilmalonica

B. Errori congeniti del metabolismo di altri acidi organici

1. Aciduria piroglutammica
2. Aciduria congenita dicarbossilica a media catena
3. Aciduria glutarica

C. Errori congeniti del metabolismo del piruvato

1. Carenza di piruvato-carbossilasi
2. Carenza di piruvato-decarbossilasi

D. Acidemie organiche secondarie

1. Ad avitaminosi
2. A tossine

Digitized by Google

convulsioni, ipertonia, stato stuporoso, coma, morte entro la 3ª settimana per ca. la metà dei pazienti. Generalmente questo quadro è scatenato da banali stress infettivi. Altri pazienti, invece, presentano un quadro neonatale più lieve e sfumato, in cui l'andamento è più decisamente critico; le crisi sono molto frequenti nei primi 3 anni, per poi ridursi sensibilmente fino a divenire molto rare dopo i 6 anni. Nel corso della crisi è presente iperlattacidemia, iperpiruvicemia, leucopenia e piastrinopenia. In fase intercritica non vi sono segni neurologici di rilievo; è stato descritto un lieve tremore intenzionale. Nei pazienti non trattati permane un ritardo mentale di grado lieve-medio. Il trattamento con dieta povera di leucina permetterebbe un normale sviluppo psicomotorio (Gompertz, 1975).

La malattia è legata alla carenza di isovalerilCoA-deidrogenasi e si trasmette in maniera autosomica recessiva. L'isovalerilCoA che così si accumula può essere trasformato in ac. isovalerico o, accoppiato con una molecola di glicina, in isovalerilglicina. Si reperta nel siero un notevolissimo aumento di ac. isovalerico (60-1000 μmol/dl: 100-500 volte il normale). Tale reperto è caratteristico anche nelle urine (fino a 3000 μmol/dl: normale < 25 μmol/dl); ugualmente aumentati nelle urine sono l'ac. β-OH-isovalerico e l'isovalerilglicina (fino a 3 *g/die*: normale 2 *mg/die*).

L'attività dell'isovalerilCoA-deidrogenasi dei soggetti affetti è di ca. il 10% dei controlli nei leucociti e l'1% nei fibroblasti in coltura. Dato che non sembra esservi una differenza significativa nell'attività enzimatica tra i soggetti con quadro neonatale grave e i soggetti con sintomatologia episodica, resta da spiegare il motivo di questa differenza nella sintomatologia. Tanaka ha potuto dimostrare che, anche in presenza del blocco metabolico completo, delle vie metaboliche alternative possono metabolizzare quantità limitate del substrato, ma sufficienti in alcuni casi a ottenere una situazione di equilibrio che può essere perturbata da fattori intercorrenti. È probabile che la diminuzione della frequenza e dell'intensità delle crisi che si osserva colla crescita sia legata al progressivo aumento della funzionalità di queste vie metaboliche.

Per quanto riguarda la *diagnosi* dell'acidemia isovalerica, il solo sintomo clinico caratteristico è l'odore del paziente. L'ipotesi diagnostica può essere accertata dosando gascromatograficamente l'ac. isovalerico nel plasma o nelle urine. La diagnosi potrà essere accertata dosando l'enzima isovalerilCoA-deidrogenasi sui leucociti o sui fibroblasti in coltura. Nei pazienti in fase di remissione potrà essere tentata una prova da carico di leucina (100 mg/kg) che provocherà un aumento dell'ac. isovalerico nel plasma di ca. 200 volte. È possibile anche lo *screening* neonatale di massa su goccia di sangue essiccato e la diagnosi prenatale.

La terapia si avvale di una dieta povera di leucina (100 mg/kg ca.). Gli attacchi acuti di chetoacidosi vanno trattati in maniera aspecifica, con infusioni glicosate e alcaline. La prognosi è favorevole se il paziente supera i 2 anni.

β-metilcrotonilglicinuria

La malattia è stata descritta da Eldjarn, nel 1970, in una paziente di 4 mesi con una ipotonia muscolare grave che somigliava al quadro della malattia di Werdnig-Hoffmann. Le urine avevano un caratteristico odore assimilabile a quello dell'urina di gatto. Nel siero era dimostrabile un massivo aumento di β-metilcrotonilglicina e ac. β-OH-isovalerico. Nonostante l'instaurazione di una dieta a basso contenuto di leucina la paziente decedeva a 9 mesi per infezione intercorrente.

Gli altri pazienti successivamente descritti avevano un'età variabile da 3 a 9 mesi e presentavano un quadro clinico dominato dalle difficoltà all'alimentazione, vomito, problemi respiratori, mioclonie e spasmi, caratteristico odore. In un caso è stata osservata una dermatite eritematopapulosa. La somministrazione di biotina a uno dei pazienti provocava un notevole miglioramento clinico e chimicoclinico

I pochi casi finora descritti fanno pensare a un blocco metabolico a livello della trasformazione del β-metilcrotonilCoA in β-metilglucagonilCoA, a opera della β-metilcrotonilCoA-carbossilasi. Di notevole interesse è il fatto che nei fibroblasti coltivati da alcuni di questi pazienti l'attività carbossilasica era assente; aggiungendo al mezzo di coltura biotina si otteneva una normalizzazione dell'attività enzimatica. Questo rilievo corrisponde all'effetto terapeutico svolto *in vivo* dalla biotina. È stato ipotizzato quindi che, almeno in alcuni casi, il blocco enzimatico risieda a livello dell'attivazione della biotina o del suo trasferimento all'apoenzima (Weyler, 1976).

La *diagnosi* si basa sul dosaggio gascromatografico degli acidi organici plasmatici e urinari e può essere confermata dallo studio dell'attività enzimatica sulle cellule in coltura.

Carenza di β-ketotiolasi (aciduria α-metilacetoacetica)

La malattia è stata descritta, nel 1971, da Daum e coll. in soggetti con crisi di chetoacidosi, vomito e diarrea, letargia, coma, neutropenia e piastrinopenia; le crisi erano scatenate da stress infettivi. Nelle urine dei pazienti erano presenti α-metilacetoacetato, α-metil-β-idrossibutirrato e N-tiglilglicina. La somministrazione di isoleucina ne aumentava di diverse volte l'escrezione. Molto simile a questa a. o. è l'acidemia β-OH-metilglucarica (1 caso riportato finora).

Lo studio dei fibroblasti in coltura ha dimostrato un blocco del catabolismo dell'isoleucina, localizzato con ogni probabilità a livello dell'enzima β-ketotiolasi (α-metil-acetoacetilCoA-β-ketotiolasi) (fig. 1, *4*). Ne consegue l'accumulo nel plasma e nelle urine dei composti prossimali al blocco.

La diagnosi è basata sul dosaggio urinario e plasmatico dei composti α-maleilacetoacetato, α-metil-β-idrossibutirrato e N-tiglilglicina e su prove da carico con isoleucina.

Acidemia propionica

La malattia è stata descritta, nel 1968, da Hommes. Il quadro clinico è rappresentato da grave acidosi metabolica neonatale, con vomito, disidratazione, letargia, coma. Queste crisi possono condurre a morte entro pochi giorni e sono scatenate da pasti iperproteici o infezioni intercorrenti. È presente leucopenia e piastrinopenia episodica.

In alcuni pazienti la sintomatologia può essere molto meno grave e compatibile con una sopravvivenza anche di alcuni anni. In questo caso, se non trattati, i pazienti sviluppano un grave ritardo psicomotorio. Nel corso della crisi si rilevano concentrazioni plasmatiche di propionato di 150-550 μmol/dl. Nei periodi di remissione i valori sono di ca. 1-3 μmol/dl (normale 0,07-0,3 μmol/dl). Spesso sono presenti iperglicinemia secondaria e iperammoniemia. Nelle urine si osserva una notevole variabilità individuale nelle modalità di escrezione dei cataboliti: sono sempre presenti in quantità variabilmente aumentate il propionato, il 3-OH-propionato e il metilcitrato.

La lesione biochimica consiste nell'incapacità della cellula a decarbossilare il propionato e a trasformarlo in metilmalonil-

Digitized by Google

CoA. La propionilCoA-carbossilasi ha come coenzima la biotina: quindi un blocco della via metabolica potrebbe essere legato sia a un difetto genetico dell'apoenzima che a un difetto del metabolismo del coenzima. Un solo paziente tra quelli descritti finora ha dimostrato una discreta sensibilità alla somministrazione di biotina.

La *diagnosi* della malattia è basata sull'analisi gascromatografica degli acidi organici nel siero e nelle urine. Il difetto enzimatico può essere evidenziato nei leucociti o nei fibroblasti in coltura. È importante, anche se non patognomonico, il quadro aminoacidemico. La terapia è basata sulla somministrazione di diete ipoproteiche che sembrano essere efficaci nel ridurre le complicanze neurologiche. La crisi chetoacidosica andrà trattata intensivamente correggendo l'equilibrio acido-basico ed elettrolitico. Utilizzata con successo la dialisi peritoneale.

Acidemia metilmalonica

Descritta per la prima volta del 1967, ne sono stati finora descritti ca. 120 casi. È una malattia con estrinsecazione fenotipica variabile, in cui si possono identificare tre gruppi di pazienti.

Un gruppo è caratterizzato da una grave sindrome neurometabolica neonatale, non dissimile da quella che si osserva nella malattia delle urine a sciroppo d'acero o nell'acidemia propionica; vomito, disidratazione, chetoacidosi, letargia, coma, eventualmente morte. Se il paziente sopravvive alle crisi acute, si osserva ritardo psicomotorio, osteoporosi, epatosplenomegalia, piastrinopenia e leucopenia.

Un secondo gruppo presenta uno sviluppo psicomotorio normale fino ai 6-9 mesi di vita: compare quindi, in forma attenuata, il corteo sintomatologico usuale (vomito, diarrea, letargia, neutro-piastrinopenia, disidratazione, osteoporosi, etc.). Questi soggetti sembrano rispondere alla somministrazione di Vit. B_{12}.

Un terzo gruppo dimostra una contemporanea compromissione di ambedue i coenzimi della cobalamina e un'alterazione nel metabolismo degli aminoacidi solforati. Il quadro clinico è molto vario: spesso sono presenti anemia megaloblastica e alterazioni del sistema nervoso a tipo mielosi funicolare.

A questa eterogeneità clinica corrisponde una notevole eterogeneità della lesione biochimica: la trasformazione di metilmalonilCoA in succinilCoA richiede l'intervento dell'enzima metilmalonilCoA-mutasi che ha come coenzima la Vit. B_{12}; si potranno quindi avere dei blocchi metabolici per mancanza dell'apoenzima o del coenzima.

a) *Deficienza della metilmalonilCoA-mutasi.* – Sono stati descritti due tipi di deficienza: *mut*°, in cui l'attività enzimatica nei fibroblasti in coltura è *assente*; *mut*⁻, in cui appare sintetizzato un enzima strutturalmente anomalo.

b) *Da alterata sintesi dell'adenosilcobalamina (AdoCbl).* – L'idrossicobalamina viene trasformata in AdoCbl all'interno dei mitocondri attraverso quattro reazioni chimiche. L'AdoCbl, trasformata poi in 5-deossiadenosil-Cbl è il coenzima necessario alla normale trasformazione del metilmalonato in succinato. Sono stati descritti blocchi metabolici in due diversi punti di questa catena. È interessante notare che l'idrossicobalamina, ridotta e metilata (MeCbl) è un coenzima indispensabile anche alla trasformazione di omocisteina in metionina.

c) *Da deficienza della metilmalonilCoA-racemasi.* – Questo enzima trasforma l'L-metilmalonilCoA in D-metilmalonilCoA, a sua volta trasformato in succinato; il blocco della racemizzazione ha, in pratica, gli stessi effetti della mancanza di mutasi.

L'accumulo di metilmalonato e propionato, oltre a provocare i gravi fatti chetosici, blocca il normale ricambio dei lipidi e la piruvato-carbossilasi: quest'ultimo dato potrebbe spiegare l'ipoglicemia.

Il sospetto diagnostico potrà essere accertato dal test di *screening* rapido, ma poco sensibile, per il dosaggio dell'ac. metilmalonico nelle urine. È indispensabile perciò ricorrere alla determinazione dell'ac. metilmalonico nel plasma e nelle urine per mezzo della cromatografia su strato sottile, o, meglio, della gascromatografia. I valori plasmatici sono elevatissimi (2-35 mg/dl), ca. 1000 volte il normale. Spesso sono presenti iperglicinemia (3-5 volte il normale), ipoglicemia, lieve iperammoniemia. La presenza di aciduria metilmalonica in assenza, o con lieve, chetoacidosi depone per la forma da alterata biosintesi di metilcobalamina: il sospetto va confermato col rilievo di un aumento dell'omocistinemia. Una risposta positiva alle somministrazioni di Vit. B_{12} indirizzerà la diagnosi verso una delle forme da blocco della sintesi di AdoCbl. Una diagnosi differenziale precisa tra le diverse forme è possibile sui fibroblasti in coltura.

La diagnosi prenatale è possibile per la forma da carenza di mutasi e per le due forme da deficiente sintesi di AdoCbl. Il dosaggio del metilmalonato nel fluido amniotico è anche utilizzato come test orientativo a scopo diagnostico prenatale: la stessa escrezione di metilmalonato da parte della madre nel II-III trimestre appare utile.

La terapia va mirata a ridurre la concentrazione di ac. metilmalonico nel siero: *a*) riducendo l'apporto proteico; *b*) prevenendo acidosi e catabolismo tessutale; *c*) intervenendo con terapia intensiva nel corso della crisi; *d*) somministrando Vit. B_{12} in dosi di ca. 1000 volte il fabbisogno nei casi sensibili.

Aciduria piroglutammica (5-oxoprolinuria)

È stata riportata una decina di casi di pazienti affetti da questa aciduria. Il quadro clinico è piuttosto polimorfo, ma dominato dall'acidosi metabolica cronica, dalla sintomatologia neurologica (disturbi del tono muscolare, ritardo, atassia), dall'emolisi e da segni di sofferenza epatica. Nel primo caso descritto era riportata un'ernia iatale.

La malattia è dovuta a un blocco del ciclo γ-glutammilico, che partecipa al trasporto degli aminoacidi attraverso la parete cellulare. La γ-glutammil-transpeptidasi (γ-GTP) lega il glutatione a un aminoacido per formare un γ-glutammilaminoacido. A questo punto, una ciclotransferasi distacca l'aminoacido e residua una molecola di 5-oxoprolina, che, a opera della 5-oxoprolinasi, viene a sua volta trasformata in ac. glutammico, coniugato successivamente con cisteina (a opera della γ-glutammilcisteina-sintetasi) e glicina (a opera dell'enzima glutatione-sintetasi), fino a riformare una molecola di glutatione che è pronta a ricominciare il ciclo. Nei soggetti affetti da aciduria piroglutammica, l'enzima glutatione-sintetasi appare presente in quantità di ca. il 2-10% del normale. L'aumento dell'escrezione di 5-oxoprolina sarebbe dovuto, sia all'effetto di blocco del ciclo, sia all'aumento della produzione da parte di reazioni metaboliche alternative. Nonostante il blocco metabolico, il trasporto cellulare degli aminoacidi non pare alterato.

La *diagnosi* si basa sulla determinazione della concentrazione plasmatica (valori di 50-60 mg/dl) e urinaria (25-60 g/*die*) di 5-oxoprolina. L'aminogramma dimostra un significativo aumento della prolina. La terapia è sintomatica, basata sul controllo dell'acidosi.

Aciduria dicarbossilica a media catena

La malattia è stata descritta come secondaria a diverse condizioni patologiche (glicogenosi, chetosi), ma solo recentemente, in un caso, come primitiva congenita. Il quadro clinico era rappresentato da una grave acidosi metabolica neonatale, tachipnea, decesso in coma acido-

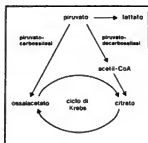



Fig. 2. Vie metaboliche interessate negli errori congeniti del metabolismo del piruvato.

sico dopo 24 h. Era presente una grave ipoglicemia e una spiccata escrezione di acidi dicarbossilici a 12 (50%), 14 (20%) e 10 (13%) atomi di carbonio. La lesione biochimica, ipotizzata da Borg nell'assenza della acilCoA-deidrogenasi, è tuttora da chiarire.

Aciduria glutarica

Questa malattia è stata descritta da diversi AA. (Goodman, 1975; Gregersen, 1977) ed è caratterizzata clinicamente da acidosi metabolica cronica, ritardo mentale, sintomatologia distonica e coreoatetosica.

La malattia è legata a un blocco del metabolismo della lisina e idrossilisina a livello della trasformazione del glutarilCoA in glutaconilCoA a opera dell'enzima glutarilCoA-deidrogenasi.

Il quadro chimicoclinico è caratterizzato dall'ipersecrezione di ac. glutarico.

Errori congeniti del metabolismo del piruvato

L'acidosi lattica e piruvica è stata descritta da molti anni come secondaria a diverse patologie, anche geneticometaboliche, quali l'acidemia isovalerica, propionica, metilmalonica, la malattia di Von Gierke (v. GLICOGENOSI), la carenza di fruttoso-1-6-difosfatasi. Sono state tuttavia descritte anche due forme primitive di blocco del metabolismo del piruvato: la carenza di piruvato-carbossilasi e piruvato-decarbossilasi (fig. 2).

a) *Carenza di piruvato-carbossilasi.* – Ne sono stati descritti due casi, con quadro clinico caratterizzato, il primo da un quadro neurologico simile all'encefalopatia di Leigh, con vomito e ritardo grave; il secondo, da gravi problemi motori, con ritardo, in un bambino di 10 anni.

Il quadro chimicoclinico era caratterizzato da iperpiruvicemia (~6 mg/dl) e iperlattacidemia (~30 mg/dl), ipoglicemia, aminoaciduria generalizzata.

La lesione biochimica consiste nella mancanza dell'attività piruvato-carbossilasica, con aumento della piruvicemia e della lattacidemia da stimolazione della trasformazione piruvato → lattato.

b) *Carenza di piruvato-decarbossilasi.* – Descritta, nel 1970, in un bambino di 8 anni affetto da episodi atassici ricorrenti dopo stress; assenti il ritardo psicomotorio e i segni di acidosi grave. La piruvicemia era elevata (ca. 3 volte il normale), la lattacidemia normale. L'attività della piruvato-decarbossilasi era ca. il 20% dei controlli.

Acidurie organiche secondarie

1) *Ad avitaminosi.* – Come già accennato in precedenza, diversi enzimi interessati nel catabolismo degli acidi organici hanno coenzimi del gruppo delle vitamine B. Alcune avitaminosi gravi possono quindi provocare aciduria: la carenza di biotina, una β-metilcrotonilglicinuria; quella della Vit. B_{12}, un'aciduria metilmalonica.

2) *A tossine.* – Finora identificata una forma di aciduria a quadro gravissimo e prognosi severa da ingestione di un frutto tropicale acerbo (*Blighia sapida* o *akee*). Il frutto contiene tossine, l'ipoglicina A e B, che bloccano il catabolismo dell'isovalerato e provocano l'accumulo di ac. isovalerico, α-metilbutirrico, glutarato, con conseguente grave quadro acidosico, ipoglicemia, lesioni epatorenali responsabili della sindrome.

Bibliografia

Galjaard H., *Genetic Metabolic Diseases*, 1980, Elsevier-North Holland, Amsterdam.
Rosemberg L. E., *Disorders of Propionate, Methylmalonate, and Cobalamin Metabolism*, in Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S. eds., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 1978, 4 ed., McGraw-Hill, New York.
Scriver C. R., Rosemberg L. E., *Amino Acid Metabolism and Its Disorders*, 1973, Saunders, Philadelphia.
Tanaka K., *Disorders of Organic Acid Metabolism*, in Gaull G. E. ed., *Biology of Brain Dysfunction*, vol. 3, 1975, Plenum, New York.

ITALO ANTONOZZI

ORGANIZZATORI

F. *organisateurs.* - I. *organizers.* - T. *Organisatoren.* - S. *organizadores.*

Organizzatore (o *centro organizzatore*) è il nome (ted. *Organisator*) con il quale H. Spemann e H. Mangold indicarono, in una classica pubblicazione del 1924, una regione « speciale » della giovane gastrula degli Anfibi; questa regione è il labbro dorsale del blastoporo (v. EMBRIOLOGIA, *embriologia comparata*) ed ha la capacità — quando venga trapiantata su un altro embrione allo stesso stadio — di interagire con i tessuti dell'ospite modificandone il destino e inducendo in essi la formazione di strutture assiali secondarie e in alcuni casi di un embrione secondario completo (fig. 1).

In realtà il fenomeno della *induzione* era stato osservato e descritto da Spemann già in precedenza con una serie di ricerche, pubblicate a partire dal 1901, sulla relazione causale tra lo sviluppo della vescicola ottica e quello del cristallino; solo la scoperta dell'azione inducente del labbro dorsale del blastoporo gli permise però di formulare il concetto di *o. primario*, così definito perché capace di indurre l'organizzazione assiale basilare dell'intero embrione. Vale la pena di ricordare che per questa scoperta, frutto di un grande lavoro successivamente compendiato nella monografia « Embryonic Development and Induction » del 1938, Spemann ricevette il premio Nobel per la Medicina e la Fisiologia nel 1935.

Più di mezzo secolo è trascorso dalla scoperta dell'o. primario degli Anfibi e le ricerche che da essa hanno preso spunto sono state naturalmente moltissime ed hanno consentito di generalizzare il concetto, dimostrando l'importanza dei fenomeni di induzione nello sviluppo embrionale sia dei Vertebrati che degli Invertebrati; nella comprensione di questi fenomeni, ed in particolare dei meccanismi che operano a livello cellulare e molecolare, non sono stati però raggiunti i brillanti risultati che — soprattutto negli ultimi venticinque anni — la Biologia ha ottenuto in altri campi.

Le ragioni di questo ritardo sono molteplici e coincidono, almeno in parte, con quelle che spiegano l'attuale impossibilità di proporre un modello coerente dei processi morfogenetici (v. MORFOGENESI); le hanno recentemente esaminate L. Saxén, S. Toivonen e O. Nakamura — tre dei più autorevoli studiosi dell'argomento — nel

Digitized by Google

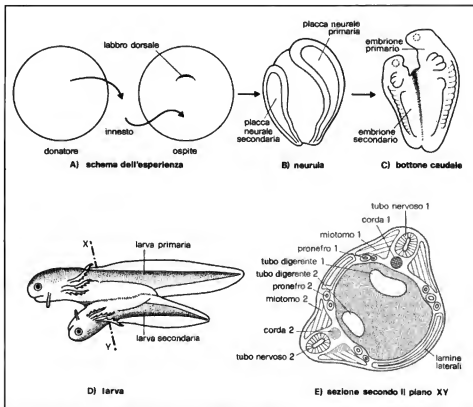



Fig. 1. Schema della esperienza di H. Spemann e H. Mangold. *A*) Il labbro dorsale del blastoporo di una giovane gastrula viene trapiantato nell'ectoblasto ventrale di un'altra gastrula allo stesso stadio. Nella figura i tessuti del donatore sono colorati *in blu*; nell'esperienza originale gli AA. si servirono di due specie diverse di tritoni: *T. taeniatus* molto pigmentato e *T. cristatus* poco pigmentato. *B*) L'embrione ottenuto, allo stadio di neurula. *C*) Allo stadio di bottone caudale. *D*) Larva doppia. *E*) Sezione trasversale della larva doppia al livello XY; gli organi della larva primaria sono indicati con il numero 1, quelli della larva secondaria con il numero 2. La corda dorsale e parte dei miotomi (somiti) sono le uniche parti della larva secondaria che derivano dal frammento trapiantato; la formazione delle altre strutture secondarie – tubo nervoso, gran parte dei miotomi, nefrotomi (pronefro), tubo digerente – è stata *indotta* nei tessuti dell'ospite dall'azione dell'o. primario. (*Da Houillon, modificata e ridisegnata*).

capitolo di chiusura di un libro pubblicato nel 1978 (« Organizer », cfr. bibl.) che significativamente si intitola « Primary Embryonic Induction: an Unsolved Problem ». Il primo capitolo dello stesso libro è dedicato alla storia delle ricerche sull'o. (che qui è impossibile ripercorrere anche sommariamente), nella quale si sono succedute varie fasi, ciascuna caratterizzata dall'accentuato interesse degli embriologi per l'uno o l'altro aspetto del problema. Valga come esempio il lungo periodo (fino agli anni '50) durante il quale si è instancabilmente cercato di identificare ed isolare la « sostanza induttrice », e la fase successiva di scoraggiamento provocata dalla deludente constatazione che moltissime e disparate sostanze, del tutto aspecifiche, possono provocare la neuralizzazione dell'ectoblasto (che dell'induzione primaria è uno dei fenomeni principali).

L'importanza dei fenomeni di induzione nello sviluppo embrionale è stata ripetutamente sottolineata in altre voci (v. DIFFERENZIAMENTO; EMBRIOLOGIA, *embriologia sperimentale*; *embriologia molecolare*; MESENCHIMA; MORFOGENESI) nelle quali si è anche avuto modo di ricordarne qualche esempio e di riferire i risultati di alcune ricerche sui meccanismi con i quali essi si verificano. Queste notizie verranno qui completate con una serie di dati sulle caratteristiche generali dell'induzione e con alcune recenti ipotesi sulla natura di questo particolare tipo di interazioni cellulari.

In senso generale l'induzione può essere definita come un processo in seguito al quale due gruppi di cellule (tessuti) embrionali, fino allora rimasti separati, vengono in una certa fase dello sviluppo a contatto tra loro ed interagiscono in modo tale che il destino di uno (o di en-

Digitized by Google

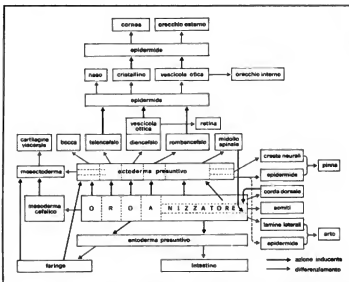



Fig. 2. Rappresentazione schematica della catena di induzioni successive cui dà inizio l'azione dell'o. primario. (*Da Nakamura, modificata e ridisegnata*).

trambi) ne risulta modificato. Il fenomeno si verifica in tutti gli animali e, in ambiti regionali sempre più limitati, durante tutto lo sviluppo; l'ontogenesi può perciò da questo punto di vista essere considerata come una « cascata di induzioni » alla quale dà inizio l'azione dell'o. primario (fig. 2).

L'induzione primaria si verifica alla gastrulazione e determina la formazione delle strutture assiali, stabilendo la polarità ed il piano organizzativo generale dell'embrione; ad essa seguono induzioni « secondarie » ed altre sempre più specializzate, definite « di ordine superiore », dalle quali dipende l'organogenesi. Così ad es. in tutti i Vertebrati la formazione dell'occhio avviene in tre tappe successive: l'induzione primaria esercitata dalla parte cefalica dell'o. primario determina, nel quadro dell'induzione neurogena, la formazione dal diencefalo delle vescicole ottiche; queste a loro volta provocano la formazione dall'ectoblasto del cristallino (induzione secondaria); dal cristallino infine dipende la formazione, sempre dall'ectoblasto cefalico, di una cornea trasparente (induzione terziaria).

Nell'induzione primaria e nella formazione dell'occhio si ha quindi l'interazione fra cellule appartenenti a più tessuti embrionali, che possono aver avuto origine dallo stesso foglietto o da foglietti diversi. Numerosissimi altri esempi potrebbero essere fatti; ricorderemo solo che tra i fenomeni di induzione più accuratamente studiati vi sono quelli che riguardano le interazioni fra una componente epiteliale (di derivazione ecto- o entoblastica) ed una mesenchimale (mesoblastica): mesoblasto ed ectoblasto interagiscono, ad es., nella formazione degli arti e dei derivati cutanei (peli, penne, denti), entoblasto e mesoblasto nella organogenesi dei polmoni e delle ghiandole annesse al tubo digerente (salivari, pancreas, fegato); interazioni fra gruppi di cellule mesoblastiche si verificano nella morfogenesi dell'apparato escretore e di quello genitale.

Nella definizione data più sopra, necessariamente molto sintetica, sono compresi alcuni concetti che meritano di essere ulteriormente chiariti. Il primo punto da sottolineare è che esiste una diversità tra le interazioni cellulari che caratterizzano lo sviluppo embrionale (ed i processi rigenerativi) e quelle che permettono, nell'organismo adulto, la coordinazione tra i diversi elementi maturi, differenziati. Sia nell'uno che nell'altro caso vi sono gruppi di cellule (tessuti) dai quali parte uno stimolo, un segnale, al quale — direttamente o indirettamente — rispondono altri gruppi di cellule. Mentre però nell'adulto prevalgono le interazioni « a distanza » con meccanismi nervosi e ormonali che implicano una centralizzazione del controllo, nel differenziamento e nella morfogenesi operano in maniera caratteristica e determinante anche gli scambi « ravvicinati » di segnali tra cellule, o gruppi di cellule, situati in stretta prossimità. Una fondamentale differenza tra i due tipi di interazione sta nel fatto che mentre negli elementi differenziati la risposta al segnale è generalmente reversibile e transitoria (legata cioè al persistere dello stimolo), l'interazione induttiva modifica irreversibilmente il programma di sviluppo delle cellule, orientandolo in una direzione che viene successivamente mantenuta in modo relativamente autonomo.

Le capacità inducenti di un determinato tessuto hanno infatti generalmente una durata limitata, e ugualmente limitata nel tempo appare la « *competenza* », cioè la capacità di rispondere al segnale da parte del tessuto cui esso è diretto. A questo proposito è però importante ricordare che il contatto di un tessuto con l'induttore permette la trasmissione delle capacità inducenti; esperienze classiche hanno infatti dimostrato che un frammento di ectoblasto « banale » — che normalmente non ha proprietà induttrici — le acquista dopo essere rimasto per un certo periodo a contatto con l'o. primario che è, come si è detto, il territorio cordomesoblastico. Per quanto riguarda la durata della competenza si ritiene, in base alle

Digitized by Google

attuali conoscenze sul ruolo della membrana nelle interazioni cellulari, che essa dipenda dalla più o meno prolungata presenza di recettori (di superficie o citoplasmatici) specifici per la sostanza inducente (v. sotto).

Altro punto da sottolineare, sia in rapporto alla definizione che allo schema della fig. 2, è la sequenzialità delle interazioni induttive. Ciascuna cellula embrionale si trova in un microambiente continuamente variabile alla cui costituzione partecipano gli elementi vicini. L'influenza di questo ambiente condiziona le scelte che le cellule compiono, nel corso dello sviluppo, tra le diverse possibilità differenziative consentite dal loro programma genetico; cessato un segnale, o perduta la competenza a rispondere a quel segnale, si stabilisce un nuovo equilibrio che può provocare una ulteriore tappa differenziativa oppure mantenere il livello di differenziamento già raggiunto (si vedano a questo proposito il modello teorico del « passaggio epigenetico » riprodotto nella fig. 4, *A* di MORFOGENESI e lo schema dei successivi livelli di differenziamento del pancreas riprodotto nella fig. 4 di DIFFERENZIAMENTO). La sequenzialità delle interazioni induttive, espressione del continuo controllo esercitato da un ambiente variabile sulle cellule embrionali, è uno degli elementi che permettono di spiegare la gradualità degli eventi differenziativi e morfogenetici in termini di progressiva restrizione delle potenzialità del genoma. Dall'induzione in alcuni casi dipende una riprogrammazione dell'attività genica (per la quale sono necessari alcuni cicli mitotici) che conduce le cellule competenti alla *determinazione* (v. DIFFERENZIAMENTO).

Un concetto importante, strettamente collegato a quanto si è detto sui limiti e sulle variazioni temporali del potere inducente, è quello di regionalizzazione dell'induzione. Nel caso specifico dell'o. primario degli Anfibi il labbro dorsale del blastoporo non è una struttura fissa ed immutabile, ma il «luogo geometrico» a livello del quale — con i movimenti della gastrulazione — scorrono successivamente, per invaginarsi e costituire il tetto dell'*archenteron* (v. EMBRIOLOGIA, *embriologia comparata*), zone diverse del territorio cordomesoblastico. Queste sono nell'ordine il mesoblasto della placca precordale, la regione anteriore ed infine quella posteriore del cordomesoblasto; il materiale che si invagina per primo induce nell'ectoblasto soprastante la formazione di strutture cefaliche, ed in particolare delle vescicole cerebrali (induttore cefalico); quello che segue provoca la formazione delle strutture del tronco e della coda (induttore spinocaudale).

Sulla base di numerose esperienze compiute con estratti di tessuti capaci di imitare l'azione dell'o. primario (*induttori eterogenei*) è stata dimostrata l'esistenza di due tipi fondamentali di sostanze induttrici di natura proteica, una « neuralizzante » e l'altra « mesodermizzante »; la regionalizzazione si può spiegare ammettendo che queste sostanze siano presenti anche nel tetto dell'*archenteron*, e che la loro concentrazione sia variabile: si formerebbero così lungo l'asse dell'embrione due gradienti (fig. 3), con un rapporto diverso ad ogni livello, che rappresenta per le cellule competenti il segnale per l'uno o l'altro tipo di differenziamento.

Vi sarebbero da ricordare anche altri aspetti dei fenomeni di induzione, per es. quelli riguardanti l'azione degli *xenoinduttori* (tessuti appartenenti a specie o generi diversi da quello dell'ospite) o della innumerevole serie di induttori eterogenei che provocano la cosiddetta « *evocazione* », cioè un inizio di differenziamento con formazione però di strutture irregolari e prive di una organizzazione definita. Non è il caso di farlo in questa sede, nella quale appare maggiormente utile ricordare brevemente le più recenti ipotesi generali sulla natura delle interazioni cellulari ravvicinate e le ricerche sui meccanismi cellulari e molecolari con i quali esse si realizzano.

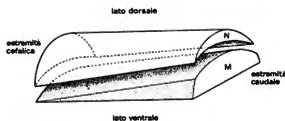



Fig. 3. Schema dei gradienti neuralizzante (N) e mesodermizzante (M) (per ulteriori spiegazioni v. testo). (*Da Dollander e Fenart, modificata e ridisegnata*).

Pur essendo nella maggior parte dei casi ignota la natura chimica delle sostanze dalle quali dipende l'induzione, tutte le esperienze conducono a ritenere che nel fenomeno operano — con un diverso grado di specificità — due tipi fondamentali di interazioni, che vengono definite «istruttive» (o «direttive») e «permissive».

L'interazione *istruttiva* è quella nella quale l'induttore emette un segnale (una informazione) che influisce specificamente sul differenziamento delle cellule competenti, indirizzandolo in una direzione che altrimenti non sarebbe stata seguita; l'induttore in questo caso modifica la determinazione del tessuto bersaglio ed agisce con ogni probabilità sul genoma, restringendone le possibilità e provocando la scelta irreversibile di una delle diverse opzioni differenziative.

Un esempio di influenza istruttiva è rappresentato dalle interazioni tra epidermide e derma; l'epidermide embrionale (ectoblasto) mantiene infatti a lungo numerose possibilità differenziative, con un repertorio che naturalmente è diverso nelle diverse classi: peli nei Mammiferi, penne negli Uccelli, e così via. Il tipo e la distribuzione dei derivati cutanei che si formano nelle diverse zone, per es. dell'arto, dipendono però specificamente dalla sede di provenienza del derma (mesoblasto) con il quale l'epidermide è posta a contatto (fig. 4); a livello moleco-

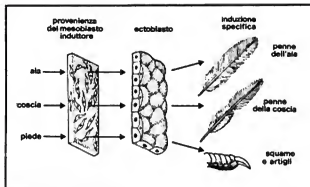



Fig. 4. Formazione dei derivati cutanei nell'arto del pollo. Il tipo e la distribuzione dei derivati dipendono specificamente dalla sede di provenienza del derma (mesoblasto) induttore (interazione istruttiva; per ulteriori spiegazioni v. testo). (*Da Saunders, modificata e ridisegnata*).

influenze istruttive

influenze permissive

determinazione e differenziamento

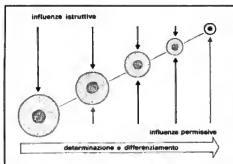



Fig. 5. Importanza relativa delle influenze istruttive e permissive nel corso dello sviluppo (per ulteriori spiegazioni v. testo). (*Da Saxén, modificata e ridisegnata*).

lare si è dimostrato che dall'influenza del derma dipende la sintesi, nelle cellule epidermiche, dell'uno o dell'altro dei tipi di cheratina caratteristici dei diversi derivati cutanei.

Nell'interazione *permissiva* l'induttore agisce su un tessuto già determinato. Ciò significa che la scelta da parte delle cellule competenti di una delle diverse opzioni differenziative è già irreversibilmente avveouta; l'induzione non la può modificare, ma provoca una sequenza di eventi che ne rendono possibile l'espressione fenotipica.

Di tipo permissivo è la maggior parte delle interazioni epitelio-mesenchimali che intervengono nella organogenesi di molte ghiandole (v. MORFOGENESI); tra gli esempi più studiati il rene, le ghiandole mammarie, le ghiandole salivari, il pancreas.

Particolarmente dimostrativo di un elevato grado di permissività è lo sviluppo del rene, nel quale la formazione e la organizzazione *in vitro* di tubuli può essere indotta, oltreché da mesenchima proveniente da altre sedi

A

B

C

D

Fig. 6. Rappresentazione schematica dei diversi possibili meccanismi di trasmissione dei segnali induttori. *A*) Diffusione extracellulare; *B*) interazione mediata dalla matrice intercellulare; *C*) comunicazione diretta, con presenza sulle superfici cellulari di siti complementari; *D*) comunicazione diretta intercitoplasmatica mediante giunzioni (per ulteriori spiegazioni v. testo). (*Da Saxén, modificata e ridisegnata*).

(per es. le ghiandole salivari), anche da tessuto nervoso. Nella organogenesi del pancreas è invece possibile osservare con chiarezza la transizione tra una breve fase iniziale nella quale occorrono interazioni istruttive (la presenza cioè di mesenchima omologo, specifico) ed un periodo successivo, più prolungato, durante il quale il differenziamento dell'epitelio entoblastico prosegue anche in presenza di mesenchima proveniente da altre zone dell'embrione. Il mesenchima è sempre necessario, ma la sua specificità è richiesta solo all'inizio dello sviluppo.

Dallo studio di questo e di altri modelli è perciò derivata una ipotesi generale (graficamente rappresentata nella fig. 5) che ammette nell'induzione una sequenzialità caratterizzata dalla progressiva diminuzione delle influenze istruttive e dal corrispondente aumento di quelle permissive.

Restano ora da considerare i possibili meccanismi con i quali avviene la trasmissione del segnale (la cui natura chimica è peraltro, come si è detto, ignota nella maggior parte dei casi). Lo faremo brevemente, poiché l'argomento è stato trattato anche in altre voci (v. soprattutto EMBRIOLOGIA, *embriologia sperimentale*), considerando lo schema della fig. 6 nel quale sono rappresentate varie possibilità.

Il primo tipo di interazione (*A*) è quello nel quale le cellule dell'induttore producono e/o rilasciano molecole che agiscono a distanza; l'induzione avviene mediante la diffusione extracellulare di queste sostanze dal luogo di produzione al bersaglio, rappresentato dalle cellule competenti. È un meccanismo simile per alcuni aspetti a quello dell'azione ormonale, anche se in questo caso la distanza fra sorgente e bersaglio è enormemente minore; interviene probabilmente nell'induzione primaria (fattori proteici neuralizzante e mesodermizzante) nella quale cordomesoblasto ed ectoblasto sono sempre separati da uno spazio di almeno 500 Å, e nel passaggio del « fattore mesenchimale » (glicoproteico?) dal quale dipende la morfogenesi del pancreas.

Nel secondo tipo di interazione (*B*) l'effetto inducente è mediato dalla matrice intercellulare. Le cellule la producono e ne regolano la composizione chimica assai variabile e probabilmente specifica per ciascun tessuto, soprattutto per il tipo di glicosaminoglicani e di proteoglicani presenti; il segnale inducente sarebbe perciò rappresentato da un particolare ambiente extracellulare prodotto attorno alle cellule competenti da quelle induttrici. Si ritiene che molte interazioni di tipo permissivo — per es. la condrogenesi indotta nel mesoblasto dei somiti dalla corda dorsale o la formazione della cornea indotta dal cristallino — si verifichino con questo meccanismo.

Il terzo ed il quarto meccanismo si basano su interazioni cellulari dirette, realizzate dalla presenza di siti complementari sulle membrane (*C*) o dallo stabilirsi di giunzioni specializzate del tipo comunicante (*gap junctions*) (*D*). Nel primo caso non vi è passaggio di sostanze, ma trasduzione attraverso la membrana di segnali rappresentati dalle modificazioni indotte nei recettori di superficie; nel secondo invece ioni e piccole molecole passano dall'uno all'altro citoplasma (v. MORFOGENESI). L'importanza di queste interazioni cellulari dirette, che le prime esperienze di induzioni transfiltro sembravano aver diminuito (v. EMBRIOLOGIA, *embriologia sperimentale*), è stata rivalutata soprattutto negli ultimi anni; si è potuto infatti dimostrare con l'uso di nuovi filtri (i *Nuclepore*®, diversi dai *Millipore*® perché hanno sottilissimi canali anziché varchi in una trama di fibre) che l'induzione richiede un contatto fra cellule — mediante prolungamenti citoplasmatici che attraversano i pori — anche in feno-

Digitized by Google

meni, come la tubulogenesi renale, che si ritenevano dovuti alla diffusione di sostanze.

Un ultimo punto che qui è importante considerare riguarda la « patologia » dell'induzione, cioè lo studio di quei fenomeni anormali di sviluppo e differenziamento nei quali si mette in evidenza un meccanismo patogenetico basato su un disturbo delle interazioni cellulari di tipo induttivo. L'assenza o il difettoso svolgimento di queste interazioni possono infatti determinare una espressione alterata delle potenzialità genetiche della cellula, e di conseguenza una morfogenesi anormale (anomalie congenite) o la mancanza di controllo sulla moltiplicazione e sul differenziamento di una popolazione cellulare (trasformazione neoplastica).

La conoscenza di questo tipo di fenomeni patologici trova ovviamente grossi limiti nella mancanza di « certezze » — più volte sottolineata — sui meccanismi che permettono le interazioni induttive normali. Ciò vale soprattutto per la trasformazione neoplastica, sulla quale non ci soffermeremo in questa sede limitandoci a ricordare che — anche se l'idea di un rapporto fra i due fenomeni non è nuova — mancano a tutt'oggi evidenze sperimentali sufficienti a definire la natura di questo rapporto.

Vi sono invece numerosi casi ben documentati di anomalie dello sviluppo (*dismorfogenesi*) che dipendono da una alterata interazione induttiva. Il disturbo può dipendere da tre ordini di cause, a loro volta provocate da fattori genetici o epigenetici: l'alterata produzione e/o rilascio da parte dell'induttore della sostanza segnale, la diminuita o mutata competenza del bersaglio, il blocco nella trasmissione del segnale (perdita del « contatto »). Una analisi di questi processi può essere compiuta in condizioni sperimentali ottenute esponendo i tessuti interagenti a trattamenti chimici o fisici che li modificano separatamente o contemporaneamente, oppure realizzando combinazioni tra tessuti di individui normali e di mutanti nei quali il tipo di anomalia osservata suggerisce il disturbo di un fenomeno induttivo.

Ricerche condotte su mutanti forniscono esempi dei tre possibili meccanismi sopra indicati. Dalla assente o insufficiente produzione di un fattore mesenchimale dipendono il mancato sviluppo dell'ala nel mutante « *wingless* » del pulcino e le anomalie di sviluppo delle ghiandole mammarie e dell'apparato urogenitale nel mutante *Tfm* (*Testicular feminization syndrome*) del topo.

Tra i molti casi nei quali la dismorfogenesi può essere ricondotta ad una alterata competenza del tessuto bersaglio sono da ricordare la mancata formazione delle vescicole ottiche dall'ectoblasto nel mutante « *eyeless* » dell'axolotl (forma larvale neotenica dell'anfibio urodelo *Ambystoma mexicanum*) e l'assenza della condrogenesi — normalmente indotta nel mesoblasto dei somiti dalla corda — in uno dei mutanti del *locus* T del topo.

Un esempio del terzo meccanismo, cioè di una ostacolata trasmissione del segnale induttore, si trova studiando una mutazione (« *talpid* ³ ») del pulcino che altera profondamente la morfogenesi degli arti; mentre nell'arto di un embrione normale ectoblasto e mesenchima sono interconnessi da numerosi prolungamenti citoplasmatici delle cellule mesenchimali che si pongono in contatto con la lamina basale dell'ectoblasto, nel mutante questi prolungamenti sono molto più piccoli e ridotti di numero.

Bibliografia

Balinsky B. I., *Introduzione alla embriologia*, 1980, Zanichelli, Bologna.
Berrill N. J., Karp G., *Development*, 1976, McGraw-Hill, New York.
Browder L. W., *Developmental Biology*, 1980, Saunders, Philadelphia.
Connelly T. G., Brinkley L. L., Carlson B. M. eds., *Morphogenesis and Pattern Formation*, 1981, Raven, New York.
Dollander A., Fenart R., *Eléments d'embryologie*, 1970, Flammarion, Paris.
Ebert J. D., Sussex I. M., *Interacting Systems in Development*, 1970, Holt, New York.
Ede D. A., *An Introduction to Developmental Biology*, 1978, Blackie, Glasgow.
Fleischmajer R., Billingham R. E. eds., *Epithelial-Mesenchymal Interactions*, 1968, Williams & Wilkins, Baltimore.
Garrod D. R. ed., *Specificity of Embryological Interactions*, 1978, Chapman & Hall, London.
Ham R. G., Veomett M. J., *Mechanisms of Development*, 1980, Mosby, St. Louis.
Houillon C., *Embriologia dei Vertebrati*, 1973, Ambrosiana, Milano.
Karkinen-Jaaskelainen M., Saxén L., Weiss L. eds., *Cell Interactions in Differentiation*, 1977, Academic Press, New York.
Nakamura O., Toivonen S. eds., *Organizer. A Milestone of a Half-Century from Spemann*, 1978, North-Holland, Amsterdam.
Rutter W. J., *Cell Communication in Embryological Development: the Role of Distal and Proximal Signals*, in Papaconstantinou J., Rutter W. J. eds., *Molecular Control of Proliferation and Differentiation*, 1978, Academic Press, New York.
Saunders J. W., *Patterns and Principles of Animal Development*, 1970, Macmillan, New York.
Saxén L., Toivonen S., *Primary Embryonic Induction*, 1962, Logos Press, London.
Saxén L., Karkinen-Jaaskelainen M., Lehtonen E., Nordling S., Wartiovaara J., *Inductive Tissue Interactions*, in Poste G., Nicolson G. L. eds., *The Cell Surface in Animal Embryogenesis and Development*, 1976, North-Holland, Amsterdam.
Spemann H., *Embryonic Development and Induction*, 1938, Yale Univ. Press.
Tarin D. ed., *Tissue Interaction in Carcinogenesis*, 1972, Acad. Press, New York.
Waddington C. H., *Organisers and Genes*, 1940, Cambridge Univ. Press.
Waddington C. H., *New Patterns in Genetics and Development*, 1963, Columbia Univ. Press, New York.
Wessels N. K., *Tissue Interactions and Development*, 1977, Benjamin, Menlo Park, Calif.

SALVATORE RUSSO-CAIA

ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ

F. *Organisation mondiale de la Santé*. - I. *World Health Organisation*. - T. *Weltgesundheitsorganisation*. - S. *Organización Mundial de la salud*.

SOMMARIO

Fondazione e natura

L'atto di nascita dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) risale al luglio del 1946, quando da 64 Stati riuniti a New York ne venne sottoscritta la Costituzione. Una Commissione *ad interim* fu incaricata di continuare le attività già di competenza della Lega d'Igiene della Società delle Nazioni e dell'Organizzazione Internazionale d'Igiene Pubblica. A detta Commissione venne anche affidato il compito di predisporre il programma di lavoro della Prima Assemblea Mondiale della Sanità che si riunì a Ginevra il 24 luglio 1948.

L'OMS, la cui sede centrale fu posta a Ginevra, è una delle organizzazioni tecniche, dette «specializzate» dell'Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU) ma non a questa subordinata. Infatti, un accordo bilaterale fra l'OMS e l'ONU prevede l'istituzione della rappresentanza reciproca, lo scambio d'informazioni e l'adozione di procedure amministrative comuni. Analoghi accordi regolano i rapporti fra l'OMS ed altre organizzazioni «spe-

Digitized by Google

cializzate» delle Nazioni Unite, quali, ad es., l'Organizzazione Internazionale del Lavoro (BIT), l'Organizzazione Internazionale delle Telecomunicazioni (OIT), l'Organizzazione Internazionale dell'Aviazione Civile (OIAC), la FAO, etc.

L'OMS è un Ente di diritto pubblico e dispone dei propri organismi direttivi e del proprio bilancio che è fondato sulle contribuzioni dei vari Stati membri (152 al 1980).

Finalità e funzioni

L'OMS non deve essere considerata come una struttura supernazionale della Sanità, ma piuttosto come un organismo intergovernativo, il cui carattere, finalità e funzioni vengono definite dalla Costituzione.

L'obiettivo generale che l'Organizzazione si prefigge appare nel preambolo della sua Costituzione e statuisce che «il possesso delle condizioni migliori di salute raggiungibili rappresenta uno dei diritti fondamentali di ogni essere umano, qualunque siano la sua razza, la sua religione, le sue opinioni politiche e la sua condizione economica e sociale». La salute è definita come uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non solamente come assenza di malattia.

Altri due principi ispirano le norme funzionali dell'OMS, e precisamente i seguenti:

a) i Governi di ogni Stato membro sono i responsabili della salute delle loro popolazioni e devono, quindi, predisporre e mettere in atto tutte le misure adeguate per elevarne il livello;

b) per il raggiungimento del migliore stato sanitario della popolazione, incombe al Governo di tenere informata l'opinione pubblica e di ottenere l'attiva collaborazione delle comunità.

La Costituzione affida all'OMS il compito precipuo di motivare, incoraggiare e aiutare i Governi a far fronte alle responsabilità che loro incombono in materia di stato di salute delle popolazioni e a suscitare l'attiva partecipazione del pubblico alla soluzione dei problemi sanitari. Tuttavia, l'OMS non fornisce un'assistenza ai Governi degli Stati membri se non dietro loro specifica richiesta e secondo modalità statuite dall'Assemblea Mondiale.

Le funzioni fondamentali dell'OMS consistono, dunque, nel: *a*) promuovere lo sviluppo ed il perfezionamento dei servizi sanitari; *b*) raccogliere e diffondere le informazioni concernenti la Sanità Pubblica; *c*) stimolare la ricerca biomedica e l'applicazione dei più recenti ritrovati nel campo della cura e della prevenzione delle malattie.

Organi e struttura

Tre organi assicurano il funzionamento dell'OMS: *L'Assemblea Mondiale della Sanità*, il *Consiglio Esecutivo* e il *Segretariato.*

Le sessioni dell'*Assemblea Mondiale* si tengono annualmente, di solito a Ginevra, nel mese di maggio. Ogni Stato dispone di un voto ed è rappresentato da una Delegazione di 3 membri effettivi, più un certo numero di supplenti e di Consiglieri tecnici. Compiti principali dell'Assemblea sono di discutere e approvare il programma e il bilancio dell'Organizzazione e di prendere le decisioni sulle maggiori questioni di politica sanitaria generale. Salvo disposizioni contrarie, le sedute dell'Assemblea sono aperte al pubblico.

Al *Consiglio Esecutivo* seggono personalità aventi competenza tecnica nel campo sanitario, designate da ciascuno dei 30 Stati membri, che, a turno, sono chiamati a farne parte su decisione dell'Assemblea.

Il Consiglio si riunisce almeno 2 volte all'anno e le sue prerogative principali consistono nel mettere in esecuzione le risoluzioni dell'Assemblea, di predisporre l'ordine del giorno delle sessioni assembleari e di sottomettere a essa il programma di lavoro per un periodo determinato. Il Consiglio agisce ovviamente a nome di tutti gli Stati membri dell'OMS e non solo di quelli che lo compongono.

Il *Segretariato* è costituito da personale dei quadri dell'Organizzazione ed è presieduto dal Direttore Generale, che ne è il responsabile tecnico e amministrativo. Il reclutamento del personale è strutturato in modo da garantire, non solo l'efficienza tecnica del Segretariato, ma anche la sua rappresentatività internazionale. I funzionari dell'OMS non possono ricevere istruzioni da alcuna Autorità estranea all'Organizzazione.

L'OMS dispone di una struttura decentralizzata; esistono, in effetti, una Organizzazione centrale con sede a Ginevra e 6 Organizzazioni regionali, ciascuna diretta da un *Comitato Regionale* e dotata di un *Ufficio Regionale* presieduto da un Direttore.

Gli Uffici Regionali hanno sede, rispettivamente, a Brazzaville (Africa, al sud del Sahara), Washington (Americhe), Alessandria d'Egitto (Mediterraneo Orientale), Copenhagen (Europa), Nuova Delhi (Asia sud-orientale) e Manila (Pacifico Occidentale).

Il Direttore Generale è nominato, per un periodo rinnovabile di 5 anni, dall'Assemblea Mondiale, su proposta del Consiglio Esecutivo; i Direttori Regionali sono nominati da quest'ultimo, per un uguale periodo di tempo, su indicazione dei rispettivi Comitati Regionali.

I membri del personale della Sede centrale dell'Organizzazione sono nominati dal Direttore Generale; quelli dipendenti dagli Uffici Regionali vengono reclutati sulla base di norme concordate fra il Direttore Generale e i Direttori Regionali rispettivi.

Campi di attività

Tra le numerose funzioni statuite dalla Costituzione, emergono le seguenti:

a) cooperare al rafforzamento dei Servizi sanitari nazionali e fornire, su richiesta dei Governi, ogni forma di assistenza tecnica;

b) assicurare la raccolta e la tempestiva distribuzione d'informazioni d'epidemiologia e di statistica sanitaria;

c) stimolare le attività di lotta e di prevenzione contro le malattie;

d) promuovere le misure di prevenzione contro gli incidenti, la malnutrizione e quelle intese al miglioramento degli alloggi, delle condizioni di lavoro, del livello economico-sociale, dell'igiene ambientale, dell'utilizzazione del tempo libero, etc.;

e) facilitare la collaborazione tra i gruppi di operatori scientifici che contribuiscono al progresso in campo sanitario;

f) proporre convenzioni e regolamenti internazionali in materia di Sanità pubblica;

g) promuovere le azioni di protezione della madre e del bambino, nonché quelle d'igiene mentale;

h) stimolare e orientare la ricerca scientifica nel campo della Sanità pubblica e favorire il miglioramento della formazione delle varie categorie di personale sanitario;

i) stabilire delle nomenclature internazionali, standardizzare i metodi diagnostici e promuovere l'adozione di norme internazionali per la salvaguardia dei prodotti alimentari, farmaceutici e biologici;

l) contribuire a formare un'opinione pubblica illuminata in materia di questioni sanitarie.

Le possibilità d'intervento dell'OMS in ognuno dei vasti campi d'azione sopra elencati, dipendono, ovviamente, da molteplici fattori, primi fra i quali il livello del pro-

Digitized by Google

gresso scientifico, la disponibilità di efficaci mezzi di prevenzione e di lotta, l'esistenza di risorse finanziarie, organizzative, logistiche e umane adeguate.

In taluni campi e, in modo particolare, in quello delle malattie infettive, le conoscenze scientifiche e gli strumenti di lotta appaiono, in generale, sufficienti per lo sviluppo di efficaci campagne di lotta; difettano talvolta, per contro, le risorse umane, finanziarie e logistiche. Il problema da risolvere è sempre e sostanzialmente quello di assicurare la massima efficienza dei mezzi tecnici a disposizione nelle condizioni di massima economicità possibile.

In altri campi, come, ad es., quello di alcune malattie trasmissibili e non trasmissibili, la carenza di conoscenze e di mezzi adeguati non consentono ancora un attacco frontale: di conseguenza, gli sforzi sono orientati soprattutto a stimolare e coordinare la ricerca internazionale in materia.

Altre risorse tecniche vengono utilizzate per l'organizzazione e lo sviluppo dei Servizi sanitari e il miglioramento delle condizioni di vita degli individui e dei nuclei familiari. Tali attività implicano l'apporto di personale qualificato, la promozione di più favorevoli condizioni ambientali e la raccolta e diffusione di informazioni atte all'elaborazione ed alla realizzazione di piani e programmi d'azione.

Lotta contro le malattie

Le malattie trasmissibili, originate sia da virus che da rickettsie, batteri, parassiti o funghi, a causa della loro estrema diffusione costituiscono una delle maggiori preoccupazioni dell'OMS.

Uno dei compiti prioritari dell'Organizzazione è di raccogliere, centralizzare, elaborare e diffondere i dati epidemiologici forniti dagli Stati membri e, in primo luogo, quelli riferentisi alle malattie che soggiacciono al Regolamento Sanitario Internazionale, quali la peste, il colera, la febbre gialla, il tifo esantematico oltre alla febbre ricorrente, l'influenza, la poliomielite, la malaria e, fino al 1980 il vaiolo.

Le segnalazioni provenienti dalle Amministrazioni sanitarie competenti e le informazioni scaturenti da altre fonti vengono pubblicate in un Estratto Epidemiologico Ebdumadario che appare, senza interruzione, fin dal 1° aprile 1926, quando la redazione di detto bollettino era curata dalla Lega d'Igiene della Società delle Nazioni.

Fra le malattie parassitarie, la *malaria* è quella che ha ritenuto maggiormente l'attenzione dell'OMS; la sua incidenza è stata considerevolmente ridotta, ma la speranza di pervenire all'eradicazione mondiale di questo flagello è attualmente sfumata. L'OMS continua a farsi promotrice di un intenso sforzo internazionale di ricerca e sperimentazione di nuovi insetticidi, di nuovi presidi farmaceutici e profilattici (ad es., di vaccini antimalarici) e di strumenti efficaci di lotta contro gli artropodi vettori anche di altre malattie parassitarie come la *leishmaniosi*, la *tripanosomiasi*, la *schistosomiasi* e l'*oncocercosi*. Contro quest'ultima malattia, importante causa di cecità, è in corso una campagna d'eradicazione che si attua contemporaneamente in un gruppo di Paesi dell'Africa occidentale (Ghana, Costa d'Avorio, Alto Volta, Niger, Mali, Togo e Benin), in stretta collaborazione tra i Governi interessati, l'OMS, il Programma delle Nazioni Unite per lo sviluppo (PNUD), la Banca Internazionale per la Ricostruzione e lo Sviluppo (IBRD) e la FAO.

I progressi compiuti nella lotta contro le malattie d'origine batterica costituiscono uno dei successi della medicina moderna; peraltro molti sforzi dovranno ancora esser spiegati contro talune di esse.

L'Organizzazione incoraggia e coordina le ricerche per la prevenzione e la cura delle *salmonellosi*, delle *malattie diarroiche*, della *peste*, del *tetano*, della *difterite*, delle *strepto-* e *stafilococcie* e della *pertosse*.

Contro la *meningite cerebrospinale*, che già si giovava della somministrazione di sulfamidici, sia a scopo terapeutico che profilattico, si dispone oggi di un vaccino la cui efficacia è stata sperimentata e confermata nella cosiddetta «zona della meningite» che comprende 5 Paesi africani situati fra l'8° e il 16° parallelo Nord.

Contro la *tubercolosi polmonare*, che è in spontanea regressione nei Paesi industrializzati, ma che rimane un problema maggiore di Sanità pubblica in molti fra quelli in via di sviluppo, la vaccinazione col BCG e la chemioterapia continuano a dare validi risultati.

Molto impegno richiede anche la lotta contro la *lebbra*, che costituisce anch'essa un grave problema per molti Paesi (ca. 70) di tre Continenti, ove si registrano ancora ca. 15 milioni di lebbrosi.

Altro vasto problema è costituito dalle *malattie a trasmissione sessuale* (*sifilide*, *gonorrea*, *pian*, etc.) che mostrano tendenza alla ridiffusione ed il cui controllo implica azioni, non soltanto sanitarie, ma anche sociali ed educative.

La vittoriosa campagna d'eradicazione del *vaiolo* rappresenta una fra le grandi realizzazioni dell'OMS. Iniziato nel 1967, il programma ha ridotto il numero dei casi notificati da 2.500.000 a 218.000 nel 1974 e a zero nel 1978; l'eradicazione mondiale di detta entità nosologica è stata ufficialmente dichiarata nel 1980 dalla 33ª Assemblea Mondiale della Sanità.

La possibilità d'abbandonare, ormai, la pratica della vaccinazione antivaiolosa sistematica di massa, che fino al 1979 comportava l'impiego di ben 250.000.000 di dosi di vaccino, comporta un'economia annua di oltre 1200 milioni di dollari, che potrebbe essere devoluta allo sviluppo dei Paesi socioeconomicamente meno privilegiati.

Il programma di lotta contro le *malattie non trasmissibili* dà la precedenza al *cancro*, alle *malattie cardiovascolari*, alle *turbe genetiche* e a *quelle mentali*, ivi inclusi l'*alcolismo* e le *tossicomanie*.

L'*immunologia* riceve attenzione e mezzi proporzionali alla sua crescente importanza; l'Organizzazione sostiene dei Centri di formazione e di ricerca in immunologia, specie nei Paesi dove l'alta incidenza di malattie batteriche e parassitarie è causa d'elevata mortalità e morbilità.

Per terminare questa rapida rivista delle attività condotte sotto l'egida dell'OMS, non potrà tacersi l'ambizioso programma di giustizia sociale che mira a portare tutta la popolazione mondiale a un livello di salute tale da poter garantire un'esistenza socialmente ed economicamente produttiva. Tale programma è stato reso noto e proposto agli Stati membri in occasione della Conferenza Internazionale sulle cure primarie tenutasi ad Alma-Ata (U.R.S.S.) nel settembre del 1978 e statuito in una Dichiarazione che costituisce la *Magna Charta* della Sanità pubblica per il sec. xx. In essa viene lanciato un solenne appello in vista di un'azione concertata sul piano nazionale e internazionale tendente allo sviluppo e alla realizzazione, in ogni paese del mondo, di « provvedimenti essenziali » di Sanità pubblica, in conformità allo spirito di cooperazione tecnica ed economica del nuovo ordine mondiale.

Sono definiti «provvedimenti essenziali» quelli che si fondano su metodologie e tecniche pratiche, scientificamente valide, socialmente accettabili, accessibili individualmente e collettivamente e a un costo sostenibile dalle comunità, dalle quali si richiedono atteggiamenti di autoresponsabilità e di autogestione.

Tali «provvedimenti essenziali» devono far parte integrante del sistema dei Servizi sanitari nazionali e presumono una coscienza e una volontà politica di collaborazione internazionale capaci di mobilitare ed utilizzare razionalmente le risorse economiche, della mente e dello spirito disponibili, canalizzandole verso il raggiungimento dell'obiettivo della «salute per tutti nell'anno 2000».

FRANCESCO LUIGI ODDO

Digitized by Google

ORGANOFOSFORICI ESTERI

F. *esters organo-phosphoriques.* - I. *organophosphoric esters.* - T. *Organphosphorestere.* - S. *ésteres organo-fosfóricos.*

Cenni storici

Il primo composto organofosforico (tetraetilpirofosfato, TEPP) è stato sintetizzato nel 1854, il dimetil- e i dietil-fosforofluoridrati nel 1932; le loro proprietà tossiche hanno indotto il chimico Schrader in Germania a sintetizzare composti simili da destinare principalmente all'uso agricolo come insetticidi. Per alcuni di essi, volatili e a tossicità particolarmente elevata, si è pure prospettato, durante la Seconda Guerra Mondiale, l'impiego per scopi bellici (gas nervini: tabun, sarin, soman [v. AGGRESSIVI CHIMICI]). Ca. 50.000 composti organofosforici sono stati finora studiati per le loro proprietà insetticide; ca. 40 ne sono stati prodotti in molti paesi su scala industriale. Questi insetticidi, nonostante la loro elevata tossicità (v. sotto) non limitata agli insetti, sono usati in quantità crescenti in agricoltura nella lotta antiparassitaria. Essi stanno sostituendo progressivamente, dalla metà degli anni '60, i composti clororganici (per es. DDT, eptacloro, aldrin) perché subiscono una più rapida degradazione nell'ambiente (suolo, acqua): sono quindi meno persistenti e causano minori danni all'equilibrio ecologico.

Gli insetticidi organofosforici sono stati una causa frequente di intossicazioni, sia professionali, sia accidentali, sia dolose (soprattutto il parathion, uno dei più largamente usati dal 1944, e uno dei più tossici).

In Italia, nell'anno 1978, sono state consumate (o comunque messe in distribuzione) oltre 34.000 tonnellate di insetticidi a base di esteri organofosforici (di cui ca. 2700 di parathion e altrettante di diazinone, 1370 sia di metilparathion che di azinphos-metile, 1200 di dimethoate e 800 di malathion).

V. anche: INSETTICIDI (VII, 2050).

Rapporti tra struttura chimica e attività biologica

La formula generale dei composti organofosforici (anticolinesterasici) è presentata nella tab. I. Il gruppo X, il più acido della molecola (*leaving group*: fluoro-, ciano-, *p*-nitrofenossi-, dietilfosfato- o altro), reagisce con il sito esterasico delle colinesterasi formando l'enzima fosforilato e impedendo la reazione con il substrato (fig. 1, *A*, *B* e *C*). Il gruppo X, in alcuni casi (per es. ecotiopato), contiene un azoto quaternario che, reagendo anche con il sito anionico dell'enzima, forma un complesso particolarmente stabile. I gruppi R_1 e R_2, spesso uguali, sono radicali alchilici e alcossilici, arilici, arilossici e altri. Dalla loro natura dipende in gran parte la stabilità dell'enzima fosforilato, cioè la maggiore o minore «irreversibilità»

TAB. I. ALCUNI COMPOSTI ORGANOFOSFORICI DI INTERESSE TOSSICOLOGICO E FARMACOLOGICO

$$(R_1)(R_2)P(=O)X$$

Formula generale

Formula	Nome, sinonimi	LD_{50} nel ratto mg/kg/per os	Osservazioni
$(i\text{-}C_3H_7O)_2P(=O)F$	di-isopropilfosforo fluoridrato, DFP, dyflos, fluostigmina, isofluorofato	7,5	Uno dei primi composti sintetizzati e il più studiato negli animali da laboratorio Liposolubile, inibitore irreversibile Usato nel trattamento del glaucoma Causa neurotossicità ritardata
$(CH_3)_2N(C_2H_5O)P(=O)CN$	etil-N-dimetilfosforamido cianidato, tabun	300 *	Gas nervino estremamente tossico
$(i\text{-}C_3H_7O)(H_3C)P(=O)F$	isopropilmetilfosforo fluoridrato, sarin	220-300 *	Gas nervino estremamente tossico
$(CH_3)_3CCH(CH_3)O(H_3C)P(=O)F$	pinacolil metilfosforo fluoridrato, soman	30 **	Gas nervino estremamente tossico

* per inalazione, in mg/min/m³; ** per inalazione, nel topino.

TAB. I. ALCUNI COMPOSTI ORGANOFOSFORICI DI INTERESSE TOSSICOLOGICO E FARMACOLOGICO (*segue*)

$$R_1R_2P(=O)X$$

Formula generale

Formula	Nome, sinonimi	LD_{50} nel ratto mg/kg/per os	Osservazioni
$(CH_3O)_2P(=S)-O-C_6H_4-NO_2$	dietil-*p*-nitrofenil fosfotionato, parathion, E-605, Niran®, AAT, Etilon®, Folidol®	13	Insetticida largamente usato in agricoltura, la causa più frequente delle intossicazioni professionali e accidentali
$(C_2H_5O)_2P(=O)-O-C_6H_4-NO_2$	dietil-*p*-nitrofenil fosfato; paraoxon, Mintacol®	3,5	Metabolita attivo del parathion. Usato nel trattamento del glaucoma
$(C_2H_5O)_2P(=S)-O-C_6H_4-NO_2$	dimetil-*p*-nitrofenilfosfotiooato; metilparathion	14	Insetticida largameote usato, viene metabolizzato in metilparaoxon
$(C_2H_5O)_2P(=O)-O-P(=O)(OC_2H_5)_2$	tetraetilpirofosfato; TEPP	1,1	Uno dei primi insetticidi usati in agricoltura, labile
$(C_2H_5O)_2P(=S)-O-$ pirimidina (i-C_3H_7, CH_3)	O,O-dietil-O-(2-isopropil-4-metil-6-pirimidil) tiofosfato, diazinone; Basudio®, Diazitol®, neocidol	108	Insetticida largamente usato
$(CH_3O)_2P(=S)-S-CH_2-N$ (benzotriazinone)	O,O-dimetil-S-(benzaminometil) tiofosfato; azinphos-metile; Gusathion®; Guthion®	13	Insetticida largamente usato
$(CH_3O)_2P(=S)-S-CH_2-C(=O)-NH-CH_3$	O,O-dimetil-S-(N-metilcarbamoil-metil) ditiofosfato; dimethoate; Cygon®	215	Insetticida largamente usato
$(CH_3O)_2P(=S)-S-CH(COOC_2H_5)CH_2COOC_2H_5$	O,O-dimetilditiofosfato del dietilmercaptosuccinato; malathion	1375	Insetticida largameote usato. Altamente selettivo: rapidamente idrolizzato nei mammiferi e negli uccelli, ma non negli insetti
$(C_2H_5O)_2P(=O)SCH_2CH_2N^{\oplus}(CH_3)_3\ I^{\ominus}$	dietossifosfoniltiocolina ioduro; ecotiopato; Phospholine®	0,5 ***	Inibitore irreversibile. Usato nel trattamento del glaucoma
$(i\text{-}C_3H_7HN)_2P(=O)F$	bis-(isopropilamino) fluorofosfato; mipafox; Isopestox®	2-10	Usato oel passato come insetticida Causa neurotossicità ritardata

*** sottocute, nel topino.

Digitized by Google

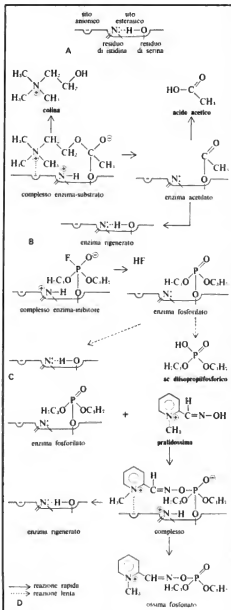



Fig. 1. Sito attivo dell'acetilcolinesterasi (*A*) e reazione con l'acetilcolina (*B*), con l'estere organofosforico DFP (*C*) e con la pralidossima (*D*).

dell'inibizione delle colinesterasi. I metil- ed etilderivati dell'enzima fosforilato subiscono un'idrolisi spontanea; la rigenerazione delle colinesterasi richiede alcune ore. Nel caso di gruppi alchilici secondari o terziari (per es., isopropil-) l'idrolisi spontanea non avviene e la rigenerazione della molecola è legata alla biosintesi proteica. La stabilità dell'enzima fosforilato viene ulteriormente rinforzata nel processo di «invecchiamento», il quale consiste nel distacco di uno dei gruppi R_1 o R_2. L'ossigeno (formula generale tab. I) in molti insetticidi è sostituito dal solfo. L'azione tossica dei tiocomposti è però più lenta perché dipende dalla loro metabolizzazione in composti contenenti ossigeno a opera di enzimi microsomali d'origine prevalentemente epatica (tab. I, formula di parathion e paraoxon).

Tossicità e meccanismo d'azione

La maggior parte degli insetticidi organofosforici appartiene al gruppo definito a tossicità elevatissima, o elevata, dalla terminologia CEE (rispettivamente: classe I - DL_{50} *per os* nel ratto inferiore a 50 mg/kg, e classe II - DL_{50} compresa tra 50 e 500 mg/kg); solo una parte minore risulta moderatamente tossica (classe III - DL_{50} superiore a 500 mg/kg).

L'elevata tossicità dipende in gran parte dall'inibizione delle colinesterasi. L'acetilcolinesterasi specifica svolge un importante ruolo nella trasmissione sinaptica colinergica; e cioè nella trasmissione gangliare del sistema simpatico e parasimpatico, in quella neuromuscolare, in quella postgangliare del sistema parasimpatico (recettori muscarinici) e in parte di quello simpatico (recettori che innervano le ghiandole sudorifere), e nel S.N.C. (neuroni colinergici). L'enzima, capace di idrolizzare ca. 5-8 × 10^6 molecole di acetilcolina/min/centro attivo, è presente in alte concentrazioni nel sistema nervoso, il che rende possibile l'idrolisi istantanea dell'acetilcolina liberata dall'impulso nervoso nella sinapsi prima dell'arrivo dell'impulso successivo, sì da prevenire la desensibilizzazione del recettore colinergico.

La reazione dell'e. o. con l'acetilcolinesterasi impedisce l'idrolisi dell'acetilcolina (fig. 1, *C*) e causa l'accumulo del neurotrasmettitore, che è ritenuto uno dei meccanismi principali nella patogenesi della sintomatologia dell'intossicazione. Tale patogenesi consiste, infatti, nella stimolazione colinergica nei vari siti della neurotrasmissione con effetti muscarinici (salivazione, sudorazione, lacrimazione, miosi, spasmo della muscolatura liscia del tratto respiratorio e gastrointestinale), nicotinici, soprattutto nelle giunzioni neuromuscolari (fibrillazioni, fascicolazioni, tremori, contrazioni, paralisi muscolare) ed effetti centrali (solo per i composti liposolubili).

Sintomatologia dell'intossicazione acuta

La sequenza e l'intensità dei sintomi dipende, in parte, dalla via di penetrazione del composto. L'assorbimento percutaneo, attraverso le mucose o per inalazione si verifica nel caso dell'esposizione professionale. L'assorbimento orale è invece frequente nel caso delle intossicazioni accidentali e dolose.

La sintomatologia è più precoce e più pronunciata a carico del sistema respiratorio dopo inalazione, a carico del sistema gastrointestinale dopo ingestione, a carico del sistema oculare dopo esposizione locale. In generale l'inizio dei sintomi è più rapido dopo inalazione (pochi minuti) e più lento dopo esposizione cutanea (alcune ore).

A carico del sistema respiratorio si manifestano: rinorrea, secrezione di muco, spasmo della muscolatura

bronchiale con senso di costrizione al torace, difficoltà respiratorie e cianosi. A carico del sistema gastrointestinale appaiono: salivazione abbondante, nausea, vomito, dolori addominali e diarrea. A carico del sistema visivo si verificano: lacrimazione, offuscamento della visione, spasmo dei muscoli ciliari, perdita di accomodazione, dolori oculari, miosi con pupilla fissa a testa di spillo (ma anche, a volte, midriasi). A carico del sistema muscolare si manifestano: incoordinazione motoria, tremori, fibrillazioni e fascicolazioni muscolari localizzate, all'inizio, ai muscoli della lingua con rallentamento e disturbi del linguaggio, delle palpebre, poi a quelli del viso e del collo, con successive contrazioni tonico-cloniche generalizzate a cui può far seguito un'astenia muscolare, incontinenza degli sfinteri e paralisi dei muscoli respiratori. A carico del S.N.C. i sintomi più frequenti sono: ansia, irrequietezza, cefalea, vertigini, confusione mentale, disorientamento, sonnolenza e coma. La causa di morte prevalente è l'arresto respiratorio o edema polmonare.

Sintomatologia dell'intossicazione cronica

L'intossicazione cronica è caratterizzata dagli stessi sintomi, che, però, si instaurano più gradualmente. I segni premonitori di solito consistono in: vertigini, nausea, vomito, miosi; successivamente appaiono: salivazione, lacrimazione, sudorazione, seguite da dolori addominali e diarrea.

Un'intossicazione cronica può decorrere anche senza alcuna sintomatologia clinica (v. sotto: *diagnosi*) oppure presentarsi con la sintomatologia della neurotossicità ritardata (v. sotto).

Decorso clinico

Le differenze nel decorso clinico fra l'intossicazione acuta e quella cronica dipendono in gran parte dalla struttura chimica dell'e. o. (v. sopra: *rapporti tra struttura chimica e attività biologica*), cioè da un'attivazione metabolica dei tiocomposti, dalla maggiore o minore «irreversibilità» del complesso enzima-organofosforico, dalla distribuzione nei tessuti, e dalla velocità dell'inattivazione mediante i processi di detossificazione enzimatica. Questi consistono, prevalentemente, nell'idrolisi enzimatica del *leaving group* (nel caso del parathion, a opera della paraoxonasi) e dei carbossiesteri (nel caso del malathion e del dimethoate ad opera della carbossiesterasi plasmatica) con la formazione dei composti privi di attività anticolinesterasica che vengono eliminati, in gran parte, nell'urina.

Diagnosi

Un'intossicazione acuta grave viene diagnosticata in base all'anamnesi e alla sintomatologia. Tra le analisi di laboratorio, di particolare interesse appare la ricerca dei metaboliti dei vari organofosforici nell'urina (*p*-nitrofenolo, alchilfosfati e alchiltiofosfati, triclorofenoli, *p*-nitro-*m*-cresolo). Nei casi sospetti e nell'intossicazione cronica una marcata diminuzione delle colinesterasi sieriche ed eritrocitarie ha un importante valore diagnostico. Infatti essa, in una percentuale anche dell'80%, si manifesta prima della sintomatologia clinica. Controlli periodici su soggetti esposti per ragioni di lavoro agli insetticidi organofosforici (lavoratori dell'agricoltura e di alcune industrie chimiche) permettono di diagnosticare avvelenamenti subdoli; questi sono evidenziati da cadute (anche di scarsa entità) di attività enzimatica in relazione ai livelli anteriori all'esposizione o ai precedenti controlli.

Secondo le disposizioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'accertamento di una riduzione del 30% del livello pre-esposizione impone un controllo delle condizioni di lavoro del soggetto e la ripetizione delle analisi ad intervalli opportuni mentre una riduzione del 50% impone misure più drastiche, con una temporanea sospensione dal lavoro e una valutazione più approfondita della situazione.

Occorre però tener presente che il grado di inibizione delle colinesterasi sieriche ed eritrocitarie non corrisponde a quello delle acetilcolinesterasi presenti nelle sinapsi, dal quale dipendono gli effetti tossici.

Trattamento dell'intossicazione acuta

È necessario immediatamente allontanare il paziente dal luogo di intossicazione e procedere alla rimozione accurata dell'organofosforico non ancora assorbito mediante: 1) in caso di penetrazione, lavaggio della cute contaminata con acqua e sapone alcalino o con alcol etilico al 95%; 2) in caso di ingestione, se il vomito non è profuso e abbondante, lavaggio gastrico con sodio bicarbonato al 5%, seguito dalla somministrazione di carbone animale; è controindicata la somministrazione di latte, olio o altre sostanze grasse che facilitano l'assorbimento; 3) in caso di penetrazione oculare, irrigazioni locali con acqua o soluzione fisiologica. Nei casi di ostruzione delle vie respiratorie superiori, con depressione respiratoria, sono necessarie l'aspirazione del muco, mediante intubazione endotracheale o tracheotomia, e l'inalazione di ossigeno. In caso di arresto respiratorio, la respirazione artificiale eseguita a lungo offre buone probabilità di ripresa.

Il trattamento farmacologico vero e proprio prevede due tipi di intervento specifico: atropinizzazione e somministrazione di antidoti specifici, riattivatori delle colinesterasi.

Atropinizzazione. – Il trattamento con elevate dosi di atropina antagonizza efficacemente gli effetti dell'accumulo di acetilcolina nei recettori muscarinici, ivi compresa la secrezione tracheobronchiale e salivare, la broncocostrizione, alcuni effetti della stimolazione gangliare e alcuni effetti centrali. L'atropina, sostanzialmente, non antagonizza gli effetti dell'accumulo di acetilcolina nelle giunzioni neuromuscolari, causa di paralisi respiratoria. Essa deve essere somministrata al più presto nella dose iniziale di 2-4 mg (solfato di atropina) per adulto, per via intramuscolare o, meglio, se non c'è cianosi, per via endovenosa. Le dosi di 2 mg devono essere ripetute a intervalli di 10-30 min (o anche più frequentemente) fino alla scomparsa dei sintomi muscarinici; la salivazione persistente indica la necessità di ulteriori dosi di atropina. La dose giornaliera nelle 24 h successive all'intossicazione acuta può raggiungere perfino 50 mg. In seguito, la somministrazione parenterale può essere sostituita da quella orale di 1 o 2 mg, a intervalli di alcune ore, secondo la sintomatologia.

Riattivatori delle colinesterasi: ossime. – L'efficacia del trattamento con le ossime si basa sulla loro reazione chimica con l'enzima fosforilato, nella quale si forma ossima-fosfonato e viene rigenerato l'enzima (fig. 1, *D*). Il pralidossima metilsolfato è l'unico riattivatore-ossima registrato in Italia (N.R.: Contrathion).

La pralidossima deve essere somministrata al più presto possibile (in quanto la molecola dell'enzima fosforilato subisce un processo di «invecchiamento» diventando più resistente alla rigenerazione) alla dose iniziale, nell'adulto, di 1-2 g, preferibilmente mediante infusione endovenosa in soluzione fisiologica per 15-30 min, oppure mediante iniezione endovenosa prolungata almeno per 5 min. Le ossime non penetrano nel S.N.C.; sono invece

Digitized by Google

efficaci nelle giunzioni neuromuscolari causando una rapida regressione della paralisi muscolare soprattutto respiratoria. Tuttavia, se la debolezza muscolare persiste, una seconda dose di 1-2 g di pralidossima può essere ripetuta dopo 1 h.

Poiché i meccanismi di azione di atropina e pralidossima sono totalmente differenti, il trattamento con ambedue i farmaci appare particolarmente efficace nella maggior parte delle intossicazioni acute da composti organofosforici.

In alcuni paesi Europei (per es. Germania) viene usato un altro riattivatore, l'obidossima (Toxogonin®), più potente, ma possibile causa di successive alterazioni della funzionalità epatica.

Gli errori più frequenti nel trattamento dell'intossicazione acuta consistono nella somministrazione di dosi troppo basse di atropina, perché non viene considerato che l'intossicazione aumenta il grado di tolleranza verso questo farmaco. La durata della respirazione artificiale spesso non è sufficientemente prolungata. Si verificano casi in cui il paziente, dopo l'apparente regressione della sintomatologia, non è più tenuto sotto controllo costante (che dovrebbe essere protratto fino a 24-36 h) e rischia ricadute pericolose.

È inoltre controindicata la somministrazione di teofillina, morfina, barbiturici, fenotiazine. Quest'ultimo gruppo di farmaci è stato usato, nel passato, nella terapia delle intossicazioni acute, ma successivamente si è constatato che essi possono potenziare l'intossicazione stessa.

Neurotossicità ritardata

Alcuni e. o. (DFP, mipafox, leptofos) e alcuni triarilfosfati (per es. TOCP-triortocresilfosfato, impiegato nei liquidi idraulici, negli oli lubrificanti, nei ritardanti di fiamma e nei plastificanti) causano neuropatie ritardate.

Nel periodo del proibizionismo, oltre 16.000 persone sono rimaste paralizzate negli U.S.A. per aver consumato liquori allo zenzero adulterati con cresilfosfati (*ginger-Jake paralysis*, 1930). Nel 1959, in Marocco, ca. 10.000 persone furono colpite da paralisi dopo aver consumato olio vegetale adulterato con olio lubrificante.

Il quadro clinico della neuropatia ritardata si instaura dopo un periodo di latenza di 8-14 giorni dall'intossicazione acuta o in seguito a esposizione cronica. La sintomatologia consiste in parestesie (formicolio o bruciore, specialmente ai piedi) seguite da iposensibilità termica o dolorifica («a calza e guanto»), debolezza degli arti inferiori, fascicolazioni, dolorabilità, caduta del piede con andatura «a passo di gallo», un certo grado di atassia.

I sintomi progrediscono per ca. 2 settimane, poi rimangono stazionari per molte settimane. Nei casi lievi i sintomi regrediscono lentamente con un recupero completo o quasi completo. Nei casi gravi sopravviene la paralisi flaccida, che a volte si trasforma in paralisi spastica.

Il meccanismo dell'azione neurotossica, riproducibile in alcune specie di animali da laboratorio (anatra, gatto, pollo) consisterebbe nella fosforilazione spiccata (di oltre l'80%) dell'«esterasi neurotossica», l'enzima presente nel sistema nervoso (ma diverso dall'AChE specifica e dalla pseudocolinesterasi), che subisce un particolare processo di «invecchiamento», interferendo con altre proteine funzionalmente importanti. Dal punto di vista anatomopatologico, appaiono focolai sparsi di degenerazione walleriana che colpiscono prevalentemente le fibre motrici e sensoriali dei nervi lunghi degli arti e di quelli spinali e le regioni della fibra, prima quelle distali rispetto al corpo cellulare, poi quelle più prossimali (degenerazione «retrograda»).

Un rigonfiamento localizzato degli assoni, soprattutto di quelli di diametro maggiore (con un accumulo di neurofilamenti, mitocondri, reticolo endoplasmatico liscio e con frammentazione) è secondariamente complicato dalla demielinizzazione. Dopo alcune settimane compaiono fenomeni di rigenerazione con alterazioni reattive dei corpi cellulari (cromatolisi).

È stato recentemente dimostrato che un'enzima identico all'«esterasi neurotossica» del sistema nervoso è presente nei linfociti. Le analisi periodiche di questo enzima nella popolazione esposta per ragioni professionali ai composti organofosforici neurotossici potrebbero nel futuro rivelarsi un utile sistema di monitoraggio delle neuropatie, analogo a quello consistente in analisi periodiche delle colinesterasi eritrocitarie e sieriche, nella popolazione esposta ai composti anticolinesterasici.

Obbligo di denuncia

La legge 2 dic. 1975 n. 638 prescrive ai medici l'obbligo di denunciare all'Ufficiale sanitario ogni caso, anche solo sospetto, di intossicazione da antiparassitari entro 2 giorni da quello in cui ne siano venuti a conoscenza nell'esercizio della professione.

Nella denuncia devono essere indicati, oltre alle generalità e alla professione dell'intossicato, il prodotto che ha determinato l'avvelenamento, le circostanze nelle quali esso si è verificato, lo stato clinico e la terapia praticata. Il medico che viola le disposizioni previste è punito con un'ammenda.

Impiego terapeutico

L'unica indicazione terapeutica dei composti organofosforici è il glaucoma cronico semplice, a largo angolo, e il glaucoma acuto.

Essi sono usati localmente come miotici per il controllo dell'ipertensione endoculare. In Italia sono registrati i colliri contenenti ecotiopato ioduro *(phospholine iodide)* e paraoxon (con pilocarpina e carbaminoilcolina, nel collirio Mios®); all'estero anche DFP (Diflupyl®). Nei pazienti trattati con questi composti è però segnalato il pericolo di distacco della retina, oltre a disturbi collaterali dovuti a un eventuale assorbimento sistemico.

Bibliografia

Derache R., *Organophosphorus Pesticides. Criteria, Dose/Effect Relationship for Organophosphorus Pesticides. Commission of the European Communities*, 1977, Pergamon, Oxford.
Doull J. *et al.*, *Casarett and Doull's Toxicology - The Basic Science of Poisons*, 1980, Macmillan, New York.
Goodman Gilman A., Goodman L. S., Gilman A, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1980, 6 ed., Macmillan, New York.
Gosselin R. E., Hodge H. C. *et al.*, *Clinical Toxicology of Commercial Products, Acute Poisoning*, 1976, 4 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Johnson M. K., *Nature*, 1980, **287**, 105.
Karczmar A. G., Usdin E., Wills J. H., *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*. Sect. 13. *Anticholinesterase Agents*, 1970, Pergamon, Oxford.
Silver A., *Frontiers of Biology*, vol. 36. *The Biology of Cholinesterases*, 1974, North Holland, Amsterdam.

HANNA MICHALEK MORICCA

ORGANOGENESI

F. *organogénèse*; *organogénésie*; *organogénie*. - I. *organogenesis*; *organogeny*. - T. *Organogenese*. - S. *organogénesis*; *organogenia*.

Con tale termine si indica la morfogenesi degli organi a partire dai loro abbozzi embrionali. Si rimanda pertanto alle voci EMBRIOLOGIA, MORFOGENESI e a quelle che riguar-

Digitized by Google

dano i singoli organi, per il meccanismo con cui essa si attua in generale e nei casi particolari.

L'organogenesi si inizia partendo dai foglietti embrionali: ectoderma, mesoderma ed entoderma e dal mesenchima o connettivo embrionale. In rapporto a tale derivazione è stata formulata (Godlewsky, O. Hertwig) la *teoria dei foglietti*. Essa attribuisce ai foglietti valore essenziale nella derivazione dei vari organi. Oggi si sa che esistono prelocalizzazioni dei vari organi che precedono la formazione dei foglietti (Ruffini, Vogt, etc.). Tuttavia il valore dei foglietti non è diminuito in quanto si è potuto constatare che i materiali prelocalizzati vengono ad essere *determinati* in modo specifico e irrevocabile (nel senso di Spemann) in genere solo quando vengono a stratificarsi in una di queste matrici embrionali.

In rapporto alla posizione degli abbozzi embrionali si distinguono organi di origine ecto-, meso-, entodermica e mesenchimatica.

Sono pochi gli organi definitivi che hanno diretta derivazione dagli organi primitivi: in genere dagli organi primitivi hanno origine diverse unità morfologiche od organi secondari. Così, sovente, alle cellule specifiche derivate da un foglietto si associano altri elementi di altri foglietti o del mesenchima a completare l'organo definitivo. Sono assai rari gli organi derivanti da un solo foglietto (ad es., il cristallino dell'occhio). Spesso un organo definitivo è formato dall'associazione di abbozzi di differente natura (ad es., le gonadi). Il differenziamento specifico strutturale si manifesta solo molto tempo dopo che l'organo è stato costruito e l'attività fisiologica si inizia solo in questo momento, in genere tardivo.

Alcuni organi sono transitori e, nell'adulto, persistono solo dei residui (ad es., la corda dorsale). Altri, come il rene, sono il risultato di organi più semplici che si susseguono e che si sostituiscono (pronefro, mesonefro, metanefro). Così i residui di un organo primitivo possono associarsi, cambiando funzione, a un altro organo (ad es., gli ureteri primitivi che partecipano alla costituzione delle vie genitali).

Gli abbozzi embrionali sorgono per una più attiva proliferazione di una zona di un foglietto (blastema); quindi avviene una migrazione cellulare che costituisce una o più gemme che si staccano dal foglietto di origine.

Dall'ectoderma si origina nella parte dorsale del germe, assai precocemente, la placca neurale da cui successivamente si sviluppa il sistema nervoso. Il restante ectoderma costituirà il foglietto cutaneo che darà l'epidermide e tutti i suoi derivati. Si originano inoltre dall'ectoderma, nella regione della testa, il cristallino dell'occhio, l'otocisti e le fossette olfattive. Oltre alle ghiandole cutanee a secrezione esterna dall'ectoderma si origina anche la parte faringea dell'ipofisi.

La placca neurale, con il suo accartocciamento, si trasforma in doccia e quindi in tubo neurale. Da questo si sviluppa, oltre al sistema nervoso centrale (encefalo e midollo spinale), anche la catena gangliare dei nervi spinali e simpatici; partecipa alla formazione delle ghiandole diencefaliche, quali l'epifisi e l'ipofisi (interviene anche il mesenchima), costituisce la retina.

Dall'entoderma si formano l'epitelio di tutto il tubo digerente (eccettuate le parti ectodermiche della bocca e dell'ano), le vie respiratorie, la vescica urinaria, l'uretra femminile, parte di quella maschile, tutti gli annessi dell'apparato urinario; derivano inoltre le ghiandole che si originano dalle tasche branchiali (tiroide, paratiroidi, stroma del timo) e le ghiandole dell'apparato digerente (fegato, pancreas, etc.).

Abbozzo a sé, ma collegato con il mesoderma, è quello della corda dorsale, l'organo di sostegno embrionale dei Vertebrati.

Nello studiare gli organi di origine mesodermica si possono distinguere quelli derivanti dalla porzione dorsale (epimero) rappresentata dai somiti, quelli derivanti dalla porzione intermedia (mesomero) e quelli derivanti dalla porzione ventrale (ipomero).

Dal foglietto cutaneo dei somiti si origina il derma cutaneo e dal foglietto mediale la muscolatura scheletrica. Dal mesomero ha origine l'apparato urogenitale.

L'ipomero è costituito da due foglietti delimitanti la cavità del celoma: dal foglietto laterale (somatopleura) e dal foglietto mediale (splancnopleura) derivano i rivestimenti della cavità del celoma (peritoneo), della cavità pericardica (pericardio) e delle cavità pleuriche (pleure). Da una regione della splancnopleura si origina anche la muscolatura del cuore (miocardio); dalla somatopleura si origina anche il tessuto interrenale (parte corticale delle capsule surrenali). Dall'ipomero (piastra laterale) prende origine inoltre la muscolatura striata branchiale che nelle forme non branchiate si trasforma in particolari muscoli della testa e del collo.

Dal mesenchima si originano i connettivi; da particolari abbozzi del mesenchima si originano lo scheletro assile (dagli sclerotomi), il sangue e gli endoteli dei vasi (dall'angioblasto).

Per le peculiarità dell'o. dei vari organi, v. le voci corrispondenti.

V. EMBRIOLOGIA; MORFOGENESI.

ALBERTO STEFANELLI*

ORGANOSPECIFICI E NON-ORGANOSPECIFICI AUTOANTICORPI

F. *autoanticorps organospécifiques et non-organospécifiques.* - I. *organ-specific and non-organ-specific autoantibodies.* - S. *autoanticuerpos organospecíficos y non-organospecíficos.*

SOMMARIO

Premessa

Il termine *autoanticorpi* viene comunemente impiegato per indicare molecole immunoglobuliniche capaci di reagire con antigeni «propri» dell'organismo (*self antigens* o *autoantigeni*).

In realtà, occorre precisare che gli autoanticorpi reagiscono, di norma, con un numero molto limitato di «epitopi» o «determinanti antigenici» espressi alla superficie dell'antigene *in toto*: ad es., la tiroglobulina, sostanza a elevata massa molecolare, è potenzialmente capace di legare almeno 40 molecole anticorpali, mentre, in realtà, soltanto 4 o, al più, 6 molecole di anticorpi si legano a tale antigene. Ciò indica che sulla molecola della tiroglobulina esistono poche e spazialmente limitate regioni «calde» dotate di potente effetto immunogeno, mentre la restante porzione della molecola rimane «fredda» o «inerte» dal punto di vista antigenico.

Analogamente agli allo- e isoanticorpi, gli autoanticorpi, pur essendo prevalentemente IgG, possono essere distribuiti anche nelle altre classi immunoglobuliniche (ivi comprese le IgD e le IgE), montano catene leggere k e λ e mostrano lo stesso grado di diversità per quanto con-

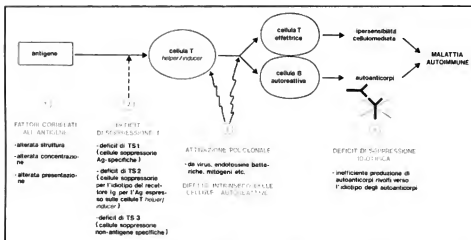



Fig. I. Rappresentazione schematica delle possibili modalità di formazione degli autoanticorpi. Ag) Antigene.

TAB. I. ESEMPI DI AUTOANTIGENI E RISPETTIVI AUTOANTICORPI ORGANOSPECIFICI

Organo	Autoantigeni	Principali metodiche per la rilevazione degli autoanticorpi specifici
Tiroide	Tiroglobulina	EA, IF, RIA
	Secondo antigene colloideo	IF
	Antigene microsomale, espresso anche alla superficie cellulare	IF, EA, RIA
Stomaco	Antigene microsomale delle cellule parietali, espresso anche alla superficie cellulare	IF su sezioni criostatiche, su strisci di cellule gastriche isolate o su cellule vitali in sospensione
	Cellule G (secernenti gastrina)	IF (colorazione doppia)
	Fattore intrinseco	RIA
Duodeno	Cellule « S » (secernenti secretina)*	
	Cellule « GIP » (secernenti peptide gastro-inibitore)*	IF (colorazione doppia)
Fegato	LSP (proteina fegatospecifica)	IF su cellule epatiche vitali in sospensione
	LMA (antigene di membrana distinto da LSP)	
Surrene e altri organi con cellule secernenti ormoni steroidei	Antigeni microsomali delle cellule corticosurrenaliche, espressi anche alla superficie, e di altre cellule secernenti ormoni steroidei (cellule della teca interna, cellule interstiziali e del corpo luteo dell'ovaio, cellule del trofoblasto placentare, cellule interstiziali del testicolo)	IF su sezioni criostatiche o, per gli anticorpi antisurrene, su cellule vitali in sospensione
Paratiroidi	Citoplasma delle cellule paratiroidee	IF
Pancreas	Citoplasma di tutti i tipi cellulari o, isolatamente, delle cellule β, delle cellule α, e delle cellule a somatostatina	IF (test classico dell'antiglobulina o test della colorazione doppia)
	Antigeni di superficie delle cellule β	IF su sospensioni di cellule vitali
Ipofisi	Citoplasma delle cellule secernenti prolattina	IF (colorazione doppia)
	Citoplasma delle cellule secernenti ormone della crescita	
	Altri tipi cellulari non bene identificati	

* 20% di positività per autoanticorpi specifici nella celiachia e nella sprue tropicale.
IF = immunofluorescenza indiretta (risultati analoghi si registrano con l'immunoperossidasi); EA = emoagglutinazione passiva; RIA = *radioimmunoassay*.

Digitized by Google

TAB. II. ESEMPI DI AUTOANTIGENI E RISPETTIVI AUTOANTICORPI NON-ORGANOSPECIFICI

Fonte dell'antigene	Autoantigeni	Principali metodiche per la rilevazione degli autoanticorpi specifici
Nuclei	DNA-nativo (dsDNA) DNA-denaturato (ssDNA) DNA-istone Istone (H_1, H_2A, H_2B, H_3, H_4) Proteine acide (antigene Sm, RNP nucleari) SS-A, SS-B Scl-1 Centromero RANA (*Rheumatoid Associated Nuclear Antigen*) esposto da cellule B infettate dal virus E-B RNA nucleolare	IF, EA, ID, RIA, altre
Citoplasma	Ribosomi (RNasi-sensibili) Mitocondri (almeno 6 distinti antigeni associati alle membrane interne o esterne) Lisosomi Antigeni lipoidei	IF, ID, FC, altre
Elementi figurati del sangue	Eritrociti (antigeni dei sistemi Rh, I, i, P) Leucociti (linfociti: antigeni correlati al sistema HLA?) Piastrine	A, IF, altre
Fattori plasmatici	Attivatore della protrombina, altri fattori della coagulazione Immunoglobuline Complemento Lipoproteine	PT, PTT, inibizione tromboplastinica, *kaolin clotting time* A, EA, altre
Muscoli	Muscolo liscio (actina, miosina, actomiosina, etc.) Muscolo striato (strie alterne, sarcolemma, etc.)	IF
Membrane basali	Membrane basali cutanee, polmonari, renali, vasali, etc.	IF

IF = immunofluorescenza indiretta; EA = emoagglutinazione passiva; ID = immunodiffusione; RIA = *radioimmunoassay*; FC = fissazione del complemento; A = agglutinazione; PT = tempo di protrombina; PTT = tempo di tromboplastina parziale.

cerne i determinanti isotipici e idiotipici. Occasionalmente è stata segnalata un'attività autoanticorpale nell'ambito della componente monoclonale di pazienti con mieloma multiplo.

Origine degli autoanticorpi

Le possibili modalità di autoimmunizzazione sono state altrove ampiamente sviluppate (v. MALATTIE AUTOIMMUNI).

In sintesi si ammette oggi che un'esagerata produzione di autoanticorpi possa verificarsi per l'uno e/o l'altro dei seguenti meccanismi (fig. 1).

1. *Alterazioni dell'autoantigene.* – È stato riportato frequentemente che alcune *anomalie strutturali* dell'autoantigene in causa, comunque provocate, siano necessarie per l'induzione dell'autoimmunità. Tuttavia, in alcune situazioni sperimentali è stata documentata la possibilità di indurre la formazione di autoanticorpi specifici mediante immunizzazione con autoantigeni non alterati e in soluzione acquosa (cioè in assenza di adiuvanti).

Maggiore importanza sembrano rivestire le *modificazioni della concentrazione* dell'autoantigene: è stato infatti dimostrato che, a parità di situazioni sperimentali, un autoantigene (ad es. la tiroglobulina) può comportarsi da «tollerogeno» (cioè indurre uno stato di tolleranza dovuta all'attivazione di linfociti TS1) o da «immunogeno» (cioè essere capace di suscitare la formazione di autoanticorpi specifici) esclusivamente in rapporto alla concentrazione con cui viene impiegato per l'immunizzazione.

Anche la *modalità di presentazione* dell'autoantigene alle cellule immunocompetenti probabilmente rappresenta un importante fattore: gli studi di Mitchison sembrano indicare che un antigene è incapace di suscitare una risposta immunitaria a meno che esso non venga «presentato» ai linfociti T in unione a molecole del sistema Ia espresse sulle cellule «presentatrici» (macrofagi).

Sarebbe interessante conoscere esattamente quanto una combinazione autoantigene/alloantigene (ad es., un virus o suoi antigeni) possa influire sull'immunogenicità dell'autoantigene stesso.

2. *Deficit di soppressione T.* – Il recente avvento di anticorpi monoclonali capaci di reagire, almeno in apparenza, con le varie sottopopolazioni T-linfocitarie dell'uomo e di consentirne, quindi, la loro distinzione, ha condotto ad affermare che in numerose malattie autoimmuni esiste un deficit di linfociti T-soppressori, cioè di quella sottopopolazione linfocitaria in grado di sopprimere l'attività funzionale delle cellule T *helper*-induttrici (soppressione T-T), delle cellule B (soppressione T-B), o delle cellule accessorie quali i macrofagi (soppressione T-M).

Gli studi sulle sottopopolazioni T-linfocitarie nell'uomo mediante anticorpi monoclonali sono tuttavia ancora a una fase embrionale e non si può escludere che nuove acquisizioni soppiantino alcune idee correnti. Ad es.: si afferma che gli anticorpi monoclonali definiti come OKT8 e OKT4 siano in grado di riconoscere, rispettivamente, le cellule T-soppressorie e le cellule T *helper*-induttrici:tuttavia è stato recentemente dimostrato che nell'ambito delle cellule OKT8⁺ esistono anche cellule dotate di attività *helper*, le quali esprimono un fenotipo di superficie OKT8⁺ OKT17⁺.

Nonostante tali riserve, è tuttavia ragionevole ammettere, anche per analogia con quanto ben dimostrato in modelli animali di malattie autoimmuni, che in soggetti predisposti esista un deficit più o meno assoluto di linfociti T-soppressori antigenespecifici (TS1); tale deficit potrebbe essere, almeno in parte o per un certo periodo della vita, compensato dall'attività di linfociti TS2 (capaci di esplicare una soppressione idiotipica in quanto diretti contro l'idiotipo del recettore per l'antigene espresso alla superficie delle cellule T-induttrici) o di linfociti TS3 (in grado di esercitare una soppressione aspecifica).

Digitized by Google

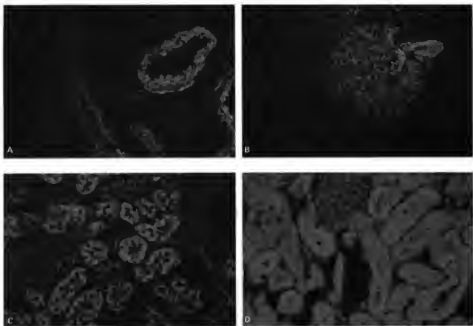



Fig. 2. *A*) Immunofluorescenza indiretta su sezioni criostatiche di stomaco di ratto: l'intensa fluorescenza della *muscularis mucosae* e della parete di un vaso denota la presenza, nel siero in esame, di *anticorpi anti-muscolo liscio* (SMA); alcuni sieri contenenti SMA inducono, allorché cimentati su sezioni di rene, una fluorescenza glomerulare (*B*). Gli SMA rappresentano un gruppo eterogeneo di anticorpi capaci di reagire anche con determinanti antigenici del citoscheletro citoplasmatico: microfilamenti actino-simili, filamenti intermedi e microtubuli. Identificati inizialmente nel siero di pazienti con epatite cronica attiva (ECA) gli SMA sono stati successivamente riscontrati anche in corso di virus-epatite acuta e di numerose altre virosi acute. È stato tuttavia osservato che gli SMA dei soggetti con ECA reagiscono preferenzialmente con i «cavi» intracitoplasmatici di actina, mentre quelli dei soggetti con epatite da virus A o B e, in minor misura, da virus non-A, non-B reagiscono preferenzialmente con i «filamenti intermedi». *C*) Immunofluorescenza indiretta su sezioni di rene di ratto: la colorazione denota la presenza di *anticorpi antimitocondri*. Sono stati descritti almeno 6 distinti antigeni mitocondriali, indicati con le sigle da M1 a M6. I rispettivi autoanticorpi possono essere identificati anche sulla base dei quadri di immunofluorescenza da essi indotti. Ad es., gli anticorpi rivolti verso l'antigene M2 colorano prevalentemente i tubuli distali (come in *C*), mentre quelli diretti verso l'antigene M3 colorano in misura pressoché uguale sia i tubuli distali che quelli prossimali (come in *D*). Gli anticorpi anti-M1 (anticardiolipina) sono associati alla lue; gli anti-M2 rappresentano i marcatori più specifici della cirrosi biliare primitiva; gli anti-M3 sono per lo più presenti in soggetti con forme pseudo-lupose; gli anti-M4, da soli o unitamente agli anti-M2, sono associati ad epatopatie croniche ad impronta colostatica o a cirrosi postnecrotica; gli anti-M5 sono riscontrabili in varie connettiviti «atipiche» e gli anti-M6 prevalentemente in epatopatie da farmaci (iproniazide e altri). (*Osservazione Masala*).

Un progressivo declino dell'attività TS2 e TS3 renderebbe anche ragione del progressivo aumento della frequenza degli autoanticorpi con l'avanzare dell'età, fenomeno, questo, ben documentato anche in soggetti apparentemente sani o comunque esenti da malattie autoimmuni.

3. *Attivazione policlonale di cellule autoreattive.* – Le cellule B autoreattive (potenzialmente in grado di sintetizzare autoanticorpi) vengono attivate da due segnali: l'uno viene emesso dall'autoantigene, l'altro dalle cellule T *helper*. Tuttavia, sempre più numerosi divengono i dati indicanti che le cellule B autoreattive possono essere «attivate» anche in assenza delle cellule T *helper*: ai fattori implicati in tale attivazione viene attribuita la denominazione di «attivatori policlonali delle cellule B». Esperienze dirette *in vitro* e dati indiretti *in vivo* suggeriscono che vari agenti biologici (virus Sendai, virus di Epstein-Barr, etc.) o loro prodotti (endotossine batteriche, antigeni parassitari, etc.) sono in grado di agire come attivatori policlonali, non soltanto di cellule B, ma anche di cellule T. Tali acquisizioni potrebbero giustificare l'elevata frequenza con cui, in corso di alcune malattie infettive (mononucleosi, lebbra, schistosomiasi, etc.) compaiono in circolo autoanticorpi rivolti verso molteplici autoantigeni (anticorpi antinucleari, anti-muscolo liscio, antilinfocitari, etc.).

4. *Deficit di soppressione idiotipica.* – Ogni «nuova» molecola anticorpale sintetizzata in seguito a stimolazione antigenica (Ac1) possiede, a sua volta, «nuovi» determinanti antigenici in grado di suscitare la formazione di un anti-anticorpo (Ac2). Uno dei determinanti antigenici sicuramente «nuovi» e con i quali l'organismo non è mai giunto in precedenza a contatto (e che viene quindi «visto» dal sistema immunitario come un eteroantigene) è rappresentato dall'idiotipo dell'Ac1, cioè dalla regione variabile della molecola anticorpale che funge da sito di combinazione con l'antigene: ogni anticorpo secreto da un singolo clone di cellule linfoidi ha un idiotipo differente da quello di un anticorpo sintetizzato da un altro clone cellulare. Numerosi studi sperimentali indicano che un anticorpo anti-idiotipo (Ac2) è in grado, in genere, di sopprimere l'attività funzionale delle cellule deputate alla sintesi dell'Ac1. Ricerche preliminari suggeriscono che anche nelle malattie autoimmuni dell'uomo possa intervenire un deficit di soppressione idiotipica; ad es., sembra che nel

Digitized by Google

lupus eritematoso sistemico in fase attiva esista un deficit di Ac2 rivolti verso l'idiotipo dell'Ac1 dotato di specificità diretta verso il DNA nucleare.

Classificazione degli autoanticorpi

Sin dagli anni '60, gli autoanticorpi sono stati suddivisi in due principali categorie.

1. *Autoanticorpi organospecifici.* – Anticorpi dotati di specificità rivolta verso costituenti antigenici dei singoli organi; una lista dei principali autoanticorpi organospecifici è riportata nella tab. I.

2. *Autoanticorpi non-organospecifici.* – Anticorpi rivolti verso costituenti antigenici dell'organismo diffusamente distribuiti e, almeno in parte, accessibili alle cellule immunocompetenti. Vengono correntemente inclusi in tali categorie autoanticorpi diretti contro costituenti dei nuclei, alcuni costituenti citoplasmatici, alcuni fattori sierici, alcuni antigeni di superficie degli elementi figurati del sangue, etc. (tab. II). La fig. 2 riporta alcuni esempi di autoanticorpi svelabili con l'immunofluorescenza.

Esistono attualmente alcuni elementi di perplessità nel ritenere la suddetta suddivisione tuttora valida.

Ad es. può essere discutibile considerare come organospecifici gli autoanticorpi rivolti verso antigeni di superficie degli epatociti e come non-organospecifici quelli rivolti verso antigeni di superficie degli elementi figurati del sangue. Inoltre, può essere non del tutto esatto considerare come organospecifici gli autoanticorpi rivolti verso il recettore per il TSH, localizzato alla superficie dei tirociti, e come non-organospecifici gli autoanticorpi diretti contro differenti recettori più diffusamente distribuiti, quali i recettori per l'insulina e i recettori per l'acetilcolina.

A un'analisi superficiale tali perplessità potrebbero riflettere un problema puramente lessicale e si potrebbe molto semplicisticamente affermare che per gli autoanticorpi non è, né richiesta, né indispensabile alcuna classificazione.

Tale orientamento di pensiero, tuttavia, deve essere abbandonato; anzi, sempre maggiore importanza dovrebbe, a nostro avviso, essere attribuita a una più idonea classificazione degli autoanticorpi, in quanto da essa può dipendere anche un miglior inquadramento nosologico e una più approfondita conoscenza clinicopatogenetica delle malattie e sindromi autoimmuni.

Un quadro paradigmatico dell'importanza di un'adeguata classificazione è offerto dalle acquisizioni sulle «sovrapposizioni» (*overlaps*) sieroimmunologiche tra differenti tipi di autoanticorpi. Ad es., sappiamo oggi come alcuni autoanticorpi organospecifici abbiano una spiccata tendenza all'aggregazione in uno stesso soggetto. L'associazione più frequente è quella tra anticorpi antitiroidei e anticorpi rivolti verso i costituenti antigenici dello stomaco: nel 30% dei soggetti con tiropatie autoimmuni sono infatti riscontrabili in circolo anticorpi anti-cellule parietali gastriche e, per contro, nel 50% dei soggetti con anemia perniciosa sono presenti autoanticorpi tiroidei. Altre non infrequenti associazioni tra autoanticorpi organospecifici, riscontrabili in pazienti con sindromi autoimmuni poliendocrine, sono schematizzati nella fig. 3.

Oltre che in un singolo soggetto, gli autoanticorpi organospecifici mostrano anche una tendenza all'aggregazione familiare: i familiari di primo grado di soggetti con tiropatie autoimmuni, ad es., sono particolarmente predisposti all'autoimmunità organospecifica. Le figg. 4 e 5 forniscono esempi di tale aggregazione familiare.

D'altro canto, alcuni autoanticorpi non-organospecifici tendono a presentarsi in associazione tra loro: così, nei soggetti con lupus eritematoso sistemico, oltre agli anticorpi antinucleari, sono presenti in circolo, nel 30% ca. dei casi, fattori antigammaglobulinici e, per converso, nei

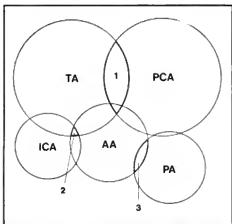



Fig. 3. Rappresentazione schematica di «sovrapposizioni» tra autoanticorpi organospecifici: da notare che i singoli anticorpi sono prevalentemente rivolti verso antigeni associati ai «microsomi» dei vari tipi cellulari. TA) Anticorpi antitiroidei; PCA) anticorpi anti-cellule parietali gastriche; ICA) anticorpi anti-insule pancreatiche; AA) anticorpi antisurrene; PA) anticorpi antiparatiroidei. 1) Sindrome autoimmune tirogastrica; 2) sindrome di Schmidt (ipotiroidismo, iposurrenalismo e diabete autoimmune); 3) sindrome ipoparatiroidea-ipoparasurrenalica (frequentemente associata a candidosi).

pazienti con artrite reumatoide, oltre al fattore reumatoide, sono frequentemente dimostrabili (40% ca. dei casi) anticorpi antinucleari.

I motivi per cui determinati autoanticorpi frequentemente si presentano in associazione tra loro non sono ancora pienamente noti: differenti modalità di presentazione dell'autoantigene, difetti «mirati» dell'immunoregolazione o ancora sconosciute crossreattività a livello

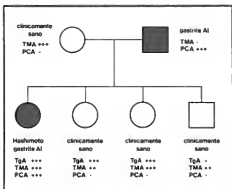



Fig. 4. Autoimmunità organospecifica familiare. TgA) Anticorpi antitiroglobulina; TMA) anticorpi anti-microsomi tiroidei; PCA) anticorpi anti-cellule parietali gastriche; AI) autoimmune. (*Da Masala, Paggi, Leri, Amendolea*).

Digitized by Google

tiroidite ?
TgA +++
TMA ++

?

candidiasi
ipoparatiroidismo
tiroidite AI
anemia perniciosa latente
TgA ++
TMA ++
PCA ++

?

?

tiroidite AI
TgA +++
TMA +++
PCA -

sano
AAc -

† a 15 gg di età

ipoparatiroidismo
TgA ++
TMA +++
PCA -

ipoparatiroidismo
TgA -
TMA +++
PCA -

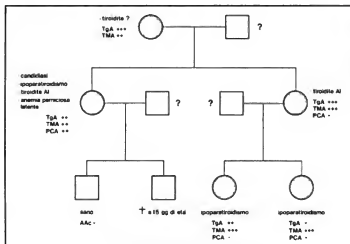



Fig. 5. Endocrinopatia familiare autoimmune. TgA) Anticorpi antitiroglobulina; TMA) anticorpi anti-microsomi tiroidei; PCA) anticorpi anti-cellule parietali gastriche; AI) autoimmune. (*Da Masala, Paggi, Leri, Amendolea*).

dell'idiotipo degli autoanticorpi o degli autoantigeni sono stati chiamati in causa.

A quest'ultima possibilità, a nostro avviso, va attribuita particolare attenzione. Ad es., nell'autoimmunità gastrica, tiroidea e surrenalica, il denominatore comune sembra essere rappresentato dalla formazione di autoanticorpi rivolti verso i «microsomi» delle cellule dei rispettivi organi: e per quanto non sia stata sin qui dimostrata alcuna crossreattività immunologica tra gli antigeni «microsomali» dei tre differenti organi, è tuttavia importante rilevare come tali antigeni possiedano spiccate analogie chimico-fisiche e vengano costantemente espressi anche alla superficie delle relative cellule: l'ipotesi più probabile, pertanto, è che i vari antigeni «microsomali» condividano pochi epitipi immunologicamente attivi o, in alternativa, che esista un deficit di soppressione specifica delle risposte autoimmunitarie rivolte verso le lipoproteine associate ai microsomi.

Anche nell'ambito degli autoanticorpi non-organospecifici alcune associazioni sieroimmunologiche potrebbero trovar ragione in crossreattività tra antigeni apparentemente distinti. Nei soggetti con lupus eritematoso sistemico, ad es., è ben noto come, accanto a una vasta «famiglia» di anticorpi antinucleari (anti-dsDNA, anti-ssDNA, anti-DNA-istone, etc.), si riscontrino frequentemente anticorpi antilinfociti, anticoagulanti circolanti, false reazioni biologiche per la lue e, come già accennato, fattori reumatoidi. Sorprendentemente, è stato negli ultimi tempi rilevato che tali categorie di anticorpi, in apparenza ben distinti per specificità antigenica, possono in realtà mostrare, almeno in parte, reattività crociata.

Un eccellente esempio al riguardo è stato recentemente fornito dagli studi condotti con un anticorpo monoclonale anti-DNA ottenuto con la tecnica dell'ibridoma. Tale anticorpo, infatti, è apparso dotato della capacità di reagire con una larga varietà di molecole e di indurre molti dei reperti sierologici riscontrabili nel LES: positività per anticorpi antinucleo *in toto*, reattività con il DNA e altri polinucleotidi, reattività con la cardiolipina e, infine, prolungamento del tempo di coagulazione analogo a quello indotto dall'anticoagulante del LES. Poiché DNA, cardiolipina e fosfolipidi hanno similitudini strutturali, è stato prospettato che gli anticorpi crossreattivi siano rivolti verso uno o più determinanti antigenici localizzati a livello dello scheletro portante polinucleotidico della molecola del DNA, rappresentato da gruppi fosfati regolarmente distanziati.

Altre crossreattività, quali quelle esistenti tra antigeni di membrana dei linfociti e altri tessuti, sono riportati nella tab. III.

Alla luce di tali acquisizioni è facile comprendere come la distinzione degli autoanticorpi in «organospecifici» e in «non-organospecifici» sia oggi insoddisfacente. Tuttavia, anche altre classificazioni proposte, quali quelle basate sulla concentrazione dell'autoantigene (autoanticorpi verso antigeni presenti in bassa, media e alta concentra-

TAB. III. ESEMPI DI CROSSREATTIVITÀ AUTOANTICORPALE

Autoantigeni crossreattivi	Autoanticorpi	Conseguenze biologico-cliniche
DNA, cardiolipina, altri fosfolipidi	Anti-DNA, anticardiolipina, anticoagulante del LES	Malattia di base; false reazioni per la lue; turbe della coagulazione e trombosi
DNA-istone, IgG	Anti-DNA-istone, fattori reumatoidi	Artrite reumatoide; anticorpi antinucleo
Antigeni nucleari non ben identificati, antigeni di membrana dei linfociti	Antinucleari, antilinfociti	Malattia di base; linfopenia
Antigeni linfocitari, antigeni cerebrali, antigeni neuronali o gliari, antigeni del trofoblasto	Antilinfociti, anticervello, antineuroni, antitrofoblasto	Malattia di base; turbe neurologiche; aborti precoci e frequenti

Digitized by Google

TAB. IV. AUTOANTICORPI RIVOLTI VERSO RECETTORI DI MEMBRANA

Recettori (R)	Autoanticorpi	Manifestazioni cliniche
R-TSH Glicoproteina contenente un ponte disulfidico, p. m. ~ 200.000 Altri recettori sui tirociti?	Tirostimolanti *Mouse Thyroid Stimulator* (MTS) o *Long-Acting Thyroid Stimulator* (LATS) *Human Thyroid Stimulator* (HTS) o LATS-*Protector* (LATS-P)	Morbo di Basedow e sue varianti Ipertiroidismo neonatale
	Thyroid-Growth-Immunoglobulins (TGI): un tipo distinto di anticorpo tirostimolante?	Gozzo colloide eutiroideo (alcuni casi) e gozzo di Hashimoto (indotti dal TGI?)
	Thyroid-Growth-Blocking Antibodies? Anticorpi inibenti l'adenilciclasi	Mixedema primario? Ipotiroidismo neonatale?
R-Acetilcolina Glicoproteina composta da 4 subunità: α, β, γ, δ a p. m. 40.000, 50.000, 57.000 e 64.000	Anticorpi IgG bloccanti	Miastenia grave Miastenia neonatale Sindrome di Eaton-Lambert?
R-Insulina Glicoproteina composta da 3 subunità: α, β_1, β_2 a p. m. 135.000, 90.000 e 45.000	Anticorpi IgG bloccanti	Diabete insulinoresistente (spesso associato ad *acanthosis nigricans*) Diabete neonatale?
R-beta-adrenergici polmonari isolati dal polmone umano, p. m. 90.000	Anticorpi IgG bloccanti	Broncocostrizione? Altre manifestazioni?
R-Serotonina modificati su cellule gliali	?	Sclerosi multipla?
R-ACTH, gastrina e altri ormoni? R per l'antigene sugli immunociti? altri?	?	?

zione) o sulla sua sede (autoanticorpi rivolti verso antigeni di superficie, intracitoplasmatici, nucleari e liberi nel siero) sembrano altrettanto insoddisfacenti.

A nostro avviso, pertanto, ogni sforzo dovrebbe per il futuro essere rivolto a classificare e unificare gli autoanticorpi sulla base delle «parentele immunologiche» degli autoantigeni e/o degli specifici difetti dell'immunoregolazione, che ne favoriscono la formazione.

In attesa di una migliore classificazione, tuttavia, ci sembra sia opportuno enucleare, dal gruppo degli autoanticorpi organospecifici o non-organospecifici, gli *autoanticorpi antirecettori*, il cui numero è sicuramente de-

TAB. V. AUTOANTICORPI NELLE CONNETTIVITI

Anticorpi anti:	LES «idiopatico»	LES da farmaci	Artrite reumatoide	Sclerosi sistemica progressiva	Polimiosite	Connettivite mista	Sindrome di Sjögren
DNA-nativo (ds)	+++	−	−	−	−	+	−
DNA-denaturato (ss)	++	+	+	+	+	+	+
Istone	++ (H_1, H_3, H_4)	+++ (H_2A, H_2B)	+	−	−	+	−
DNA-P (o DNA-Istone)	+++	++	−	−	−	−	−
Antigene Sm	+++	−	−	−	−	+	−
RNP	+	+	−/+	+	+	+++	−/+
Ribosomi (rRNA, rRNP)	++	?	−	−/+	−	−/+	−
SS-A (Ro)	++ (LES con Sjögren)	−	+	−	−	−	++ (LES con Sjögren)
SS-B (Ha, La)	+	−	−	−	−	−	+++
Scl-1	−	−	−	+++	−	−	−
Centromero	−	−	−	+++ (CREST)	−	−	−
RNA-Nucleolare	−/+	−	−	+++	−	−	−
RANA	−	−	+++	−	−	−	−
Ig	++	+	+++	−/+	−/+	+	++
Granuli cheratoialini	−	−	+++	−	−	−	−
Nucleo granulociti	−	−	++	−	−	−	−
Filamenti intermedi	−	−	++	−	−	−	+
Proteoglicani	−	−	++	−	−	−	−
Collagene tipo II	−	−	++	−	−	−	+
Linfociti	+	?	+	+	+	+	+

Digitized by Google

stinato ad ampliarsi e che pertanto potrebbero costituire, almeno per il momento, un omogeneo gruppo a sé stante. Una lista degli anticorpi antirecettori sin qui conosciuti è offerta della tab. IV.

Significato patogenetico e diagnostico degli autoanticorpi

Tali aspetti sono stati ampiamente svolti sotto la voce MALATTIE AUTOIMMUNI, alla quale si rimanda. Riportiamo soltanto, a titolo esemplificativo, una tabella relativa alle connettiviti (tab. V), la quale dimostra come la ricerca degli autoanticorpi e la caratterizzazione di antigeni verso cui essi sono rivolti possa risultare utile ai fini di una diagnostica differenziale di tali affezioni.

Inibizione della sintesi degli autoanticorpi e loro allontanamento dal siero

Corticosteroidi e/o farmaci immunodepressivi vengono correntemente impiegati nel tentativo di inibire, almeno in parte, la sintesi degli autoanticorpi.

Al riguardo occorre tuttavia rilevare che: *a*) tale trattamento è, di norma, riservato esclusivamente a pazienti selezionati con autoanticorpi e relative malattie autoimmuni non-organospecifiche; *b*) l'inibizione sulla sintesi degli autoanticorpi è, salvo eccezioni, soltanto parziale e i titoli autoanticorpali tendono pressoché inevitabilmente a innalzarsi nuovamente a distanza di tempo variabile dalla sospensione del trattamento.

Prospettive future di immunoterapia sono basate sulle conoscenze attuali dei meccanismi che regolano la sintesi degli autoanticorpi: depressione selettiva dell'attività delle cellule T-*helper* antigenespecifiche; attivazione selettiva dell'attività delle cellule T-soppressorie antigenespecifiche; soppressione specifica mediante anticorpi anti-idiotipo, etc.

Nel tentativo di allontanare dal siero gli autoanticorpi, sempre più largamente è stata adottata, negli ultimi anni, la pratica della plasmaferesi (v.). Incoraggianti o buoni risultati con tale procedura sono stati sin qui ottenuti in varie categorie di pazienti con malattie autoimmuni organo o non-organospecifiche, quali, ad es., la miastenia grave, il penfigo, la sindrome di Goodpasture, l'insulinoresistenza da anticorpi antirecettori per l'insulina, il lupus eritematoso sistemico e la sclerosi sistemica progressiva. Di solito, peraltro, gli effetti della plasmaferesi sono del tutto transitori: per conseguire risultati più duraturi e concreti è, di norma, buona regola far seguire alle plasmaferesi un trattamento con corticosteroidi e/o con farmaci immunodepressivi.

Per ulteriori informazioni sulla terapia delle singole forme autoimmuni si rinvia alla voce MALATTIE AUTOIMMUNI e alle voci relative a ogni singola malattia.

Bibliografia

Amendolea M. A., Masala C., *EOS, Riv. Immunol. Immunofarmacol.*, 1981, 2, 75.
Ciba Found. Symp., *Receptors, Antibodies and Disease*, 1982, Pitman, London.
Fradà G. ed., *Immunologia clinica del fegato e del rene e immunoterapia*, 1983, Piccin, Padova.
Homberg J. C., Stelly N. *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 1982, **47**, 93.
Hughes G. R. V. ed., *Systemic Lupus Erythematosus*, in *Clinics in Rheumatic Diseases*, vol. 8, n. 1, 1982, Saunders, Philadelphia.
Koike T., Tomioka H., Kumagai A., *Clin. Exp. Immunol.*, 1982, **50**, 298.
Masala C., Smurra G. *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 1980, **41**, 271.
Meek F., Khoury E. L. *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 1980, **41**, 43.
Miescher P. A., Bolis L. *et al.*, *First Symposium on Organ Specific Autoimmunity. The Menarini Series of Immunopathology*, 1978, Schwabe, Basel.
Pedersen J. S., Toh B. H. *et al.*, *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1981, **21**, 154.
Serafini U., Masala C., Ricci M., *Aspetti clinici dell'autoimmunità organo-specifica*, 1977, Pozzi, Roma.

CESARE MASALA E MARIA ANTONIETTA AMENDOLEA

ORGANOTERAPIA

F. *organothérapie*. - I. *organotherapy*. - T. *Organotherapie*. - S. *organoterapia*.

Il termine *organoterapia* esprime il concetto di un intervento terapeutico che utilizza organi animali in funzione di farmaci.

Si tratta di una antichissima pratica, basata sull'istintiva graduatoria di importanza delle principali strutture anatomiche ai fini delle funzioni vitali e riproduttive. Cibarsi del cuore, del fegato, del cervello, dei testicoli o del sangue, estratti dal corpo di uomini prestanti o da animali dotati di eccezionale forza fisica, materializzava il tentativo di acquisire nuove energie per vincere il male o di trasferire nel proprio organismo la vitalità di quello estinto.

Il cannibalismo rituale è un'espressione ancestrale dell'o. sostitutiva, che, con l'evolversi delle regole di convivenza tribale, si è definitivamente spostata dall'uomo all'animale.

Questo semplicistico approccio ancorato alla tradizione popolare è stato trasferito nelle discutibili teorie di Brown-Séquard (1817-1894), successore di Claude Bernard al Collegio di Francia, che, verso la fine dell'800, preconizzò l'uso terapeutico del «succo» (gr. *opòs*) assunto per via orale in luogo dell'organo *in toto*. Questo tipo di preparazioni estrattive caratterizza i medicamenti appunto definiti «opoterapici», che utilizzano organi e tessuti degli animali domestici quale materia prima. L'estrazione di questi «succhi» o «estratti» d'organo, realizzata con le tecniche approssimative di Brown-Séquard, dava luogo a preparati instabili, contaminati e non conservabili, se non allo stato secco. La loro efficacia non è stata mai seriamente dimostrata e gli effetti terapeutici, descritti in termini miracolistici dalla letteratura dell'800, si debbono imputare più alla suggestione del paziente che alla realtà di reperti clinici dimostrati sperimentalmente.

Attualmente gli estratti d'organo si possono distinguere in «totali», cioè contenenti tutte le sostanze estraibili con un determinato procedimento (secondo la terminologia anglosassone sono «estratti crudi»), ovvero «depurati». Nella tecnologia farmaceutica moderna tanto l'estrazione quanto la depurazione esigono apparecchiature e metodiche di notevole complessità; i prodotti ottenuti non hanno caratteristiche ben definite e costanti, in quanto la loro composizione dipende da circostanze aleatorie come l'età, la specie e l'integrità fisica dell'animale, la temperatura di conservazione e la freschezza degli organi utilizzati.

Per utilizzare correttamente questi estratti d'organo è requisito essenziale la determinazione del titolo dei principi attivi che li caratterizzano ai fini terapeutici, mediante metodi fisici, chimici o biologici affidabili e riproducibili. I più importanti fra questi procedimenti di controllo sono descritti nelle principali Farmacopee e, pertanto, sono qualificati come «ufficiali». Questi estratti titolati, che costituiscono l'attuale armamentario opoterapico, sono caratterizzati da un contenuto di frazioni attive espresso in unità biologiche o ponderali, che permettono di stabilirne la posologia terapeutica.

Digitized by Google

Il progresso delle conoscenze biochimiche, trasferito nelle tecnologie produttive, ha trasformato l'opoterapia in ormonoterapia, relegando gli estratti d'organo in posizione marginale per l'incostanza degli effetti e la scarsa tolleranza locale quando la somministrazione avvenga per via intramuscolare. L'iniezione intravenosa è stata definitivamente abbandonata. Nelle Farmacopee moderne gli estratti delle «ghiandole a secrezione interna» sono stati sostituiti da monografie dedicate a prodotti chimicamente definiti, ai quali si attribuiscono attività terapeutiche integrative o sostitutive delle disfunzioni degli organi e tessuti di provenienza: è il caso dell'estratto epatico antianemico, addizionato, o addirittura sostituito, con preparati iniettabili di Vit B_{12}, e della polvere di tiroide, spodestata dalle tireoglobuline e dagli ormoni sintetici nel trattamento dell'ipotiroidismo. Resta tuttavia valida, in qualche caso specifico, l'opinione degli opoterapisti sui vantaggi della somministrazione degli estratti totali di organo nei confronti dei singoli sostituti sintetici, molto probabilmente in relazione alla presenza di principi attivi presenti nei complessi estrattivi e ancora non identificati.

Bibliografia

Major R. M., *Secrezioni interne*, in *Storia della medicina*, II, 1959, Sansoni, Firenze.
Medicamenta, I, 1964, 6 ed., ed. Cooperativa Farmaceutica, Milano, pp. 526, 560.
Role A., *Le professeur Brown-Séquard*, 1977, Plon, Paris.

ALBERTO SOLDI

ORGASMO

F. *orgasme.* - I. *orgasm.* - T. *Orgasmus.* - S. *orgasmo.*

L'orgasmo è una complessa esperienza psicofisiologica, in cui un particolare stato di coscienza, intensamente piacevole, si accompagna al raggiungimento dell'acme della tensione sessuale, e alla sua rapida risoluzione. Per gli aspetti strettamente fisiologici (cardiovascolari, neuromuscolari, etc.) si rinvia alle voci: COITO; EREZIONE; EIACULAZIONE. Il peculiare stato di coscienza che costituisce l'aspetto soggettivo dell'o. è caratterizzato da una specifica modificazione della consapevolezza dell'identità personale. Le percezioni di sé e del mondo esterno, le aspettative, i desideri, i giudizi, le fantasie, i ragionamenti e i ricordi che compongono la costante autoconsapevolezza tipica dello stato di veglia, durante l'o. quasi si dissolvono, e la coscienza viene occupata, pressoché totalmente, da un diffuso senso di piacere (a volte descritto come «estasi»), e dalla consapevolezza dei fenomeni fisiologici che vanno verificandosi. Ovviamente, tale consapevolezza delle modificazioni fisiologiche ha caratteristiche diverse nel maschio e nella femmina.

Nel maschio, si sviluppa prima la sensazione della inevitabilità della eiaculazione (impressione di non poter più rimandare o controllare l'emissione di seme); successivamente compaiono le sensazioni relative alle contrazioni ritmiche del pene e al volume di fluido eiaculato.

Nella femmina, l'o. insorge con una sensazione brevissima, come di arresto, di interruzione della coscienza (forse per questo nell'antichità era comune chiamare metaforicamente l'o. «piccola morte»), seguita da una ondata di intensa consapevolezza della zona clitoridea e pelvica; molte donne descrivono una sensazione come di «espellere qualcosa» o di «aprirsi», a cui segue una sensazione di calore che si diffonde dalla zona pelvica al resto del corpo; sopraggiunge infine la sensazione di contrazione involontaria della vagina e della pelvi («pulsazioni» vaginali e «tremito» pelvico).

Va infine ricordato che, quando l'o. viene raggiunto attraverso il coito vaginale e, soprattutto, quando esso si verifica simultaneamente nei due partner, l'esperienza soggettiva di ciascuno dei membri della coppia comprende anche la percezione delle intense reazioni emotive e fisiologiche dell'altro.

Se si considera la notevole complessità dell'esperienza dell'o., non è difficile intuire come essa possa risultare facilmente ostacolata, disturbata, o addirittura del tutto impedita, da fattori di ordine somatico o psicologico.

Tra i fattori di ordine strettamente somatico, si ammette che possano interferire negativamente con l'o. squilibri endocrini, lesioni o alterazioni morfologiche dei genitali, e gli effetti di diverse sostanze esogene, in particolare di alcune categorie di farmaci (per una classificazione dei farmaci capaci di diminuire la *libido* [v.] e indebolire la reattività sessuale, cfr. Kaplan, 1974).

Tra i fattori psicologici capaci di causare disfunzioni orgasmiche, vanno considerati sia quelli strettamente individuali, intrapsichici (relativi, cioè, all'atteggiamento più o meno conflittuale del soggetto nei confronti della sessualità), sia quelli più marcatamente interpersonali, legati, cioè, alle caratteristiche della relazione con un determinato partner sessuale.

Nonostante l'elevato numero di osservazioni cliniche, indagini statistiche e teorie proposte dalle varie scuole di psicologia, non è ancora possibile specificare con accuratezza quali e quante influenze psicologiche abbiano maggiormente la capacità di indurre quegli atteggiamenti conflittuali che più frequentemente appaiono come responsabili delle disfunzioni orgasmiche. Per indicare quanto poco si sappia con certezza riguardo ai meccanismi psicologici e alle forze etiologiche sottostanti alle disfunzioni sessuali umane, basti ricordare che persino una delle ipotesi più generiche, e al tempo stesso più concordemente sostenute fino a pochi anni or sono, quella, cioè, che le anomalie dell'o. dovrebbero osservarsi con maggior frequenza nei pazienti nevrotici e psicotici piuttosto che nei soggetti psichicamente equilibrati, *non* è stata confermata dalle recenti ed estese ricerche di Fisher (1973). Se non esiste accordo fra ricercatori e clinici sull'etiologia delle disfunzioni orgasmiche, è però possibile indicare, grazie ai resoconti dei pazienti che ne soffrono, raccolti soprattutto da Masters e Johnson (1970) e da Kaplan (1974), quali siano le modalità più comuni attraverso le quali la reazione sessuale umana può essere invalidata. Si tratta della comparsa di ansia durante il rapporto sessuale, dell'esistenza di precise difese percettive e cognitive (intellettuali) contro le sensazioni erotiche, e dell'incapacità di comunicare con il partner (sul piano verbale e su quello non verbale) in situazioni di intimità.

L'ansia durante il rapporto sessuale può essere attribuita dai soggetti che la provano alla paura di provare dolore nel coito, al timore dell'esperienza orgasmica in quanto tale (timore di «perdere il controllo»), alla paura dell'insuccesso, al disagio creato da pressanti richieste di prestazione sessuale fatte dal partner e avvertite come una sorta di più o meno sottile violenza psicologica e, infine, al timore di non essere all'altezza dei desideri del partner. Le difese percettive e cognitive contro l'esperienza di piacere erotico si manifestano in genere con l'assunzione nel rapporto di un atteggiamento da spettatore (*spectatoring*: cfr. le descrizioni di Masters e Johnson), più che di partecipazione e di abbandono alle sensazioni che il rapporto procura. L'incapacità di comunicazione si manifesta con la ritrosia a rendere espliciti i propri desideri, le proprie richieste e le proprie sensazioni nel rapporto.

Digitized by Google

Sulla natura delle motivazioni più profonde che possono condurre ai suddetti atteggiamenti anomali verso i rapporti sessuali esistono tre principali gruppi di teorie. La teoria psicoanalitica sostiene che un conflitto inconscio, dipendente da esperienze infantili traumatiche, è alla base delle disfunzioni orgasmiche. La teoria interpersonale (relazionale) attribuisce invece agli scambi comunicativi «patologici» tra i partner la causa della maggioranza dei disturbi del comportamento sessuale. Infine, la teoria dell'apprendimento ritiene che siano in gioco soprattutto condizionamenti negativi specifici della risposta sessuale.

Probabilmente, la linea di ricerca più promettente per dirimere queste controversie teoriche è quella seguita da Fisher (1973). Questo A. ha condotto un'estesa e accuratissima ricerca empirica, attraverso interviste cliniche e questionari, sulle esperienze orgasmiche di ampi gruppi di donne, sia sofferenti di vari disturbi psichici che emotivamente ben adattate, e ha correlato statisticamente i risultati ottenuti con un gran numero di indici relativi a diverse esperienze infantili traumatiche e a diversi tratti di personalità. Come si è già accennato, Fisher afferma di non aver trovato alcun indizio che le donne con difficoltà orgasmiche abbiano una salute mentale più labile delle donne che raggiungono regolarmente l'o. Inoltre, secondo lo stesso A., la regolarità orgasmica *non* è correlata con una serie di variabili spesso considerate nella letteratura psichiatrica come responsabili di frigidità, quali gli atteggiamenti ostili verso la madre, l'aggressività, la facilità a sperimentare sensi di colpa, la religiosità rigida e severa, il narcisismo; è invece risultato evidente nelle sue ricerche che la capacità di raggiungere l'o. è tanto più scarsa quanto minore è la fiducia di base riposta negli «oggetti amorosi»: in altre parole, il fattore più importante nel determinare la regolarità di raggiungimento dell'o. in una donna è la convinzione di non essere in qualche modo «destinata» a essere delusa, ingannata, rifiutata o abbandonata dal partner. Corrispettivamente, Fisher trovò che le donne con difficoltà orgasmiche producono un numero elevato di risposte proiettive nei test che esplorano le idee di separazione e di perdita dell'oggetto amato, e hanno in elevata percentuale subito la perdita assoluta (per morte o divorzio, etc.), o relativa (ad es. per lunghi periodi di assenza) del padre durante l'infanzia.

Per quanto manchino studi altrettanto accurati relativi al sesso maschile, è verosimile che anche nell'uomo la fiducia di base verso la figura femminile, a sua volta derivante da un rapporto di fiducia con la madre nell'infanzia, sia un fattore determinante nel garantire una normale esperienza orgasmica coitale.

È appena necessario accennare, a conclusione di queste note sulla psicologia e la psicopatologia dell'o., che le manifestazioni cliniche più frequenti delle disfunzioni orgasmiche sono rappresentate dall'eiaculazione precoce, dall'incapacità eiaculatoria e, ovviamente, dall'*impotentia coeundi* nel maschio, e dalla frigidità, dall'anorgasmia e dal vaginismo nelle femmine (v. FRIGIDITÀ; IMPOTENZA). Va segnalata come non del tutto eccezionale, sebbene rara, la possibilità dell'o. doloroso (coincidenza di sensazioni piacevoli e dolorose al momento dell'o.) e dell'o. raggiunto normalmente, ma seguito da forti sensi di angoscia o da disturbi psicosomatici (vertigini, dolori addominali, vomito, stati di depersonalizzazione transitori).

Bibliografia

Fisher S., *The Female Orgasm: Psychology, Physiology, Fantasy*, 1973, Basic Books, New York; trad. ital., *L'orgasmo femminile*, 1974, Feltrinelli, Milano.

Kaplan H. S., *The New Sex Therapy*, 1974, Brunner/Mazel, New York; trad. ital., *Nuove terapie sessuali*, 1976, Bompiani, Milano.

Masters W. H., Johnson V. E., *Human Sexual Response*, 1966, Little, Brown, Boston; trad ital., *L'atto sessuale nell'uomo e nella donna*, 1967, Feltrinelli, Milano.

Masters W. H., Johnson V. E., *Human Sexual Inadequacy*, 1970, Little, Brown, Boston; trad. ital., *Patologia e terapia del rapporto coniugale*, 1970, Feltrinelli, Milano.

GIOVANNI LIOTTI

ORIENTAMENTO

F. *orientation*. - I. *orientation*. - T. *Orienterung*; *Einstellung*. - S. *orientación*.

SOMMARIO

FISIOLOGIA

Generalità

Il termine *orientamento* (o *orientazione*) significa, etimologicamente, la capacità di individuare la direzione nella quale sorge il sole e, quindi, di stabilire la propria posizione rispetto alle coordinate spaziali obiettive. In questa accezione si parla di *o. spaziale prossimo* o *assoluto*, che si riferisce alla posizione del capo e degli arti rispetto al tronco e di tutto il corpo rispetto ai piani dello spazio geograficamente disposti (condizione, quest'ultima, in vari casi non necessaria) oppure alla posizione e al movimento dell'animale rispetto a un insieme di punti di riferimento.

In forma più o meno evidente e complessa, l'*o. spaziale* è proprietà comune alla massima parte dei viventi, vegetali inclusi (il geotropismo positivo e negativo e il fototropismo sono fenomeni di o.), ma si manifesta in maniera perspicua in alcune specie animali che posseggono e impiegano diversi meccanismi e strategie di o.

Questi si fondano sulla ricezione, interpretazione e integrazione di informazioni sensoriali visive, propriocettive, chemocettive, magnetocettive, etc., derivanti dagli stimoli provocati da vari fattori ambientali su organi specializzati o su recettori distribuiti in diversi tessuti e strutture dell'organismo. In generale, le afferenze visive e quelle provenienti dai recettori gravitazionali hanno valore preponderante per questo tipo di o.

Il termine ha anche altri significati, riferiti alla determinazione dei rapporti con il tempo (o. *temporale*) e alla valutazione di stati di coscienza, per i quali si rinvia al seguente capitolo: *psicologia e psicopatologia*.

Orientamento negli animali

In considerazione della natura di quest'opera, saranno esposti solo dati essenziali concernenti questo affascinante capitolo di biologia. Il lettore interessato troverà in bibliografia indicazioni utili ad approfondire l'argomento.

Schöne (1975) definisce l'insieme dei diversi meccanismi e fenomeni compresi nel termine di o. *nello spazio* come «la capacità degli organismi di assumere e controllare attivamente posizioni e movimenti totali o par-

ziali, in rapporto a informazioni (esterne o interne) di natura spaziale ». Nell'ambito di questa definizione generale sono comprese le varie finalità e modalità di attuazione, notevolmente diverse a seconda della specie e dell'ambiente. Lo scopo più comune è il raggiungimento di luoghi o prede utili per l'animale e/o per la specie oppure l'allontanamento da un pericolo o da situazioni dannose.

Questo *o. secondario* (considerando primario quello riferito all'atteggiamento e posizione corporei rispetto alle coordinate spaziali) corrisponde, in parte, all'*o. remoto* della psicologia dell'uomo e può essere immediato quando la meta fornisce gli stimoli visivi, uditivi, olfattivi atti a individuarla e a dirigere l'animale, anche se in modo discontinuo; è invece mediato quando la meta è al di fuori dell'ambito sensoriale e il comportamento di ricerca della giusta direzione non è sollecitato da stimoli del tipo ricordato.

La prima condizione può essere paragonata alla navigazione a vista del pilota di natante e di aeromobile, la seconda alla navigazione strumentale.

Va ricordato, al riguardo, che lo studio dell'o. non soltanto ha portato all'ideazione di tecniche speciali (quali la marcatura, il *radio* e *radar tracking*, la determinazione dei punti di sparizione all'orizzonte o della distribuzione degli animali in ambienti circolari confinati), ma anche alla scoperta che i riferimenti astronomici, la luce polarizzata, le radiazioni U.V. e infrarossa, il campo magnetico terrestre, campi elettrici, ultrasuoni e infrasuoni, possono essere mezzi e stimoli adeguati per l'o. durante gli spostamenti e le migrazioni, nonché alla conoscenza che allo stesso fine è impiegata l'altissima chemosensibilità di pesci e colombi viaggiatori (v. sotto).

Consideriamo ora le principali modalità di o., da quelle relativamente semplici alle più complesse. Fra le prime si descrivono l'*o. stratale* e quello *zonale*, a meta fissa, interessanti, rispettivamente, specie marine o limniche che si trasferiscono periodicamente dalle acque superficiali (nelle ore notturne, per nutrirsi di fitoplancton) alle acque profonde, anche per varie centinaia di metri (nelle ore diurne, per sfuggire alla radiazione solare e ai predatori), e specie riparie e intertidali che si spostano in corrispondenza del montare e del calare della marea. Diverse evidenze sperimentali depongono per un o. essenzialmente solare (lunare nelle ore notturne), perfezionato da meccanismi cronometrici di correzione dell'azimut, meccanismi innati che possono adattarsi a condizioni geografiche diverse attraverso l'apprendimento. All'o. contribuiscono anche altri fattori, quali la pendenza e la secchezza o umidità della spiaggia, etc.

Un altro esempio di meccanismo innato è dato dalle piccole tartarughe *Chelonia mydas* L. che dal punto della spiaggia dove si sono schiuse le uova raggiungono rapidamente il mare seguendo un percorso quasi rettilineo in base all'eguaglianza dello stimolo luminoso sui due occhi, quale quello provocato dall'orizzonte marino aperto e brillante.

Non ancora chiarito è l'o. oceanico dei salmoni, mentre sicuramente olfattivo è ritenuto il riconoscimento della foce del fiume natio, che viene risalito fino a giungere alle acque di origine per riprodursi.

Altri meccanismi consentono l'*o. pluridirezionale*, nel quale la meta o le mete sono variabili e l'animale può e deve impiegare più di un metodo per individuare, memorizzare, e in qualche caso comunicare, la direzione giusta per le diverse necessità e circostanze.

Verso la fine degli anni '40 e nel decennio successivo, K. von Frisch effettuò una serie di acute ricerche sull'o. di *Apis mellifica* L. dimostrando che questo insetto può individuare e ritrovare le sue fonti alimentari utilizzando di volta in volta le informazioni visive (ad es., margine di un bosco, caratteri salienti del terreno) oppure quelle olfattive (efficaci solo per brevi distanze) oppure rilevamenti di tipo astronomico (per distanze relativamente notevoli). L'ape, che possiede un preciso senso del tempo di tipo circadiano, è in grado di stabilire le coordinate polari della fonte trovata, stimandole sulla base della posizione del sole, e di invertire la rotta di 180° per il ritorno all'alveare. Possiede, inoltre, la capacità ugualmente innata, di comunicare alle compagne direzione e distanza della fonte individuata mediante un comportamento particolare che va sotto il nome di *danza delle api*. Questa è eseguita con movimenti circolari quando la fonte è vicina e con movimenti simili al tracciato di un 8 quando questa è lontana: la direzione è indicata dal tratto diametrale della danza durante il quale l'ape scodinzola ed emette suoni; la distanza dal ritmo dei giri, tanto più elevato quanto più essa è piccola. Sono state date convincenti prove sperimentali di queste capacità e i risultati di von Frisch sono considerati tuttora validi anche se qualche A. ritiene sufficiente il solo o. olfattivo.

Una vera navigazione, però, si osserva nel caso dell'o. *migratorio* di varie specie di uccelli: si deve a Kramer (1950) la scoperta che essa si fonda sulla precisa valutazione della posizione del sole, compensata nell'arco della giornata per l'errore dovuto al movimento apparente, oppure della posizione delle stelle e/o anche dell'asse magnetico terrestre. Queste capacità, geneticamente determinate, sono state dimostrate, rispettivamente, nei migratori diurni (quali gli storni) e nei notturni (capinere, *Passerina cyanea*, pettirosso, etc.); per questi ultimi, Sauer (1958) ha dato brillanti prove sperimentali studiandone il comportamento in planetario. Altre evidenze sperimentali depongono per una conoscenza innata anche della distanza da percorrere.

Il ritorno alla sede abituale (*homing*) del colombo viaggiatore è stato oggetto di molte ricerche dalle quali appare sufficientemente dimostrato l'impiego di più di un sistema di navigazione: quello solare e – negli animali ciechi o quando il cielo è coperto – quello magnetico (Keeton, 1971) e l'o. olfattivo (Papi *et al.*, 1973). L'elevata capacità di rientro da distanze superiori ai 1000 km si osserva anche nell'animale giovane che sorvola luoghi sconosciuti percorrendo rotte di varia complessità. Essa è grandemente alterata da spostamenti indotti nell'orologio biologico dell'animale, dalla presenza di un fascio di impulsi radar, da campi magnetici artificiali agenti sul capo, dall'occlusione delle narici o dalla sezione dei nervi olfattori, per cui la pienezza delle capacità di o. dipende verosimilmente dall'integrazione di più di un meccanismo.

Fra quelli considerati per l'o. degli animali migratori, va ricordato anche il meccanismo geodetico, cioè la capacità di dirigersi fondata sulle piccolissime differenze dell'accelerazione di gravità fra equatore e poli, ma esso appare estremamente improbabile giacché occorrerebbe postulare una sensibilità degli accelerocettori di $0,5 \cdot 10^{-6}$ g per poter apprezzare uno spostamento di latitudine di 1 km. Margaria (1958) ha svolto un'approfondita analisi, che include anche il possibile intervento delle accelerazioni di Coriolis dovute ai movimenti del capo rispetto all'asse magnetico terrestre, le quali però sono ancora più piccole. Dati sperimentali di Schreiber, Gualtierotti e Mainardi (1955; 1957) sono al riguardo molto interessanti in quanto dimostrano che il colombo viaggiatore e la tortora migrante presentano risposte elettriche cerebellari alle accelerazioni angolari completamente diverse da quelle ottenibili in animali della stessa specie ma stanziali: i primi, infatti, mostrano alcuni treni di potenziali fusiformi, da 4 a 20 ca., della durata complessiva di 10-20 sec, quale tipico effetto postumo dello stimolo rotatorio sul vestibolo. Il fenomeno non dipende dal nistagmo né da contrazioni dei muscoli del collo, compare anche negli animali curarizzati, è suscettibile di sommazione temporale (che ne accresce la sensibilità, dell'ordine di 0,01 g senza sommazione) e probabilmente si trasmette agli ibridi fra viaggiatori e stanziali.

Orientamento nell'uomo

Generalità

La possibilità per l'uomo privo di mappe e di adeguati strumenti (bussola, sestante, cronometro, radiogoniometro, etc.) di individuare e mantenere una direzione idonea al raggiungimento di una meta fuori del suo ambito sensoriale non è dimostrata. Si parla talora di prodigiose capacità di o. possedute da abitatori di regioni desertiche o di grandi foreste, ma, verosimilmente, si tratta solo di un lungo addestramento, appreso attraverso la tradizione

Digitized by Google

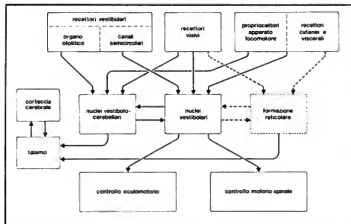



Fig. 1. Schema a blocchi delle principali strutture sensoriali e nervose che intervengono nell'o. spaziale prossimo, strettamente connesso con la funzione dell'equilibrio. Il tratteggio indica rapporti funzionali attraverso vie non completamente accertate.

culturale, a osservare e memorizzare tutti i caratteri e segni del terreno e dell'ambiente, i fenomeni meteorologici, climatologici e astronomici utili al ritrovamento dell'abitazione o del luogo di caccia o di altro obiettivo.

Questo argomento, cioè il possesso di un « sesto senso », è stato oggetto di antiche ricerche, tra le quali notevoli quelle di A. Gemelli e dei suoi allievi sull'*o. remoto* che portano a negare l'esistenza di una capacità umana di dirigersi verso luoghi sconosciuti mediante le sole sensibilità naturali. Lo stesso Gemelli ha però osservato che anche la capacità di impiegare correttamente e agevolmente una carta topografica varia negli individui, anche se ugualmente addestrati a quest'uso: infatti, vi riuscirebbero meglio coloro i quali si rappresentano lo spazio esterno come una costruzione a sé, senza riferimento alla propria persona, rispetto a coloro che lo riferiscono allo schema spaziale personale considerandosi il centro dell'ambiente in cui stanno e si muovono.

La trattazione che segue è pertanto limitata all'esposizione e discussione dei meccanismi di valutazione della posizione del corpo e dei suoi segmenti rispetto alle coordinate spaziali obiettive, meccanismi in buona parte associati al mantenimento della postura (v.), all'esecuzione di gesti finalizzati e all'equilibrio (v.). In base a questo o. prossimo o assoluto, l'uomo suole dividere lo spazio circostante in: alto, basso, davanti, dietro, a destra, a sinistra (localizzazione egocentrica). L'addestramento e fattori cognitivi possono affinare questa funzione, mentre fattori estrinseci (buio, moti particolari di un veicolo, immersione in acqua) o intrinseci (illusioni, patologia vestibolare e nervosa) possono alterarla o annullarla provocando *disorientamento* parziale o totale e dando origine talora a chinetosi (v.).

Cenni di fisiologia

L'o. di un soggetto umano al suolo si fonda sulla percezione, associazione e integrazione a livello centrale di informazioni visive, propriocettive (speciali e generali), tattili, talora anche uditive, olfattive, termiche, etc. Anche se non è agevole stabilire una gerarchia di recettori implicati in questa funzione, è indubbio che nelle condizioni abituali l'organo visivo e i gravicettori-accelerocettori hanno valore preponderante. Di regola i segnali provenienti dall'immagine retinica, che determinano la percezione soggettiva della direzione della verticale ottica, concordano con quelli provenienti dal vestibolo e dai recettori cervicali indicanti la verticale assoluta, che coincide con il vettore gravitazionale e corrisponde alla direzione di molti fenomeni naturali (caduta di corpi, pioggia, geotropismi).

I nuclei nervosi preposti all'analisi dei segnali sensoriali e alla loro elaborazione sono molti e soprattutto presentano complesse connessioni tra loro, con il cervelletto e con la corteccia cerebrale. Vi sono inclusi nuclei e aree visivi; oculomotori; vestibolari bulbari (nucleo superiore, laterale o di Deiters, mediale e inferiore), i quali ricevono anche impulsi da recettori visivi e somatici, in particolare da quelli presenti nei muscoli del collo e nella colonna cervicale; gruppi di neuroni della sostanza reticolare e del talamo; varie regioni cerebellari. Vi partecipano attivamente: tutto il sistema propriocettivo muscolare, articolare e tendineo, i recettori cutanei e talora quelli dell'udito e dell'olfatto (fig. 1).

Particolarmente ricche sono le connessioni fra recettori vestibolari e nuclei del S.N.C. (v. VESTIBOLARE APPARATO).

Dopo ripetuta stimolazione elettrica della macula utricolare si osserva aumento di frequenza dei potenziali a punta dei neuroni reticolari troncoencefalici e diminuzione del tempo di latenza della risposta. Impulsi singoli possono provocare effetti facilitatori e inibitori (Jkoma *et al.*, 1967). Accelerazioni lineari agenti sulla macula sacculare evocano attività corticale temporale (Makino, 1964).

La valutazione complessiva dell'o. corporeo è strettamente connessa all'*equilibrio* (v.) e ha carattere globale, nel senso che i diversi fattori che vi contribuiscono di regola non sono avvertiti soggettivamente in modo isolato ma provocano un complesso percettivo di informazioni normalmente concordanti, la cui integrazione viene somatizzata quale o. corporeo.

Al riguardo, sembra appartenere principalmente all'emisfero destro questa capacità integrativa che porta alla strutturazione corticale dello spazio.

In realtà, però, la maggior parte delle indagini hanno esplorato singole funzioni confluenti nell'o. e ci sembra opportuno seguire anche qui questo indirizzo.

Digitized by Google

Ricerche sulla verticale ottica (o subiettiva). – La valutazione della verticalità di una linea retta (o di una fessura luminosa nell'oscurità) è in genere assai precisa in visione binoculare e disponendo di elementi di riferimento. Ma anche in assenza di questi e in visione monoculare (nella posizione primaria degli occhi e del capo), l'errore che commette un soggetto nel disporre una bacchetta o una sottile immagine luminosa seconda la verticale subiettiva è sempre molto piccolo (0°,30'÷0°,75', Di Giorgio, 1936). L'angolo fra la verticale apparente monoculare di destra e di sinistra e quella obiettiva, nella maggior parte degli individui, indica una tendenza a divergere verso l'alto (disclinazione di Douane). Gli errori si accentuano dopo attività muscolari asimmetriche: ad es., inclinando il capo o il tronco lateralmente e poi raddrizzandolo, la verticale apparente presenta una deviazione maggiore dal lato della precedente inclinazione; se invece vengono contratti i muscoli da un lato, la deviazione della verticale apparente si accentua in senso opposto, raggiungendo 8°-10°. Anche la convergenza e l'accomodazione, ma specialmente la rotazione forzata dell'occhio nelle posizioni estreme temporale o nasale provocano errori, seppure modesti (2°-3° per occhio), attenuati dall'ipossia lieve o anche invertiti dall'ipossia notevole (Giulio, 1949).

I fatti surriferiti presentano un certo interesse pratico in quanto possono spiegare alcune situazioni illusorie nel volo notturno a seguito di movimenti laterali del capo e/o degli occhi. Se la posizione corporea viene modificata passivamente con velocità angolare inferiore alla soglia dei recettori ampollari, il soggetto in posizione clinostatica commette errori superiori ai 20° e ancora maggiori se posto a capo in basso ad angoli intermedi fra 90° e 180° dalla linea di gravità.

Da queste classiche ma ormai antiche ricerche appariva evidente l'influenza che i propriocettori esercitano sulla valutazione della verticale ottica apparente. Di recente (1981) D. E. Parker ha cercato di discriminare la parte spettante all'organo otolitico e ai recettori del collo, ponendo i suoi soggetti in posizione seduta e in clinostatismo avendo il capo in asse con il tronco e, rispettivamente, variando questo asse facendo inclinare lateralmente di 30° il capo. Associando variamente queste condizioni è stato possibile dimostrare che le informazioni provenienti solo dai recettori del collo sono meno efficaci nel guidare il soggetto a disporre correttamente la linea luminosa.

Al riguardo Pompeiano aveva già dimostrato che sia i neuroni reticolocerebellari originanti dal nucleo reticolare laterale, sia la corteccia cerebellare vermiana del *lobus anterior* ricevono impulsi afferenti provenienti dai recettori maculari e da quelli cervicali, i quali esercitano un'azione antagonista sulla postura. Essi svolgono questa funzione influenzando l'arco riflesso vestibolospinale attraverso la proiezione inibitrice corticocerebellovestibolare.

Ricerche del genere sono rese più difficili e incerte dalla grande capacità vicariante e di adattamento dei sistemi sensoriali considerati: ciò è ben dimostrato dalla patologia vestibolare e da varie ricerche condotte alterando con speciali occhiali (prismatici – Fiorentini *et al.*, 1972 –; invertenti) posizione e direzione delle immagini oppure provocando conflitti sensoriali (v. sotto). In tutte, o quasi tutte, queste condizioni, dopo un periodo di confusione e disorientamento percettivo-motorio di varia durata, il soggetto di regola riesce a compensare il disturbo anche completamente. Ciò avviene con meccanismi di soppressione centrale e di rieducazione solo in parte dimostrati, che potranno essere meglio chiariti dalle ricerche in condizioni di microgravità progettate per il programma Spacelab e analoghi (v. SPAZIALE MEDICINA).

Fin dall'inizio si pose il problema dell'esistenza di un meridiano retinico verticale, tale quindi da rappresentare da solo la base sensoriale della valutazione stessa, finora non dimostrato. Invece, l'esistenza di una disposizione anatomofunzionale centrale di « verticalità » è stata messa in evidenza con tecniche diverse: L. Maffei e F. W. Campbell (1970), partendo dalla nozione che il potere risolutivo del sistema visivo dell'uomo è migliore nelle direzioni verticale e orizzontale rispetto alle oblique, hanno registrato contemporaneamente l'ERG e, dalla regione occipitale, i potenziali evocati da un'immagine oscilloscopica di linee parallele chiare e scure alternate fatte ruotare di 180° con una frequenza temporale di 8 cpsec. A parità di contrasto luminoso delle righe, l'ampiezza dei potenziali evocati dalle disposizioni oblique risultò inferiore nettamente a quella dovuta a linee verticali e orizzontali, mentre l'ERG era di uguale ampiezza in tutte le disposizioni. Ciò è bene in accordo con i reperti istologici di Colonnier (1964), secondo i quali nella corteccia visiva del gatto le cellule stellate presentano campi dendritici specificamente orientati, e con quelli di Pettigrew *et al.* (1968) che, nello stesso animale, hanno trovato una maggiore proporzione di cellule selettivamente sensibili all'o. nelle direzioni sagittale e trasversale della corteccia. Altre ricerche (Blakemore e Cooper, 1970; Hirsch e Spinelli, 1970; Freeman *et al.*, 1972-73) depongono per un'evidente influenza strutturante sulla corteccia visiva e sui fenomeni percettivi aventi qualità direzionale, di anormali esperienze visive precoci (ad es., gatti neonati fatti crescere in un ambiente cilindrico con le pareti coperte da righe bianche e nere tutte verticali o tutte orizzontali; soggetti umani fortemente astigmatici) per cui potenziali evocati e comportamenti correlati alla funzione visiva risultano diversi e rispettivamente alterati in rapporto alla direzione delle immagini presentate in tempi successivi.

Una conferma singolare della validità delle osservazioni surriferite viene da un'indagine di Annis e Frost (1973) dimostrante che popolazioni nate e cresciute in ambiente in cui non vi è netta predominanza di strutture verticali e orizzontali, quali sono gli indiani Cree della costa orientale della James Bay in Canada, non presentano la ricordata anisotropia dell'acuità visiva.

Ricerche sulla valutazione della posizione corporea. – Sono state eseguite ponendo il soggetto su un tavolo a dimensione d'uomo, ruotante intorno a un asse portante trasversale, in modo da poter inclinare il piano dal lato del capo o dal lato dei piedi, passando più o meno gradualmente dalla posizione orizzontale a quella verticale a capo in alto o in basso.

Ovviamente, il corpo è trattenuto da apposite cinghie, spalliere e pedane. In questa condizione sperimentale, e in assenza di informazioni visive, un soggetto perfettamente verticale ritiene di essere inclinato in avanti di 3°-4° e, passando dall'orto- al clinostatismo, ritiene di aver raggiunto la posizione orizzontale già dai 75°-78°; l'errore è ancora maggiore se il soggetto è prono. Oltrepassati i 90°, la sensazione di verticalità a capo basso si ha fra ± 140° ca.

Le valutazioni sopra riportate sono molto più imprecise negli emislabirintati, mentre i soggetti con labirinto bilateralmente atrofico, come i sordi alla nascita, si orienterebbero meglio a vista esclusa (Garten).

Altra tecnica largamente impiegata è quella dell'immersione in acqua: in questo caso, a soggetto bendato, l'informazione per l'o. è solo vestibolare (ma potrebbero

Digitized by Google

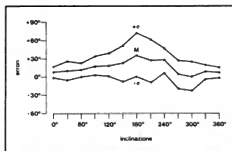



Fig. 2. Errori compiuti da un soggetto immerso in acqua nell'indicare la verticale subiettiva in funzione dell'inclinazione corporea. Sono riportate la media delle letture (M) e la deviazione standard (σ). (*Da Margaria, 1958, modificata e ridisegnata*).

intervenire afferenze viscerali, finora non considerate) e l'errore nella stima della posizione è in genere più grande, di 10°-30°; ad es., un soggetto fissato a un supporto si ritiene verticale entro ± 18° (Di Giorgio, 1959), ma è sempre in grado di riconoscere la direzione fondamentale alto-basso e di dirigersi attivamente verso la superficie. Ciò diventa sempre più difficile con l'aumento della profondità, per cui oltre i 10 m anche buoni sommozzatori hanno grande difficoltà a raggiungere una meta prestabilita e, a profondità maggiori, possono disorientarsi completamente. Ciò dipende dalla progressiva diminuzione della luce, dalla presenza di minuto materiale sospeso nell'acqua ed è aggravato da fattori psicologici di ansietà, di pericolo imminente e simili. Un esempio storico di questi fenomeni è dato dalle difficoltà di risalita incontrate dai sommozzatori che lavoravano nelle acque fangose del Canale di Suez, per liberarlo dai natanti affondati all'epoca della crisi anglo-franco-egiziana, con vari incidenti gravi.

Sembra che il comportamento dei soggetti slabirintati non presenti sostanziali differenze.

Margaria (1958), mediante accurate ricerche in piscina, ha potuto confermare il completo disorientamento dei soggetti immersi e bendati, tale da indicare perfino la

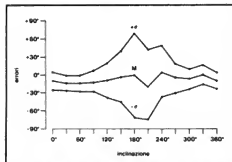



Fig. 3. Errori compiuti dallo stesso soggetto posto su un tavolo inclinabile in aria. Altre indicazioni come in fig. 2. (*Da Margaria, 1958, modificata e ridisegnata*).

direzione opposta alla reale, con una variabilità praticamente casuale di risposta. Egli, inoltre, ha messo in luce che un addestramento anche brevissimo, consistente nel ripetere la prova almeno 4-5 volte avendo modo di controllare gli errori di stima, porta il soggetto a valutare la propria posizione con un'approssimazione non dissimile da quella ottenuta nelle prove su tavolo inclinabile (figg. 2 e 3). Questi esperimenti forniscono un'ulteriore conferma della scarsa sensibilità statica dell'apparato otolitico: infatti, oltre al fatto che gli errori commessi nella posizione antiortostatica sono notevoli, essi indicano una cospicua variabilità in diverse valutazioni della medesima posizione fatte dallo stesso soggetto.

Disorientamento spaziale

Per disorientamento spaziale si intendono le « sensazioni » erronee di posizione, atteggiamento e movimento del proprio corpo entro un sistema di coordinate fisse fornito dalla superficie orizzontale del suolo e dalla verticale gravitazionale. Se gli errori riguardano il rapporto uomo-aeroplano oppure aeroplano-aeroplano, si parla di disorientamento spaziale in volo, ed è questa la condizione finora più frequente nella quale compare il fenomeno.

Sotto l'aspetto puramente neurofisiologico, anche gli errori più o meno rilevanti di valutazione della posizione corporea in assenza di afferenze visive sono da considerare disorientamento spaziale, specialmente quando vi intervengono, come nel caso dei sommozzatori, fattori emotivi. Ma in volo il quadro è ulteriormente complicato dal fatto che i « dintorni immediati » sono l'abitacolo o la cabina dell'aeroplano e che l'assetto di questo varia quasi continuamente rispetto al suolo, spesso in modo subliminare nei confronti dei recettori vestibolari, divenendo con i suoi moti (e talora con le luci proprie o dell'ambiente notturno) fonte di percezioni illusorie fortemente disorientanti. Alcune di queste sono anche evocate dall'esecuzione di movimenti del capo durante determinate manovre di volo (v. sotto).

Le illusioni di natura sensoriale sono la causa iniziale — e talora l'unica — del disorientamento spaziale. Di origine vestibolare sono le illusioni somato- e oculogravitarie, provocate dall'aumento di intensità dello stimolo-peso esercitato dagli otoliti secondo il verso corrispondente alla gravità terrestre a capo eretto. Ciò accade durante l'esecuzione di una virata (ma anche percorrendo una curva su strada con un veicolo molto veloce) ed è illustrato in fig. 4: quando la virata non si accompagna alla giusta inclinazione delle ali (fig. 4, *A*) gli otoliti esercitano uno stimolo sulle ciglia delle macule uguale a quello che si ha sul suolo quando si flette il capo da un lato e il soggetto ha l'illusione di essere inclinato dallo stesso lato con tutto l'aeroplano. Se la virata è corretta (fig. 4, *B*), lo stimolo sulle macule ha lo stesso verso che si ha al suolo a capo eretto, anzi è più intenso, e il soggetto ha l'illusione di essere verticale quando, invece, è inclinato da un lato. Analogamente, quando il soggetto è sottoposto a un'elevata accelerazione verso l'avanti ha l'illusione di ruotare con tutto il corpo all'indietro e viceversa. Questi fenomeni necessitano di ca. 1 min per manifestarsi completamente e la loro intensità differisce da un soggetto all'altro (la soglia di eccitabilità per le accelerazioni lineari è < 0,1 m/sec²). Sensazioni erronee di movimenti angolari sono evocate dai movimenti del capo durante una virata e, venendo interpretate quali variazioni dell'assetto del velivolo (cabrata o picchiata), inducono a compiere manovre erronee di « correzione » che, come tutte le illusioni descritte in questo capitolo, pos-

Digitized by Google

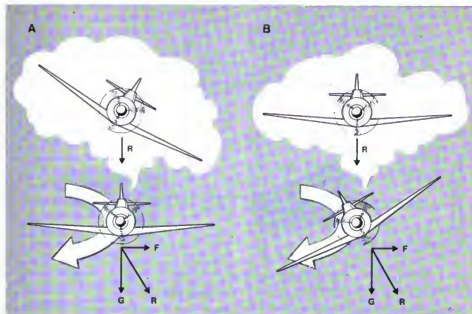



Fig. 4. Illusione somatogravitaria durante una virata piatta (*A*) e una virata corretta (*B*). Nel primo caso la falsa percezione di assetto (figura superiore) è dovuta alla forza di inerzia causata dall'accelerazione radiale (F) che si combina con quella di gravità (G). Nel secondo caso, essendo l'aeroplano inclinato verso l'interno della curva, la risultante R corrisponde all'asse longitudinale corporeo e il soggetto ritiene di essere verticale. (*Da Benson, modificata e ridisegnata*).

sono (se non controllate mediante gli strumenti di bordo, che danno le informazioni vere, obiettive) dare inizio a un incidente di volo. La componente visiva dell'illusione somatogravitaria consiste in una falsa sensazione di spostamento verso l'alto o verso il basso, non dovuta a movimenti degli occhi, ma al disturbo del meccanismo percettivo centrale arrecato dagli impulsi provenienti dai propriocettori e da recettori cutanei (tatto e pressione). Questa illusione oculogravitaria non è molto importante quando ci sono molti riferimenti visivi bene illuminati, ma diventa assai grave per la sicurezza del volo notturno.

Una condizione particolare è rappresentata dalla rotazione dell'aeroplano attorno al suo asse longitudinale, tanto lenta da essere subliminare per i recettori ampollari (la soglia essendo $0{,}05°/sec^2 = 0{,}9$ milliradianti/sec^2). In questo caso, specialmente se è in corso un'ampia virata corretta, il pilota ritiene di essere perfettamente verticale e, quando si accorge dell'errore osservando gli strumenti, è portato a correggere l'assetto rapidamente, provocando un'accelerazione angolare sopraliminare e andando incontro all'illusione di ruotare in direzione opposta al movimento reale: illusione che rientra in quelle chiamate *somatorotatorie*; il loro meccanismo è illustrato nella fig. 5, ed è facilmente verificabile al suolo da un soggetto che ruoti attorno all'asse corporeo verticale: se la velocità angolare, dopo l'iniziale breve accelerazione angolare, diviene costante, egli avvertirà una sensazione di ruotare nel verso opposto a quello reale solo per il breve periodo in cui si esercita l'accelerazione, sensazione che scompare entro 10-20 sec, per cui il soggetto riterrà di essere immobile durante tutta la rotazione a velocità uniforme. Alla cessazione della rotazione, egli avrà la sensazione, che dura ugualmente una decina di secondi, di ruotare nel verso opposto a quello della precedente illusione di rotazione. Il disorientamento provocato da questo fenomeno è aggravato dal nistagmo, a causa del quale l'ambiente sembra ruotare nello stesso verso della sensazione vertiginosa: anche in questo caso, la scarsezza di netti e molteplici riferimenti visivi accentua durata e gravità del disorientamento spaziale, che può portare, se le condizioni descritte si ripetono o cambiano di segno, a uno stato di totale confusione.

Come si è detto, l'esecuzione di movimenti angolari del capo durante una virata provoca sensazioni illusorie evocate dal movimento complesso e dalle relative forze di Coriolis: lo stimolo interessa più di un canale semicircolare per lato e ne sono state fatte analisi biomeccaniche per le quali si rinvia alla voce VESTIBOLARE APPARATO. Qui basti dire che il principale effetto del movimento del capo in un asse durante la rotazione protratta nell'asse ortogonale è la sensazione illusoria di rotazione attorno al terzo asse ortogonale: questo fatto non dipende dallo spostamento dell'endolinfa nei due canali che « indurrebbe » movimento dell'endolinfa nel terzo, ma al cambiamento dell'orientazione dei canali rispetto all'asse della rotazione protratta. Tutto ciò non avviene nel caso che quest'ultima sia di breve durata perché le cupole del canale o dei canali che si trovano sull'asse di rotazione

Digitized by Google

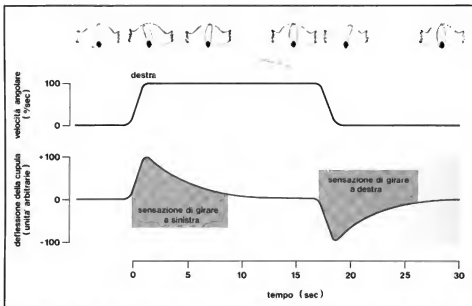



Fig. 5. Risposta dei canali semicircolari e fenomeni subiettivi durante una rotazione protratta. Il grafico superiore mostra l'andamento della velocità angolare, quello inferiore descrive le deflessioni della cupula di un canale semicircolare verticale stimolato dal moto vario angolare.

durevole non hanno il tempo di tornare nella posizione di riposo o neutra. Di conseguenza, ciascun canale trasduce correttamente la velocità angolare alla quale è sottoposto e vengono valutate esattamente la rotazione del capo e quella del veicolo.

Secondo ricerche della scuola di M. Arslan (Blezza, 1975), mentre la flesso-estensione di 90° del capo sul piano sagittale, durante rotazione a velocità angolare uniforme di tutto il corpo, provoca i noti fenomeni vertiginosi, nistagmo orizzontale, errore dell'indicazione, etc., tutto ciò non si manifesta quando, nelle stesse condizioni rotatorie, la flessione del capo (di ca. 60°) avviene sul piano frontale. Essendo in questi esperimenti il soggetto in posizione inclinata in avanti, il momento della quantità di moto, cioè lo stimolo, è, per i tre canali, calcolato uguale a zero.

Caporale e Camarda (1958), studiando le risposte vestibolari con il metodo di Montandon su 4 piloti appartenenti a una pattuglia acrobatica nazionale, hanno dimostrato la presenza di una ipoeccitabilità unilaterale, di grado non elevato, che è stata messa in relazione con la posizione abituale del singolo pilota nella formazione e la conseguente intensa e asimmetrica stimolazione dei recettori ampollari.

Cause meno importanti di disorientamento spaziale, ma che possono aggravarlo quando coesistono, sono: l'illusione autocinetica, quella alternobarica, la vertigine da sfarfallamento, il *break off* del pilota singolo in alta quota.

La prima consiste nella falsa percezione di spostamento di un punto luminoso nell'oscurità e in assenza (o quasi) di altri riferimenti visivi: si può trattare di una stella, della luce di coda o di ala di un altro aeroplano in pattuglia che viene fissata a lungo per ragioni operative e che sembra muoversi irregolarmente nel campo visivo. Ciò dipende dai piccoli movimenti involontari degli occhi, che provocano lo spostamento dell'immagine retinica, interpretato invece come spostamento dell'oggetto. La cosiddetta vertigine alternobarica dipende dalle variazioni di pressione in cabina in rapporto con rapide variazioni di quota. Il meccanismo che provoca lo stimolo sulle cupole per effetto delle variazioni di pressione nell'orecchio medio non è stato ancora chiarito.

Anche lo sfarfallamento (*flickering*) dello stimolo visivo, ad es. provocato dalle pale del rotore di un elicottero, può dare l'erronea percezione di ruotare nel verso opposto. Del tutto peculiare è quella condizione, denominata *break off*, che si presenta nel volo monotono in un ambiente nebbioso e a quota elevata, senza alcun riferimento, ed è caratterizzata da un senso di distacco, isolamento, lontananza, di per sé sufficiente a provocare il disorientamento spaziale, ma di solito concausa di questo

Come si è accennato, il disorientamento spaziale può essere causa di incidenti di volo, più frequentemente e gravemente se l'aviatore non è consapevole di avere false percezioni e di conseguenza governa l'aeroplano in modo inappropriato e ne perde il controllo. Ma anche se questa consapevolezza esiste, il conflitto sensoriale, ad es. tra informazioni vestibolari, di altri propriocettori e visive, può provocare disorientamento spaziale e correlati errori di manovra. In ogni caso, la profilassi delle conseguenze del disorientamento spaziale è unica e risiede nell'adde-

Digitized by Google

stramento accurato e protratto al pilotaggio strumentale, con soppressione cosciente delle percezioni disturbanti.

La condizione di microgravità

Dall'inizio degli anni '60 uno strumento di indagine del tutto nuovo, versatile e potente è divenuto disponibile per la biologia e la medicina: la microgravità (nella quale l'accelerazione agente sul corpo è ≤ 1 mm/sec²), denominata anche assenza di peso o imponderalità. Rinviando alla voce SPAZIALE MEDICINA per il meccanismo con il quale questa condizione avviene nel volo spaziale e per i suoi molteplici effetti fisiologici e patologici, diamo qui solo un cenno su quelli riguardanti l'o.

Un fenomeno denunciato fin dalle prime missioni da tutti i piloti è la scomparsa della percezione dell'assetto del proprio corpo, per cui « alto » e « basso » non esistono più, ma si può dire solo che il capo è verso il soffitto o il pavimento o altra parte della cabina. La maggior parte dei soggetti ha avuto, almeno nei primi 2-3 giorni di permanenza in orbita, illusioni di posizione invertita, di rotolamento, e sgradevoli sensazioni cenestesiche che, in più d'uno, sfociarono in un quadro francamente chinetosico.

È anche concorde l'affermazione che, dopo qualche giorno di microgravità, si impara a considerare convenzionalmente « alto » il luogo dove si trova il capo. I disturbi citati sono più o meno intensi in rapporto alla suscettibilità individuale e al grado di addestramento e la sindrome risente beneficamente degli stessi farmaci efficaci sul comune mal di movimento e della assuefazione alla condizione di microgravità.

I soggetti hanno inoltre presentato una lieve dismetria nel movimento degli arti, assai presto corretta dal sollecito adattamento, anche della propriocezione originata dai recettori presenti nell'apparato locomotore, all'assenza di peso che interessa ugualmente questi segmenti corporei. Esperimenti fatti con una sedia rotatoria posta nello Skylab hanno dimostrato normali risposte vestibolari all'accelerazione angolare, per cui si ipotizza che il principale fattore del disorientamento spaziale e della chinetosi sia, in questo caso, il conflitto tra le afferenze delle macule otolitiche (soppresse dalla microgravità) e quelle delle *cristae* ampollari (presenti a causa dei movimenti del capo e del corpo).

Il valore determinante della gravità quale fattore di o. è dimostrato in maniera ancor più netta dagli esperimenti biologici sulle piante, che crescono in modo disordinato e deforme; sugli insetti (la tessitura della tela di ragno cessa all'inizio della microgravità e riprende con modulo irregolare dopo qualche giorno); sui pesci, i quali nuotano in tondo e tendono verso il fondo della vasca; su piccoli mammiferi di laboratorio, che annaspano disordinatamente nella gabbia e si muovono meglio se previamente slabirintati.

Un nutrito programma di ricerche sulla funzione vestibolare, sulla propriocezione generale e sulla funzione visiva nell'uomo sono programmate nel quadro delle missioni dello Spacelab che avranno inizio nel 1983 e, insieme a esperimenti su piante e su animali, potranno rispondere a molti quesiti concernenti l'o.

Bibliografia

Annis R. C., Frost B., *Science*, 1973, **182**, 729.
Benson A. J., *Spatial Orientation and Spatial Disorientation in Flight*, in Dhenin D., *Aviation Medicine*, I, 1978, Tri-Med, London, p. 405.
Blakemore C., Cooper G. F., *Nature*, 1970, **228**, 477.
Blezza F., *Atti IX Congr. Med. Aer. e Spaz.*, 1975, Roma.
Caporale R., Camarda V., *Riv. Med. Aeronaut.*, 1958, **21**, 12.
Colonnier M., *J. Anat.*, 1964, **98**, 327.
De Meo E., *Psicologia e psicopatologia. Nozioni applicate alla medicina aeronautica*, 1940, I.T.E.R., Torino.
Di Giorgio A. M., *Arch. Fisiol.*, 1936, **36**, 121.
Di Giorgio A. M., *Ann. Med. Nav. Trop.*, 1959, **64**, 85.
Emlen S. T., *Sci. Am.*, 1975, **233** (2), 102.
Fiorentini A., Ghez C., Maffei L., *J. Physiol. (Lond.)*, 1972, **227**, 313.
Freeman R. D., Thibos L. N., *Science*, 1973, **180**, 976.
Frisch K., von, *Sci. Am.*, 1962, **209** (2), 78.
Geiger G., Nässel D. R., *Nature*, 1981, **295**, 398.
Giulio L., *Riv. Med. Aeronaut.*, 1949, **12**, 1.
Hirsch H. V. E., Spinelli D. N., *Science*, 1970, **168**, 969.
Howard J. P., Templeton W. B., *Human Spacial Orientation*, 1966, Wiley, New York.
Ikoma H., Makino H., Yamada M., *Yonago Acta Med.*, 1967, **11**, 150.
Keeton W. T., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1971, **68** (1).
Keeton W. T., *Sci. Am.*, 1974, **231** (6), 96.
Kirkham W. R. *et al.*, 1978, *Fed. Aviat. Agency Rep.*, AM-78-13.
Krogh A., *Sci. Am.*, 1948, **181** (2), 18.
Maffei L., Campbell F. W., *Science*, 1970, **167**, 386.
Margaria R., *Riv. Med. Aeronaut.*, 1958, **21**, 655.
Meda E., *Arch. Fisiol.*, 1952, **52**, 2.
Papi F., *Le Scienze*, 1975, **14** (78), 66.
Papi F. *et al.*, *J. Comp. Physiol.*, 1973, **83**, 1.
Pardi L., *L'orientamento negli animali*, in *Enciclopedia del '900*, vol. IV, 1979, p. 965.
Parker D. E., *Le Scienze*, 1981, **26** (149), 70.
Pettigrew J. D., Nikara T., Bishop P. O., *Exp. Brain Res.*, 1968, **6**, 373.
Pompeiano O., *Influenze labirintiche maculari e influenze cervicali sul tono posturale. Atti X Congr. Med. Aerospaziale*, 1980, Roma.
Sauer F. G. F., *Sci. Am.*, 1958, **201** (2), 42.
Schreiber B., Gualtierotti T., Mainardi D., *Rendic. Ist. Lomb. Sci. Lett.*, 1955, **88**, 860.
Schreiber B., Gualtierotti T., Mainardi D., *Proc. AMA Meet.*, 1957, Denver.
Wehner R., *Le Scienze*, 1976, **17** (99), 78.

ARISTIDE SCANO E GIUSEPPINA SCANO

PSICOLOGIA E PSICOPATOLOGIA

Nozioni psicologiche

L'o. è inteso clinicamente come un complesso di funzioni psichiche, principalmente percettive, mediante le quali, in ogni momento della nostra vita, abbiamo cognizione della reale situazione in cui ci troviamo.

Si distingue l'o. nel tempo, nello spazio e della persona; i primi due, essendo funzioni simultanee e di identico comportamento clinico, vengono riuniti sotto la denominazione comune di *o. allopsichico*. L'o. della propria persona è detto *o. autopsichico*, mentre l'*o. somatopsichico* si riferisce alla conoscenza del proprio corpo, in cui rientra la *coscienza di malattia* (somatica o psichica).

Il *senso del tempo* permette di rendersi conto, in modo diretto e soggettivo, che un dato evento A si sia verificato precedentemente ad altro evento B e che quest'ultimo sia più recente del primo. Contemporaneamente alla misurazione intuitiva e soggettiva del tempo abbiamo anche quella obiettiva (ad es., quando misuriamo con l'orologio la durata di una passeggiata); per conseguenza il senso del tempo può definirsi come la *facoltà di valutare, in base a dati esclusivamente psicologici, l'estensione degli spazi di tempo*. Il trascorrere del tempo non avviene nel vuoto, dati i suoi rapporti con le nostre esperienze interne ed esterne, che permettono una valutazione soggettiva del tempo basata sull'esperienza e sull'associazione delle rappresentazioni immagazzinate.

L'*o. nello spazio* (v. sopra per gli aspetti fisiologici) è dovuto al fatto che il progressivo sviluppo della nostra vita psichica ci permette di avere cognizione, in modo istantaneo e definito, delle dimensioni, forme e distanze delle cose fra cui viviamo e ci muoviamo, mentre acquistiamo una nozione pratica dello spazio reale in cui le

Digitized by Google

cose sono situate. La *conoscenza dello spazio* si acquista nel corso della vita in virtù della coesistenza di diverse sensazioni, principalmente visive, tattili e uditive. La *costruzione dello spazio* si effettua mediante il confronto delle dimensioni degli oggetti, l'identificazione sensoriale e il riconoscimento delle cose per vie diverse, la localizzazione degli oggetti nell'ambiente e l'ordinamento delle sensazioni. La localizzazione nello spazio è obiettiva quando si riferisce a cose situate nel mondo esterno, soggettiva se si riferisce al proprio corpo.

L'*o. del luogo* non deve confondersi con quello spaziale, giacché rappresenta una funzione mnesica basata sull'evocazione di ricordi (v. MEMORIA). Anche la comprensione vi interviene, poiché grazie alla percezione e associazione delle rappresentazioni acquistiamo piena cognizione del punto dello spazio in cui ci troviamo.

Avuta nozione della nostra situazione attuale nello spazio e nel tempo, procediamo intuitivamente a un lavoro di elaborazione mentale per formare un giudizio, il cui risultato è l'*o. allopsichico*.

L'*o. autopsichico*, o coscienza della nostra personalità, consiste nell'identificazione del nostro Io come qualcosa che ci appartiene, che si presenta sempre identico a se stesso nonostante le variazioni che subisce in seguito all'integrazione di successivi stati di coscienza. L'Io si presenta alla coscienza sotto due aspetti fondamentali: quello della sua unità e quello della sua identità. Il *fatto vissuto dell'unità dell'Io* è il risultato di una serie di funzioni somatiche e psichiche (v. CORPOREO SCHEMA; DEPERSONALIZZAZIONE). Il *fatto vissuto dell'identità dell'Io* è funzione della memoria e per suo mezzo l'Io che si attribuisce gli atti presenti è identico a quello che si attribuiva gli atti passati (« io che scrivo sono quello stesso che ieri visitava un paziente »). I disturbi dell'o. autopsichico sogliono essere classificati dagli AA. tra i disturbi della personalità.

Nozioni psicopatologiche

I disturbi dell'o. e della capacità di orientarsi presentano in clinica diversissimi aspetti e varietà dipendenti dalla natura delle alterazioni interessanti le funzioni psichiche deputate a ciascun tipo di o. Ne consegue che i disturbi dell'o. non possono essere considerati come sintomi patologici indipendenti, ma come conseguenza o risultato del concorso di molteplici e diversi disturbi psicologici, onde ciascun disturbo dell'o. dev'essere interpretato in rapporto al caso particolare.

I clinici distinguono: lo *stato dell'o.*, ossia *o. passivo*, e la *capacità di orientarsi*, ossia o. *attivo*. I disturbi dell'o. possono riferirsi a tutti i tipi di o., oppure ad uno solo. Di regola si perde prima l'o. cronologico, poi quello spaziale e infine quello autopsichico. I disturbi dell'o. autopsichico difficilmente possono essere distinti da quelli della personalità, per cui vengono studiati insieme e considerati simili.

1. *Disorientamento apatico.* – La lucidità del sensorio è perfetta, ma il paziente si disinteressa dell'ambiente, oppure gli manca l'energia psichica sufficiente per l'elaborazione delle sensopercezioni. Il disorientamento apatico è proprio degli stati difettuali schizofrenici, ma nei depressi può anche essere causato da inibizione psichica.

2. *Disorientamento amnestico.* – Dipende dall'indebolimento della memoria che non è più capace di associare le immagini mentali connesse con l'o. (v. AMNESIA).

3. *Disorientamento lacunare.* – Consiste nella perdita dell'o. relativamente a un dato periodo di tempo, durante il quale il soggetto ha sofferto una grave obnubilazione del sensorio. È una varietà del disorientamento amnestico.

4. *Disorientamento amenziale.* – È dovuto all'imperfetta comprensione dei dettagli del mondo esterno, in seguito all'obnubilazione del sensorio, che impedisce l'associazione delle percezioni in una sintesi d'insieme. Una modalità di questo tipo di disorientamento è il disorientamento tossico, provocato dall'irritazione dei neuroni da parte di certi agenti chimici. È quello che si verifica anche nell'uso voluttuario di alcune sostanze, specialmente gli allucinogeni (v.), con specifica distorsione del tempo e dello spazio. Altra variante sperimentale è quella chiamata « disorientamento da privazione sensoriale ».

5. *Disorientamento delirante.* – Il sensorio è lucido, la percezione e la comprensione corrette: il soggetto elabora patologicamente tanto le sensopercezioni quanto gli engrammi, donde la falsata situazione nello spazio e nel tempo. Alle volte esiste un *doppio o.* uno falso e uno giusto.

Diagnosi del disorientamento

Come si è detto, i clinici distinguono lo *stato dell'o.* dalla *capacità di orientarsi*, ossia o. *attivo*. La differenza tra i due tipi di o. è simile alla differenza tra la memoria di fissazione e quella di riproduzione. La memoria di conservazione ci informa sulla nostra posizione nello spazio e, parzialmente, sul tempo. La memoria di fissazione e la capacità di combinazione ci indicano i mutamenti della nostra posizione nello spazio. Poiché i disturbi dell'o. dipendono da quelli della percezione, dell'attenzione, della memoria, della coscienza, dell'affettività e dell'intelligenza, dobbiamo esplorare tali attività psichiche per conoscere l'origine del disorientamento.

Bibliografia

Coleman J. C., *Abnormal Psychology and Modern Life*, 1976, Scott, Foresman, Glenview.

ANTONIO VALLEJO-NAGERA *

ORIENTAMENTO E SELEZIONE PROFESSIONALE:

V. PSICOLOGIA APPLICATA; V. anche: PSICOTECNICA.

ORMONI

F. *hormones.* - I. *Hormones.* - T. *Hormone.* - S. *hormonas.*

SOMMARIO

Generalità e definizione

Agli inizi del secolo, con le osservazioni sull'attività pancreatica modulata da un « messaggero chimico » (la secretina), fu coniato il termine *ormone*, che, etimologicamente, aveva il significato generico di stimolo (dal gr. *hormào* ' stimolare ', ' eccitare '). Oggi, sebbene non sia agevole una definizione succinta ed esatta, che comprenda tutte le sostanze considerate ormonali, si può convenzionalmente aderire a quella tradizionale che, nella sua attuale evoluzione, può essere così enunciata: con il termine *o.* può essere definita *una sostanza che, prodotta da organi, tessuti, o cellule specializzati, serve per soddisfare specifiche esigenze dell'organismo, essendo secreta in risposta a uno stimolo specifico, di natura nervosa o chimica.* L'o. veicolato nel sangue deve essere considerato una molecola vettrice di un segnale, la cui concentrazione varia con il variare della intensità dello stimolo che ne innesca la produzione, e la cui interazione con le cellule bersaglio comporta il modificarsi di preesistenti reazioni cellulari, accelerando, o inibendo, specifici processi che, nel corso della differenziazione, sono stati codificati e programmati in determinati stipiti cellulari.

La risposta cellulare all'azione ormonale dipende, in larga misura, dalla differenziazione della cellula. L'o. è un segnale che consente alla cellula di svolgere alcune sue funzioni. Il programma della risposta a quel determinato o. è codificato nella cellula nel corso della differenziazione, durante la quale viene prestabilito se un determinato tipo di cellule sarà responsivo o no a un tipo di o. e con quale tipo di reazioni si estrinsecherà la risposta.

L'o., a livello della cellula bersaglio, non attiva una singola reazione ma piuttosto regola molteplici eventi intracellulari. Ad es., il TSH, oltre a stimolare il metabolismo dello iodio, l'ormonogenesi tiroidea e la secrezione ormonale, modula il metabolismo glicidico e la biosintesi dei fosfolipidi. Anche per l'ACTH, oltre all'effetto di stimolo sulla biosintesi ormonale, sono riconoscibili molteplici effetti regolatori di diverse e complesse funzioni cellulari: la differenziazione e la crescita delle cellule, il flusso ematico, etc.; e tale molteplicità di azione può essere oggi interpretabile alla luce delle acquisizioni sui recettori.

La chiave di volta del sistema endocrino è rappresentata da una specifica esigenza biologica che evoca la secrezione ormonale, regolata da meccanismi vari, tra i quali le informazioni derivanti dalla periferia, e che segnalano l'espletamento dell'effetto ormonale.

Ormoni in senso stretto

Gli o. *in senso stretto*, secondo la definizione convenzionale, sono sostanze chimiche sintetizzate da definiti distretti dell'organismo (usualmente specifiche ghiandole prive di dotti escretori), che sono distribuite, per il tramite del sistema vascolare, in altri distretti corporei ove producono effetti regolatori, agendo su specifici organi o tessuti.

Nel torrente circolatorio, la concentrazione ormonale è assai esigua, dell'ordine di $10^{-7}M$, $10^{-12}M$. Ma molti o. esplicano anche effetti locali, che richiedono elevate concentrazioni, possibili grazie a un sistema irrorativo distrettuale. Ad es., l'ipotalamo regola la funzione ipofisaria ad opera di peptidi di esigue dimensioni (neurormoni) che sono trasferiti a elevate concentrazioni nell'ipofisi per il tramite della rete vascolare del sistema portale.

Anche per il pancreas è riconoscibile un sistema portale di importanza fisiologica rilevante. Infatti sia l'insulina che il glucagone sono secreti nelle vene del sistema portale e raggiungono il fegato prima di trasferirsi nella circolazione generale.

Le prostaglandine sono rapidamente metabolizzate in composti inattivi, soprattutto nel distretto polmonare e in quello epatico e, pur non svolgendo un ruolo significativo nel trasmettere informazioni tra i tessuti, possono essere considerate *o. locali*, che agiscono regolando la risposta cellulare finale al segnale degli o. convenzionali, e forse anche di alcune terminazioni nervose.

Ormoni tessutali e locali

Per alcune sostanze si è coniato il termine di *o. tessutali*, in quanto agiscono generalmente in distretti limitati: essi, in genere, esplicano effetti nel luogo stesso di produzione (acetilcolina, istamina). E per designare tali sostanze, che agiscono nelle cellule adiacenti a quelle che le producono, si è impiegato il termine di *paraormone*; si tratta di composti che esplicano un controllo locale e circoscritto, definito paracrino. Peraltro sono da considerare sostanze ormonali le molecole prodotte dalla mucosa gastrointestinale che esplicano un'azione specifica a distanza, quali la stimolazione della motilità viscerale o della secrezione di alcune ghiandole annesse all'apparato gastroenterico (v. GASTROINTESTINALI ORMONI).

In definitiva, molti o. esplicano anche effetti locali a livello dei distretti adiacenti ai tessuti che li producono e che raggiungono per il tramite di una rete vascolare locale, o dei liquidi interstiziali. E la definizione di o. non deve essere circoscritta a sostanze secrete nel torrente circolatorio da un organo specifico, ma deve essere estesa a quelle sostanze che agiscono cataliticamente nel controllo dei processi metabolici, morfogenetici e differenziativi di definite cellule bersaglio. Sono così comprese nella definizione sostanze che non si prestano a essere incluse nella definizione generale restrittiva di o., ma che possono essere considerate di pertinenza ormonale ove si adotti la terminologia estensiva di « messaggeri chimici » per designare, sia le secrezioni interne che regolano l'integrazione dell'individuo, sia le secrezioni esterne implicate nell'integrazione di gruppi di individui. E anche se non sussiste una stretta demarcazione tra le diverse categorie di « messaggeri chimici », oltre agli o. possono essere considerati i seguenti raggruppamenti: neurormoni e neuroumori (neurotrasmettitori); messaggeri chimici vari; fitormoni; ferormoni.

Neurormoni e neuroumori

Nel sistema nervoso di tutti gli animali, dai celenterati all'uomo, esistono cellule nervose con le caratteristiche morfologiche di ghiandole che diffondono messaggi chimici.

Peraltro, le cellule neurosecretrici sono capaci di condurre impulsi, ma la loro principale funzione è rappresentata dalla sintesi e liberazione dei neurormoni. Esse assumono gli attributi delle cellule nervose e delle cellule endocrine e ricevono informazioni dai centri nervosi, via i normali neuroni afferenti, e rispondono con la liberazione di messaggeri chimici.

I *neurormoni* della neuroipofisi dei vertebrati (ossitocina e vasopressina) sono semplici peptidi, ben definiti nella loro struttura e nelle loro proprietà funzionali. I diversi fattori ipofisiotropi dell'eminenza mediana sono peptidi neurormonali che si distribuiscono all'adenoipofisi per il tramite del sistema portale e regolano la secrezione degli o. ipofisari.

Le sostanze chimiche liberate dalle terminazioni assoniche del sistema nervoso autonomo (acetilcolina, dopamina, noradrenalina, serotonina) sono denominate *neuroumori*, e spesso considerate *o. locali* od *o. di diffusione*. I neuroumori agiscono, a bassa concentrazione, a livello delle terminazioni nervose, per

Digitized by Google

un brevissimo periodo di tempo, e sono rapidamente inattivati; essi differiscono dagli o. in quanto non sono trasportati in circolo, e non sono assimilabili ai neurormoni poiché non sono prodotti da cellule neurosecretorie, ma da cellule nervose comuni (v. anche: NEUROENDOCRINOLOGIA).

Messaggeri chimici vari

In questa categoria sono da annoverare quelle sostanze che non posseggono uno o più dei requisiti convenzionalmente richiesti per la definizione di composto ormonale, ma che modificano l'equilibrio chimico dell'ambiente interno ed esterno delle cellule che le producono. Ad es., la *eritropoietina* è una sostanza liberata dal rene, e forse da altri organi, in risposta a uno stimolo anossiemico; essa stimola la proliferazione della serie rossa del midollo osseo. La *timosina*, fattore ormonosimile del timo, è essenziale per iniziare le reazioni immuni in risposta ad alcuni antigeni particolari e agli omotrapianti di cute. Estratti di molti tessuti contengono sostanze che inibiscono la divisione cellulare; tali sostanze sono state designate con il termine di *caloni* (v.). Il fattore di crescita nervoso (*Nerve Growth Factor*, NGF), presente in molti tessuti, soprattutto nelle ghiandole sottomascellari, stimola la crescita e lo sviluppo del sistema nervoso, e in maniera particolare delle cellule sensoriali e simpatiche. (V. anche: NERVOSO TESSUTO, *Nerve Growth Factor*,). Un fattore analogo, l'*Epidermal Growth Factor* (EGF), spesso estratto con il NGF, stimola la crescita dell'epidermide e la cheratinizzazione.

La sintesi extracellulare di messaggeri chimici può verificarsi nei liquidi biologici, ove sono disponibili enzimi, substrati e materiale energetico. Un esempio è rappresentato dalla sintesi dell'angiotensina II, un octapeptide con potente azione vasopressinica che, almeno in alcune specie, stimola la secrezione di aldosterone dalla corteccia surrenale.

Ferormoni

Il termine *ferormone*, od *o. di gruppo*, è stato inizialmente impiegato per designare sostanze responsabili dell'attrazione sessuale negli insetti; oggi designa sostanze chimiche, secrete da un essere vivente, che evocano in un altro individuo della stessa specie reazioni comportamentali evolutive od ormonali.

Negli invertebrati rappresentano fattori determinanti nel regolare molti aspetti delle attività funzionali delle gonadi e del comportamento sessuale, ed esplicano importanti funzioni nei rapporti parassitari o simbiotici tra animali di diverse specie; nella specie umana mancano informazioni che ne possano suggerire un ruolo definito nel regolare l'attività gonadica. Peraltro si è rilevato che nelle donne la capacità di percepire alcuni odori è ormonodipendente e si acuisce nella fase intermedia del ciclo. Inoltre si osserva che sussiste una significativa correlazione statistica tra l'insorgenza del ciclo mestruale delle donne che convivono in comunità, rispetto a quello delle donne che vivono separatamente. Il fondamento di questa sincronizzazione del ciclo è sconosciuto, ma tale tipo di risposta appare assai suggestivo per ipotizzare l'effetto di sostanze tipo ferormoni.

I ferormoni sono composti di basso peso molecolare, derivati dagli acidi grassi o dai terpeni, che possono essere ingeriti, assorbiti dalla superficie corporea o percepiti olfattivamente. Essi, evocando specifiche risposte, comportamentali, evolutive o riproduttive, assumono grande rilevanza dal punto di vista ecologico e della sopravvivenza della specie.

I ferormoni differiscono dagli ormoni per molti aspetti. Innanzitutto sono generalmente prodotti da ghiandole esocrine, anche se la capacità di produrre ferormoni è spesso dipendente da uno stimolo ormonale. Inoltre essi sono trasmessi tramite l'ambiente esterno e sono più tipicamente speciespecifici degli o., evocando reazioni adattative in altri individui, mentre per gli o. l'attività è tipicamente confinata all'organismo che li produce. La distinzione non è sempre così netta: alcuni o. probabilmente agiscono in maniera bivalente. In alcuni casi la stessa sostanza agisce come o. per l'ospite, mentre per il parassita esplica la funzione di ferormone (v. anche: FERORMONI).

Fitormoni

Poiché le piante sono sprovviste di sistema nervoso, le reazioni biologiche adattative sono, per la massima parte, mediate tramite la sintesi e la diffusione di messaggeri chimici, essenzialmente deputati alla regolazione della crescita delle piante.

Le cellule che sintetizzano e liberano i fitormoni non sono sufficientemente differenziate per essere considerate equivalenti delle cellule delle ghiandole a secrezione interna. Inoltre i fitormoni diffondono da una cellula all'altra e non sono distribuiti tramite canali vascolari per essere trasportati a distanza.

In definitiva, *il concetto di o. va estendendosi, oltre che per designare le molecole ormonali sensu strictiore, anche per comprendere sostanze definite « messaggeri chimici », la cui funzione precipua è quella di intervenire nella regolazione delle reazioni integrative e dei processi adattativi dell'organismo.* E, prescindendo da qualsiasi definizione classificativa dei diversi messaggeri chimici, a livello delle reazioni cellulari è possibile intravedere dei principi unificatori nelle modalità effettrici delle molecole ormonali, essenzialmente deputate al trasferimento di informazioni tra i diversi distretti cellulari.

Classificazione e natura chimica

Gli o., da un punto di vista chimico, possono essere suddivisi in 3 classi principali: steroidei (ormoni corticosurrenalici e gonadici); peptidici o proteici (insulina, glucagone, calcitonina, ormoni ipofisari); derivati da aminoacidi, o fenolici (tiroxina, adrenalina). La maggior parte degli o. sono stati isolati in forma pura, e alcuni di essi sono stati sintetizzati in laboratorio.

Gli *o. steroidei* sono, in genere, liposolubili e circolano nel plasma legati a proteine di trasporto, quali la *Cortisol Binding Globulin* (CBG), e la globulina che lega gli steroidi sessuali (*Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG). L'emivita di questi o. varia da 60 min per il testosterone, a 100 min per il cortisolo. Per esplicare i loro effetti, gli steroidi si legano, nel citoplasma degli organi bersaglio, a proteine specifiche.

Gli *o. proteici* o *polipeptidici* sono idrosolubili e circolano liberi nel plasma; la loro emivita è di 5-60 min.

I peptidi di esigue dimensioni e gli o. derivati da aminoacidi sono dotati di proprietà intermedie tra quelle proprie degli steroidi e degli o. proteici. L'*aminoacido tiroxinico* non circola legato a una sola proteina, ma è veicolato da tre vettori proteici e ha un'emivita di 1 settimana. Per converso, l'*adrenalina* non è legata alle proteine del plasma e ha un'emivita di appena 1 min.

In ragione delle loro proprietà chimiche, gli o. si dividono in *idrosolubili* (peptidici e catecolamine) e *liposolubili* (steroidi, Vit. D e iodotironine); peraltro le molecole ormonali sono solubili in solventi anfofilici, quali gli alcol, e variamente solubili in solventi lipidici o acquosi (tab. I).

Gli *o. peptidici* e le *catecolamine* (*idrosolubili*) interagiscono reversibilmente con i recettori sulla superficie cellulare esterna, e il complesso ormonoproteico interagisce con una, o più, componenti della plasmamembrana e, senza ulteriore coinvolgimento dell'o., viene attivata una via metabolica comune (cioè la sintesi dell'AMP ciclico, il secondo messaggero, e la attivazione delle proteinchinasi), per conseguire molteplici effetti intracellu-

lari. Se la molecola ormonale entra nel compartimento cellulare, essa, per lo più, va incontro a reazioni degradative.

Gli *o. liposolubili* [iodotironine, steroidi, 1,25 – $(OH)_2$ – D_3] attraversano rapidamente la membrana lipidica della cellula bersaglio e interagiscono preliminarmente con un componente intracellulare. Peraltro è ormai comprovato che l'ingresso di tali o. nel citoplasma è regolato a livello della membrana cellulare da processi specifici.

Biosintesi

Per le diverse classi di o. è possibile delineare alcuni schemi generali di biosintesi e secrezione che possono essere considerati comuni. Considerata la molteplicità delle funzioni promosse e sostenute dagli o. steroidei, dotati di un ampio spettro di effetti, si sarebbe indotti a presumere che a ciascuno di essi corrisponda un *iter* biosintetico diversificato. Ma, contrariamente a ogni assunto teorico, la sintesi degli o. steroidei, sia nel surrene che nelle gonadi, ha luogo secondo un modulo comune (v. SURRENALI GHIANDOLE). Il precursore immediato della sintesi steroidea è il colesterolo, che è sintetizzato in sede intracellulare, oppure trasferito nel compartimento cellulare veicolato da un *carrier* lipoproteico. Per tutti gli steroidi la tappa iniziale è costituita dalla conversione del colesterolo in pregnenolone. Nella corteccia surrenale il pregnenolone è utilizzato per produrre glicocorticoidi C_{21}, androgeni C_{19} e mineralcorticoidi. Nelle gonadi sono utilizzati gli stessi precursori che vanno incontro alle stesse reazioni iniziali, mentre successivamente sono attive le fasi che comportano il prodursi di androgeni C_{19} ed estrogeni C_{18}. Esigue quantità di steroidi sessuali sono anche prodotti nel surrene.

Aspetti comuni sono riconoscibili nelle tappe biosintetiche degli o. peptidici. Di solito si forma una preproteina con una sequenza aminoacidica nella parte N-terminale. Tale preproteina ha un'emivita assai breve; ad es., per il paratormone essa esiste per un periodo inferiore al minuto. Si ritiene che a tale proteina competa la funzione di *proteina segnale*, o di sequenza essenziale che promuove la migrazione dal reticolo endoplasmico ruvido (ove è sintetizzata) allo spazio nell'interno delle cisterne, per poi essere trasferita all'apparato di Golgi. Infine la molecola ormonale è incorporata nei granuli secretori e quindi espulsa dalla cellula, mediante un meccanismo misto di eccitazione-secrezione attivato dal deprimersi del livello calcico extracellulare. La rimozione del segmento segnale comporta, nel caso del PTH, dell'insulina, e forse del glucagone, il formarsi di un proormone che è più lungo della molecola attiva (*Big Hormones*). Nel caso dell'insulina il prodursi del proormone consente la disposizione spaziale delle catene α e β necessaria per il formarsi del ponte disolfuro. Per gli altri proormoni non è stato definito un preciso ruolo.

Le molecole ormonali che contengono carboidrati, le due gonadotropine ipofisarie (LH e FSH), la gonadotropina placentale (HCG) e il tirotropo (TSH), differiscono sostanzialmente per funzioni fisiologiche, organi bersaglio e processi secretivi. Ciononostante, la loro sintesi avviene seguendo un'unica via biosintetica; ciascuno degli o. glicoproteici è costituito da due catene. La catena α è comune a LH, FSH, TSH. La gonadotropina corionica è caratterizzata da una minima differenza aminoacidica, ma è immunologicamente differenziabile dalla catena α degli altri o. Al contrario, la *subunità* β *è specifica per ciascuno dei 4 o.* e la sua struttura diversificata conferisce alla molecola la sua specificità biologica e immunologica. Peraltro la *subunità* β *non è intrinsecamente attiva* ma esplica i suoi effetti biologici specifici solo se legata alla subunità α (v. anche: IPOFISI).

La *sintesi dell'adrenalina* nella midollare surrenale è completata quando un gruppo metilico si aggiunge alla noradrenalina, con una reazione catalizzata dalla feniletanolamina-N-metiltransferasi (PNMT). Questo enzima è indotto dal cortisolo, prodotto dalla corticale surrenale e distribuito alla midollare in concentrazioni che non possono essere conseguite nella circolazione generale. Pertanto, il controllo della sintesi del principale prodotto della midollare è esplicato dal principale prodotto della corticale (v. anche: SURRENALI GHIANDOLE).

La *biosintesi della tiroxina* ha luogo nel contesto di una specifica glicoproteina, la tiroglobulina, accettrice dello iodio, trasferito con un meccanismo di « pompa », di trasporto attivo, nel compartimento ghiandolare. La iodurazione dei radicali tirosinici della tiroglobulina è catalizzata da un sistema enzimatico perossidasico. Dunque l'epitelio follicolare è deputato, da una parte alla concentrazione dello iodio dal compartimento vascolare, dall'altra alla sintesi di una matrice proteica, la tireoglobulina, lo specifico substrato per la iodurazione. È la struttura della tiroglobulina nel suo definitivo assetto glicopeptidico, regola l'efficienza ormonogenetica della ghiandola.

Aspetti ultrastrutturali della sintesi e secrezione

Sul piano morfologico, lo studio delle funzioni delle cellule endocrine connesse con la sintesi di proteine strutturali e di sistemi enzimatici necessari per la formazione e la secrezione di o. non proteici, così come di o. peptidici o proteici, ha dimostrato che i pori osservabili a livello della membrana nucleare sono permeabili alle molecole di m-RNA che si trasferiscono nel citoplasma, consentendo così la traslazione, a livello ribosomale, delle informazioni codificate nei nuovi messaggeri trascritti in specifici DNA. Inoltre si è precisato che nelle cellule secernenti proteine è ampiamente sviluppato il reticolo endoplasmico, soprattutto di quello granulare o ruvido, ove i ribosomi, associandosi con le molecole di m-RNA formano i polisomi, distribuiti sulla superficie esterna del reticolo endoplasmico. Le molecole proteiche migrano dal reticolo endoplasmico all'apparato di Golgi, ove assumono la conformazione di granuli o gocciole adese a membrane. Tali formazioni granulari, definite *granuli secretori*, sono espulse dalla cellula, previa fusione della loro membrana delimitante con la membrana cellulare. Nel processo secretivo, assumono rilevante funzione regolatrice i microtubuli e i microfilamenti, preposti alla motilità delle strutture cellulari. La secrezione si verifica, dunque, tramite un processo, definito di *emiocitosi*, che implica la fusione delle membrane limitanti dei granuli secretori con la plasmamembrana e il susseguente trasferimento dei granuli, tramite dei pori che si formano in via transitoria. Il materiale in eccesso è accumulato nei vacuoli autofagici, ed è demolito dagli enzimi contenuti nei lisosomi. Ad es., la stimolazione con TSH aumenta i lisosomi, dislocati al polo apicale dell'epitelio follicolare; le cellule stimolate riassorbono tiroglobulina dalla colloide follicolare mediante processo pinocitotico, e gli enzimi dei lisosomi idrolizzano la tiroglobulina, liberando tiroxina e triiodotironina che sono riversate nella rete capillare perifollicolare, dislocata dal lato del polo basale dell'epitelio follicolare (fig. 1).

Le cellule secernenti gli steroidi delle gonadi e del corticosurrene sono ricche in reticolo endoplasmico liscio, mentre quello ruvido è assai meno evidente, rispetto a

Digitized by Google

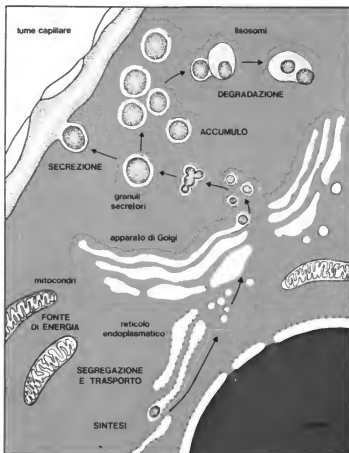



Fig. 1. Schema della sintesi e secrezione degli o. peptidici. La proteina, sintetizzata a livello dei ribosomi, è trasportata tramite il lume del reticolo endoplasmatico, ed accumulata a livello dell'apparato di Golgi. L'espulsione della cellula ha luogo tramite il formarsi di granuli secretori, risultanti dalla fusione del materiale, accumulato nelle vescicole, con le membrane cellulari. L'eccesso dei granuli secretori va incontro a processi degradativi, ad opera delle strutture lisosomali.

quello delle cellule endocrine proteinosecretrici. Nel citoplasma si osservano gocciole di lipidi, ma sono assenti granuli delimitati da membrana; è preminente l'apparato di Golgi; i lisosomi possono abbondare e si può costituire accumulo di lipopigmento. Le gocciole lipidiche del corticosurrene derivano sia dai componenti dell'apparato di Golgi, sia dal reticolo endoplasmico liscio; gli elementi più esterni delle gocciole lipidiche si fondono con le plasmamembrane, venendo ad essere così secreti, mediante un processo definito *endoplasmocrino*, gli o. corticosteroidei.

Deposito

Nella maggioranza delle ghiandole endocrine sono immagazzinate solo esigue quantità di o., in misura necessaria per soddisfare le esigenze giornaliere. Solo la tiroide dispone di una ampia riserva ormonale accumulata nella cavità follicolare. Tale deposito intraghiandolare è teleologicamente preordinato per compensare le possibili variazioni del ritmo ormonosecretivo derivanti dalle ampie oscillazioni dell'apporto iodico alimentare, cioè del substrato essenziale per la ormonogenesi. Il deposito intrafollicolare di o. rappresenta un « sistema tampone » per equilibrare le variazioni dello iodio alimentare e per compensare il variabile ritmo metabolico periferico.

Trasporto

I peptidi neuroipofisari sono accumulati nella parte nervosa della ghiandola ipofisaria, legati a un substrato proteico; essi sono sintetizzati nell'ipotalamo e legati a una proteina, raggiungendo la neuroipofisi mediante trasporto assonico.

La maggior parte degli o. in circolo sono trasportati, mediante legame non covalente, da specifiche proteine vettrici la cui concentrazione è assai esigua. La tiroxina è legata principalmente a una globulina, la *Thyroxine Binding Globulin* (TBG) che lega con una minore affinità anche la triiodotironina. Il trasporto plasmatico degli o.

Digitized by Google

tiroidei è garantito da altri vettori proteici, quali la prealbumina (TBPA) e l'albumina. Anche gli o. corticosteroidei si legano a una proteina specifica: la transcortina, la cui affinità per i vari steroidi varia. La globulina che lega gli o. sessuali, ***Sex Hormone Binding Globulin*** (SHBG), rappresenta l'unico vettore specifico per il testosterone e l'estradiolo plasmatico.

Il legame reversibile che gli o. contraggono con le proteine di trasporto non rappresenta esclusivamente un idoneo sistema di distribuzione, ma costituisce una riserva ormonale nel plasma e un sistema tampone atto a mantenere costante il livello ormonale nello spazio extraghiandolare. Il costituirsi dei complessi ormonoproteici nel plasma può rappresentare un meccanismo protettivo, in condizioni di eccesso ormonale, poiché solo la frazione ormonale libera si distribuisce nelle cellule bersaglio. Infatti le proteine di trasporto non attraversano la barriera ematoliquorale e quella placentare.

Le molecole ormonali relativamente idrofobiche, solubilizzate grazie al legame con le proteine di trasporto, hanno un emiperiodo biologico proporzionato alla quantità di o. libero, non legato al supporto proteico. Ad es., il cortisolo, che per il 95% è legato alle proteine di trasporto e per il 5% circola in forma libera, ha un emiperiodo di 1 h, mentre per la tiroxina, la cui frazione libera è lo 0,05%, l'emiperiodo è di circa 1 settimana. È da segnalare che il cortisolo, pur appartenendo alla categoria degli o. a rapido *turnover* metabolico, ha un ritmo di scomparsa molto più lento di quello degli o. proteici. Questi, infatti, sono idrosolubili e circolano senza contrarre legami con le proteine del plasma. Tali o. hanno un rapido *turnover* metabolico con un'emivita dell'ordine dei minuti.

La distinzione delle due classi ormonali in funzione della loro interazione con le proteine del plasma trova anche riscontro in un altro aspetto fisiologico: quello connesso con gli effetti ormonali. Infatti, la maggior parte degli o. idrofobici entrano nelle cellule ed esplicano i loro effetti a livello intracellulare, mentre gli o. idrosolubili si legano a specifiche strutture recettoriali della plasmamembrana e iniziano la loro azione a livello della superficie cellulare (tab. I).

Metabolismo, inattivazione, eliminazione

Le trasformazioni metaboliche degli o. circolanti, nel regolare l'esposizione dei tessuti ai composti attivi possono comportare modificazione della molecola, utilizzazione nelle strutture bersaglio della molecola metabolizzata, escrezione renale ed epatica della molecola inattivata. E queste diverse modalità sono variamente operanti per i diversi tipi di o., le cui trasformazioni metaboliche o degradative hanno luogo principalmente nel fegato e nel rene.

Ormoni steroidei

La degradazione metabolica del cortisolo può essere esemplificativa dei principi sopra enunciati. La riduzione del doppio legame nell'anello A, per produrre diidrocortisolo, costituisce la via più rapida per inattivare l'o. Tale processo, che si verifica nel fegato ed è condizionato dallo stato funzionale epatico, è accelerato dalla tiroxina. Quest'ultimo o. interviene nel regolare il metabolismo del testosterone che viene modulato, non solo nel suo ritmo, ma anche nel suo *iter* metabolico. Infatti, a livello della tappa bidirezionale, che può comportare, o la produzione di androsterone (un androgeno a debole attività), o l'etiocolanone (uno steroide inattivo), l'o. tiroideo induce una 5-α-riduttasi che produce androsterone.

In determinati casi, gli steroidi entrati nella cellula sono metabolizzati in composti attivi. Ad es., il testosterone è trasformato in diidrotestosterone. In altre evenienze, la trasformazione metabolica comporta un cospicuo affievolirsi delle affinità per il recettore; infatti il 5-α-pregnan-3,20-dione e l'estrone, rispettivi metaboliti del progesterone e del 17-β-estradiolo, hanno affinità infe-

TAB. I. COMPARAZIONE DELLE PRINCIPALI CARATTERISTICHE BIOCHIMICHE DEGLI ORMONI

		Peptidi Catecolamine*	Steroidi e 1,25—$(OH)_2$—D_3 Iodotironine**
Solubilità	solventi acquosi (polari)	ottima	assai scarsa
	solventi non acquosi (non polari)	scarsa	ottima
Sintesi e degradazione	via biosintetica	singolo peptide; proormone	multienzimatica
	trasformazione extraghiandolare	rara	comune
	accumulo di ormone preformato	spesso considerevole	irrilevante
	prodotti di degradazione	inattivi irreversibilmente	talora attivi o riattivati
Distribuzione extracellulare	legame plasma-proteine	raro	presente
	emivita	breve (minuti)	prolungata (ore) giorni per le iodotironine
Interazione cellulare	legame iniziale	recettore superficie cellulare	recettore citoplasmatico
	principale sito di azione	plasmamembrana	nucleo
	principale meccanismo di azione	stimola la produzione di messaggero solubile intracellulare (2° messaggero)	stimola la produzione di specifici mRNA

* La biosintesi delle catecolamine avviene per via multienzimatica, analogamente agli steroidi.

** Le iodotironine sono assimilabili agli steroidi ma ne differiscono per: 1) una proteina (tireoglobulina) che ha la funzione di precursore ormonale e serve da accumulo, analogamente agli ormoni peptidici; 2) l'emivita è misurabile in giorni; 3) le principali interazioni recettoriali sono localizzate nel nucleo ma interagiscono anche con altre strutture (plasmamembrana, mitocondri).

Digitized by Google

riore di ca. il 90% ai loro precursori. Analogamente si osserva un cospicuo deprimersi dell'attività legante dei metaboliti dei capostipiti glicocorticoidi e mineralcorticoidi.

Ormoni proteici

Nonostante alcune lacunosità, per il *metabolismo degli o. proteici* si possono enunciare alcuni principi generali applicabili a tutte le molecole peptidiche. L'emivita è breve, variando da 5-6 min per l'ACTH, a 20 min per il GH, a 60 min e oltre per le gonadotropine. Per almeno un o. peptidico, il paratormone, in circolo si avvera la scissione in due frammenti, e solo uno, quello con l'amino-terminale, possiede una attività biologica significativa.

Del tutto recentemente si è dimostrato che gli o. peptidici entrano nella cellula *con il loro recettore.* Tale teoria dell'*internalizzazione* contraddice le precedenti osservazioni, e contempla il trasferimento della molecola peptidica nel compartimento cellulare, ove, a livello dei lisosomi, hanno luogo i processi degradativi e di inattivazione.

Quanto alla *tiroxina,* la trasformazione monodesiodativa a livello dei tessuti periferici comporta il prodursi di molecole triiodate, delle quali una, la L-T_3 (3,5,3'-T_3) è più attiva della T_4, mentre la forma inversa della T_3 (3,3',5'-T_3) appare metabolicamente inerte.

Il testosterone può essere trasformato in un androgeno più potente, in un estrogeno, o in androgeno meno potente. Alcune di queste tappe avvengono nel luogo di produzione (testicolo) o in quello di azione (tessuto cerebrale, prostata, etc.), o nel fegato. Peraltro, in alcune cellule sono operanti i meccanismi di due tipi di trasformazione. Quindi, il verificarsi di due vie metaboliche alternative costituisce un ulteriore meccanismo di controllo, ben distante dal luogo della sintesi ormonale. Viene così a delinearsi il *compartimento periferico, non solo quale settore bersaglio delle molecole ormonali, ma anche quale distretto regolatore della funzione ormonale.*

Meccanismo d'azione

Nonostante la molteplicità degli o. (oltre 50) e la grande variabilità della loro struttura e funzione, sono operanti soltanto pochi meccanismi fondamentali che presiedono all'esplicarsi dell'effetto ormonale. In linea generale, tale effetto si traduce nella produzione o nell'attivazione di proteine specifiche, usualmente di natura enzimatica. Le modalità effettrici di tali azioni metaboliche dipendono dalla natura chimica dell'o.

Ormoni peptidici e nucleotidi ciclici

Questi tipi di o., che sono idrosolubili, non attraversano la barriera lipidica della plasmamembrana, ma interagiscono con un recettore specifico sulla superficie cellulare.

L'interazione ormonorecettoriale comporta l'attivazione del sistema adenilatociclasico (presente in tutte le cellule, a eccezione degli eritrociti anucleati), che catalizza la trasformazione dell'ATP in AMP ciclico. Tale nucleotide solubile (2° messaggero) diffonde nel compartimento cellulare e attiva una o più proteinchinasi, cAMP-dipendenti, che promuovono la fosforilazione e le proprietà di altre proteine specifiche, specialmente di quelle enzimatiche, e di proteine strutturali o di membrana, la cui attività viene così modulata (figg. 2 e 4).

Recenti rilievi indicano che l'AMP ciclico può non essere l'unico secondo messaggero; infatti è stato segnalato che altri nucleotidi, particolarmente il GMP ciclico (3',5'-guanosinmonofosfato), possono rappresentare il secondo

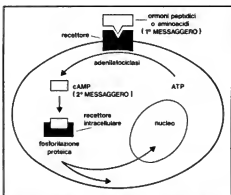



Fig. 2. Meccanismo di azione ormonale: il secondo messaggero. Gli o. polipeptidici (idrosolubili) e le catecolamine, che costituiscono il 1° messaggero, interagiscono reversibilmente con le strutture recettoriali della plasmamembrana della cellula bersaglio. La interazione ormone-recettore a livello della superficie esterna della cellula comporta l'attivazione del sistema adenilatociclasico che determina la produzione di un secondo messaggero, l'AMP ciclico, utilizzando l'ATP intracellulare. Il nucleotide ciclico così formatosi stimola, tramite la fosforilazione di substrati proteici, la formazione di proteine specifiche la cui formazione esprime la attivazione dei processi cellulari stimolati dall'o. La molecola ormonale non entra nella cellula ma, ove essa si trasferisca nel compartimento cellulare, si espone a sistemi degradativi e/o metabolici. Il secondo messaggero, dunque, rappresenta il trasduttore del segnale ormonale che si esprime con effetti molteplici, alcuni dei quali possono anche implicare, sia pure in misura assai esigua, eventi nucleari.

messaggero. Secondo la teoria del secondo messaggero ormonale le variazioni del livello intracellulare dell'AMP ciclico regolano le funzioni cellulari, influenzando le attività enzimatiche o la permeabilità di membrana o altri processi, cosicché l'insieme delle reazioni modulate dal nucleotide rappresenta la risposta specifica all'o. riconosciuto e discriminato a livello della plasmamembrana.

Dunque il sistema adenilatociclasi-AMP ciclico svolge un ruolo determinante nel riconoscimento e traduzione del messaggio di molti o. idrosolubili. Resta da definire l'interazione tra l'enzima e le molecole recettoriali, essendo le due componenti dislocate sulle opposte superfici della membrana cellulare. L'interazione ormonorecettoriale comporterebbe un effetto allosterico provocante la transizione della ciclasi a uno stato catalitico che promuove la risposta biologica (tab. II).

Gli effetti mediati dal sistema AMP ciclico sono solitamente stimolati dalle metilxantine (caffeina, teofillina) che inibiscono la fosfodiesterasi, l'enzima che idrolizza il nucleotide in 5'-AMP, funzionalmente inattivo.

Internalizzazione degli ormoni idrosolubili

Recenti studi indicano che vari o. polipeptidici si trasferiscono nel compartimento cellulare, sia in forma libera, sia sotto forma di complessi ormonorecettoriali. Tale processo di internalizzazione, che consente agli o. proteici di superare la membrana cellulare, è mediato da reazioni che determinano il modificarsi della membrana e l'endocitosi dei complessi ormonorecettori; le molecole ormonali trasferite nella cellula esplicano i loro effetti specifici, o vanno incontro a processi degradativi.

Digitized by Google

TAB. II. AZIONE ORMONALE MEDIATA DAL SISTEMA ADENILATOCICLASI-AMP CICLICO

Ormone	Tessuto	Effetto
Adrenalina/noradrenalina	Fegato, muscolo	Glicogenolisi
	Tessuto adiposo	Lipolisi
	Miocardio	Azione inotropa positiva
Glucagone	Fegato	Glicogenolisi
	Tessuto adiposo	Lipolisi
	Pancreas	Secrezione insulina
ACTH	Corteccia surrenale	Steroidogenesi
TSH	Tiroide	Secrezione T_4, T_3
Ormone paratiroideo	Osso, rene, intestino	Permeabilità della membrana al calcio (Ca^{2+})
Arginina vasopressina (ADH)	Rene	Aumentata permeabilità idrica
Ormoni ipotalamici di liberazione	Ipofisi anteriore	Stimolazione dell'attività anteipofisaria

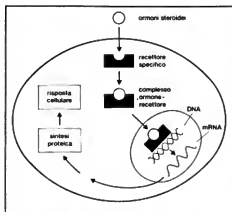



Fig. 3. Meccanismo di azione ormonale: attivazione dei processi trascrizionali. Gli o. liposolubili [steroidi, 1,25-$(OH)_2$ - D_3] superano rapidamente la barriera cellulare e si legano a specifici recettori citoplasmatici. Il complesso ormone-recettore citoplasmatico si trasloca al nucleo ove si lega a strutture recettoriali del DNA (accettori nucleari), stimolando la produzione di specifici RNA messaggeri e quindi di specifiche proteine, risultanti dagli effetti traslazionali evocati dalla molecola ormonale che interagisce con specifici siti del DNA. Viene così realizzata la risposta cellulare al segnale ormonale che si traduce nella sintesi di proteine specifiche. Le iodotironine esplicano un effetto nucleare analogo ma la struttura legante del citoplasma non svolge un ruolo recettoriale: essa provvede alla distribuzione della molecola ormonale alle strutture bersaglio (mitocondri, per azioni rapide energetiche, e nucleo, per effetti tardivi, trofici e differenziativi).

Ormoni steroidei e recettori

Mentre il segnale degli o. idrosolubili viene discriminato a livello della membrana cellulare, il messaggio degli o. idrofobici viene trasferito nella cellula, interagendo con strutture recettoriali intracellulari. Il complesso ormonorecettore trasloca al nucleo, ove si lega a proteine non istoniche, con susseguente attivazione della RNA-polimerasi DNA-dipendente. Il legame ha luogo a livello della cromatina e, ove l'interazione abbia sede nelle regioni inattive della cromatina, a tale interazione competerebbe la funzione modulatrice delle reazioni trascrizionali. Mentre, se l'interazione del complesso ormonoproteico avviene a livello del segmento attivo della cromatina, ne consegue un'amplificazione specifica. In ogni caso l'interazione tra recettore citoplasmatico e steroide appare un prerequisito necessario affinché possa esplicarsi l'azione ormonale a livello nucleare (figg. 3 e 4).

Ormoni tiroidei

La tiroxina (T_4) e la triiodotironina (T_3) appartengono alla classe degli o. idrofobici, che si trasferiscono liberamente nel compartimento cellulare legandosi a proteine del citosol in maniera aspecifica. Si configura un sistema vettoriale che consente le successive dissociazione e distribuzione agli organuli subcellulari effettori dell'azione ormonale (recettori nucleari e recettori mitocondriali). È stato anche dimostrato che gli o. tiroidei esplicano una azione primaria diretta, a livello della plasmamembrana, stimolando il movimento idroelettrolitico, la captazione dei carboidrati e il trasporto di aminoacidi. Tali effetti di membrana sono calciodipendenti, ed è presumibile che il preliminare variare della polarizzazione di membrana costituisca il prerequisito per la regolazione delle funzioni connesse con il trasporto cellulare.

In definitiva, per l'espletarsi dell'azione iodotironinica si realizza una preliminare interazione con strutture recettoriali della plasmamembrana (con conseguente attivazione dei processi di trasporto di membrana e attivazione di un secondo messaggero ormonale) e la successiva internalizzazione dell'o., che sarebbe mediata da un processo endocitosico. Nel compartimento cellulare, l'o. si lega a una proteina citoplasmatica alla quale non spetta un ruolo recettoriale, ma solamente una funzione « tampone » e distributiva agli organi bersaglio effettori dell'azione ormonale: l'interazione con i mitocondri sarebbe implicata nel regolare la concentrazione del calcio intracellulare, oltre che nel modulare i processi della fosforilazione ossidativa. All'interazione con le proteine nucleari compete la funzione evocatrice dei processi trascrizionali e l'induzione di specifici RNA codificanti per le diverse proteine. Tali recenti acquisizioni consentono di interpretare in maniera unitaria i molteplici effetti degli o. tiroidei, implicati, tanto nelle reazioni energetiche, quanto nei processi differenziativi e maturativi.

Il significato preminente delle acquisizioni sul meccanismo di azione ormonale risiede nella constatazione che o. molteplici, prodotti da ghiandole diverse e dotati di un ampio spettro di funzioni, esplicano i loro effetti per il tramite di uno o due meccanismi fondamentali (secondo messaggero nucleotidico, recettore). Il riconoscimento della molecola ormonale ha luogo per il tramite del *recettore*, che, nel legare specificamente l'o., inizia una serie di eventi biochimici che si traducono nell'effetto biologico finale. Il recettore può *essere definito una componente della cellula che è capace di discriminare la molecola ormonale* e, legandola, di innescare le reazioni evocate dal segnale veicolato dall'ormone (v. RECETTORI).

Digitized by Google

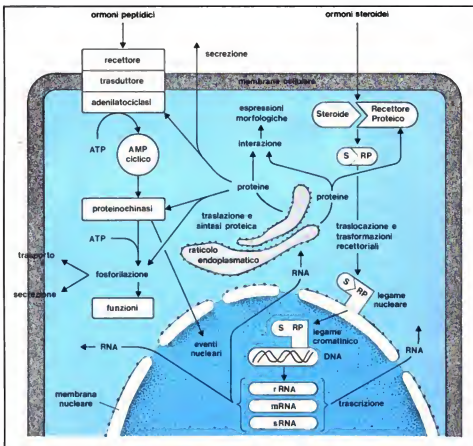



Fig. 4. Modello integrato delle teorie sul meccanismo di azione ormonale. Gli o. idrosolubili attivano il secondo messaggero ormonale (AMP ciclico) che stimola la fosforilazione di specifiche proteine, innescando le reazioni necessarie per l'esprimersi delle funzioni cellulari implicate nel trasporto e nella secrezione di specifici composti. Gli o. steroidei (liposolubili), superata la membrana cellulare, interagiscono con recettori citoplasmatici; i complessi ormone-recettori (S/RP) si traslocano al nucleo, e interagendo con specifici siti della cromatina attivano la traslazione di specifici RNA messaggeri e la sintesi di specifiche proteine. Le iodotironine, a livello della interazione con la membrana cellulare stimolano processi di trasporto di membrana, e a livello del citoplasma interagiscono con proteine non dotate di funzioni recettoriali, ma deputate alla distribuzione della molecola ormonale agli organuli recettoriali mitocondriali (effetti energetici) e nucleari (effetti morfogenetici, differenziativi e trofici).

In definitiva, la teoria recettoriale consente di rispondere al quesito fondamentale delle modalità dell'azione ormonale, intesa come specifica reazione cellulare a specifici messaggi, che sono discriminati dagli organi bersaglio nei quali sono innescate reazioni che culminano nell'attivazione genica. Si deve peraltro puntualizzare che queste enunciazioni generali *non possono essere estese a tutti gli o.*, poiché il meccanismo di azione di alcuni dei principali o., quali l'insulina, il GH, la prolattina, e gli effetti α delle catecolamine non sono stati ancora esattamente definiti; non è da escludere che per essi possano essere operanti meccanismi diversi.

Calmodulina

Del tutto recentemente si è aperto un nuovo settore di ricerca volto a precisare il ruolo delle proteine che legano il Ca^{2+} nel modulare il metabolismo cellulare, susseguentemente agli effetti iniziali evocati dal 1° messaggero (o.) e dal 2° messaggero (nucleotidi ciclici). Si deve sottolineare che molte funzioni cellulari sono regolate, in misura più o meno spiccata, dallo ione calcio, ivi compreso lo stesso metabolismo del nucleotide ciclico, la motilità cellulare, la contrazione muscolare, i movimenti dei cromosomi, l'endocitosi, l'esocitosi, il flusso assonico e la liberazione dei neurotrasmettitori (fig. 5). (Cfr. Means, 1981).

Digitized by Google

Fig. 5. La calmodulina come mediatore dell'effetto ormonale. Il legame di 4 ioni calcio con la calmodulina comporta l'attivazione della proteina. La calmodulina così attivata può interagire con una proteina, enzimatica e non enzimatica, la cui modificazione allosterica implica l'attivazione della struttura proteica che può così esprimere le sue specifiche funzioni. La flessibilità della struttura molecolare della calmodulina è determinante nel processo di attivazione del substrato proteico.

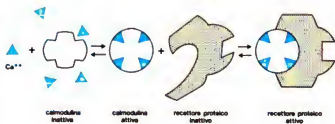
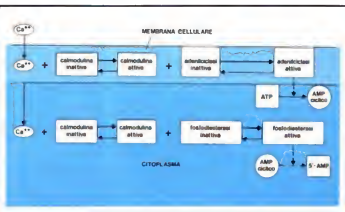



Fig. 6. Calmodulina e secondo messaggero ormonale. Per effetto di uno stimolo, con il modificarsi della permeabilità della membrana cellulare, gli ioni calcio entrano nella cellula, attivando la calmodulina. L'attivazione della calmodulina comporta l'attivazione dell'adenilciclasi. Questo sistema enzimatico catalizza la trasformazione dell'ATP cellulare nel 2° messaggero ormonale, l'adenosinmonofosfato ciclico (AMP ciclico) che, dopo aver esplicato la sua funzione di mediatore della attività ormonale, va incontro a degradazione in 5'-AMP ad opera della fosfodiesterasi. Questo enzima degradativo, al pari dell'enzima adenilatociclasi è attivato dalla calmodulina citoplasmatica, la cui attività è innescata dalla interazione con gli ioni calcio che diffondono dalla plasmamembrana.

La *calmodulina* è costituita da 148 aminoacidi, con un p.m. di 17.000. Essa appare avere una distribuzione ubiquitaria nelle cellule viventi, animali e vegetali, essendo elettivamente localizzata nel citoplasma (non nel nucleo); tali rilievi inducono a ritenere che essa svolga un ruolo essenziale nel regolare le attività ormonali. La calmodulina agirebbe quale recettore dello ione calcio e tale reazione rappresenterebbe un prerequisito indispensabile per l'espletarsi dell'azione catalizzatrice esercitata dallo ione calcio nelle varie fasi del metabolismo cellulare (fig. 6).

Controllo genetico della funzione endocrina

Alterazioni genetiche compromettono la sintesi ormonale (nell'iperplasia surrenalica congenita, nel gozzo congenito ipotiroideo) o l'azione ormonale (nella femminilizzazione testicolare, nello pseudoipoparatiroidismo, nelle sindromi da refrattarietà). Pertanto, meccanismi genetici possono essere operanti a diversi livelli: dalla sede della biosintesi, al trasporto plasmatico, al legame recettoriale, al meccanismo di azione postrecettoriale. Inoltre si possono determinare molteplici disordini, nei quali singoli geni controllano la differenziazione e la funzione secretiva di molteplici ghiandole endocrine apparentemente non interdipendenti. La più parte di questi quadri sono riconducibili alle *adenomatosi endocrine multiple (MEA)* e alle *insufficienze plurighiandolari* (tab. III). (V. anche: POLIADENOMATOSI ENDOCRINA).

I rilievi sulle sindromi da adenomatosi multiple hanno suggerito una comune genesi embriologica: a questo riguardo, è stato ipotizzato che tessuti contenenti cellule cromaffini e neurali abbiano una *comune origine dal neuroectoderma dell'embrione.* Tale comune origine di cellule dislocate in tessuti diversi fornisce un substrato ontogenetico unitario al sistema endocrino. E la descrizione di sindromi da iperfunzione o da ipofunzione di ghiandole endocrine apparentemente non correlate rivela

TAB. III. SINDROMI DA ADENOMATOSI ENDOCRINA MULTIPLA

Neoplasie endocrine multiple I

Ghiandola tumorale: ipofisi, paratiroidi, insule pancreatiche.
Anomalie associate: ulcera peptica, lipoma, sindrome di Zollinger-Ellison.
Genetica: *autosomica dominante; numerose nuove mutazioni.*

Neoplasie endocrine multiple II A

Ghiandole tumorali: tiroide, surreni, paratiroidi.
Anomalie associate: sindrome di Cushing, diarrea.
Genetica: *autosomica dominante; 50% di nuove mutazioni.*

Neoplasie endocrine multiple II B

Ghiandole tumorali: tiroide, surreni.
Anomalie associate: neurinoma, abito marfanoide.
Genetica: *autosomica dominante; 50% di nuove mutazioni.*

Digitized by Google

la presenza di un singolo gene che controlla la differenziazione, la replicazione, la funzione e l'identità immunologica delle ghiandole a secrezione interna. E l'interpretazione di questi quadri è sufficientemente logica: *l'integrazione genetica delle diverse ghiandole endocrine rappresenta un ulteriore elemento di unificazione del sistema.*

Complesso di istocompatibilità e sistema endocrino

In questi ultimi anni è stato dimostrato che sussiste una *correlazione tra i loci del principale complesso di istocompatibilità e i disordini ormonali.* Per le più comuni malattie endocrine è stata infatti osservata una correlazione statistica per specifici alleli. La più attendibile interpretazione di questo fenomeno è da riferire a squilibri dei geni delle immunoreazioni. È stata infatti registrata una significativa associazione dell'allele DRw3 del sistema dell'istocompatibilità HLA-DR, con le malattie endocrine autoimmuni: questo fenomeno è da attribuire ad una facilitazione immunologica, piuttosto che a una predisposizione per una specifica malattia. È stata inoltre osservata una più specifica associazione tra DRw4 e diabete insulinodipendente, suggerendo l'esistenza di un gene diabetogeno dislocato nel complesso di istocompatibilità o nelle immediate adiacenze. Analogamente l'associazione della tiroidite autoimmune iperplastica con il *locus* DRw5, e di quella atrofica con il *locus* DRw3, è assai suggestiva per un probabile meccanismo genetico. Anche per la tiroidite subacuta è stata osservata una correlazione con il *locus* Bw35. Nella deficienza della 21-idrossilasi, la cui trasmissione ereditaria è a carattere recessivo, è possibile riconoscere una stretta correlazione con il sistema dell'istocompatibilità HLA-B. E le alterazioni dei vettori dell'allele deficitario possono essere riconosciute in fase prenatale nei soggetti affetti; inoltre la tipizzazione del sistema HLA-DRw3 consente di prevedere il decorso della malattia basedowiana e la risposta alla terapia, essendosi dimostrata una netta correlazione genetica con gli anticorpi antitiroidei.

Correlazioni genetiche sono state osservate anche per altre malattie endocrine, quali: la sindrome adrenogenitale, la sindrome di Cushing, la malattia di Addison, l'ipogonadismo, la malattia autoimmune pluríghiandolare.

V. anche: HLA (VII, 1022).

Ormoni e immunologia

È probabile che qualsiasi sostanza ormonale che influenzi la crescita e il metabolismo cellulare possa anche esercitare un effetto aspecifico sulla proliferazione cellulare e sulla sintesi proteica dei sistemi preposti alle immunoreazioni istogene o alla produzione anticorpale. Ad es., l'o. della crescita è necessario per il normale sviluppo del sistema timodipendente e stimola *in vitro* i timociti. Recenti rilievi suggeriscono che gli stati ipo- e ipertiroidei comportano alterazioni delle immunoreazioni e modificano gli eventi tessutali che condizionano l'espressione della risposta immune. Gli estrogeni aumentano la produzione di anticorpi anti-DNA nella nefrite luposa, mentre gli androgeni esplicano un effetto opposto. Sperimentalmente si è inoltre dimostrato che gli androgeni, e in maniera specifica il 19-nortestosterone, inibiscono lo sviluppo della borsa di Fabrizio, e pertanto l'immunità umorale, mentre non alterano la funzione timica. La contraddittorietà relativa agli effetti farmacologici esplicati dai glicocorticoidi sui linfociti e sulla risposta immune, è da riferire, in parte alle differenze di specie nella sensibilità all'azione steroidea, in parte alla diversa sensibilità steroidea nelle varie fasi della maturazione linfocitaria. Nelle specie sensibili gli steroidi producono una spiccata lisi delle cellule a breve emivita della corticale timica, così come dei linfociti non ancora attivati dall'antigene; in queste specie sensibili gli steroidi possono inibire la risposta anticorpale. In altre specie, compresa quella umana, gli steroidi producono linfopenia periferica e riduzione del peso del timo, ma tali effetti non comportano sostanziali influenze sulle immunoreazioni. Ad es., i glicocorticoidi, a dosi elevate nel trattamento della trombocitopenia autoimmune, inibiscono la sintesi degli anticorpi della classe IgG, ma tale effetto è da considerare nell'ambito delle reazioni infiammatorie inibite dagli steroidi. Essi, infatti, trovano larga indicazione clinica in molteplici condizioni, quali l'asma, la malattia da siero, le reazioni da rigetto nel trapianto d'organo. Ma i meccanismi fondamentali che presiedono a tali effetti terapeutici non sono ancora esattamente definibili. Possono essere operanti meccanismi diversi; il ridotto accumulo di macrofagi comporta il deprimersi dell'attività degli antigeni che reagiscono con i linfociti sensibilizzati: pertanto, sia a motivo di questo effetto, sia per un'azione steroidea diretta, viene inibita la proliferazione linfocitaria ed è inibita l'attività delle linfotossine.

Reazioni immunologiche agli ormoni

Tutti gli o. polipeptidici possono produrre una risposta anticorpale, e tale effetto è ampiamente sfruttato per preparare gli antisieri, impiegati nei dosaggi immunologici. La somministrazione di preparati ormonali, contaminati da molecole proteiche più voluminose, può provocare reazioni allergiche; l'insulina comporta la produzione di anticorpi del tipo IgG, che legano l'insulina, ma solo in un'esigua percentuale di pazienti diabetici è dato osservare un'elevata concentrazione anticorpale, tale da indurre uno stato di insulinoresistenza. Le rare reazioni allergiche all'insulina si verificano per presenza di contaminanti proteiche, o per il costituirsi di polimeri insulinici.

Rare sono le reazioni allergiche agli o. non peptidici e le sporadiche descrizioni di reazioni anafilattiche indotte da glicocorticoidi non sono state confermate; così come non trova sostegno la cosiddetta allergia agli steroidi endogeni, proposta come causa dell'orticaria ciclica e di altre manifestazioni cutanee della donna, considerate espressioni di un processo di autoimmunizzazione agli steroidi. È da ricordare che gli o. non peptidici, per assumere proprietà immunogene, devono essere legati in maniera covalente con un appropriato vettore proteico.

Autoimmunità e malattie endocrine

L'autoimmunizzazione, che spesso comporta l'autodistruzione nella sua espressione organospecifica, può coinvolgere il sistema endocrino e, sotto questo aspetto, la patologia tiroidea, in particolare la tiroidite cronica linfocitaria, ha rappresentato il primo modello per l'identificazione e la precisazione patogenetica delle malattie endocrine riconducibili a processi autoimmunitari. Ma successivamente sono stati descritti casi di ipoparatiroidismo idiopatico, di malattia di Addison, di menopausa prematura, associati con anticorpi circolanti specificatamente interagenti con gli antigeni propri della ghiandola endocrina implicata. Più di recente sono stati descritti casi di diabete giovanile insulinodipendente correlabili con anticorpi circolanti anti-insule pancreatiche. Si è così delineato il capitolo delle endocrinopatie autoimmuni, la cui patogenesi comporta l'intervento di fattori molteplici, tra i quali assume rilevante importanza la predisposizione genetica, così come dimostrato dalla correlazione con gli aplotipi degli antigeni linfocitari (tab. IV). Per le tiropatie a genesi autoimmunitaria si è potuto dimostrare che il processo di autoimmunizzazione è innescato dall'intervento di fattori molteplici che comportano uno squilibrio funzionale del sistema immunocompetente e il prodursi di autoanticorpi verso la complessa struttura antigenica della tiroide.

Digitized by Google

TAB. IV. ANTICORPI ED ENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI

Antigene	Anticorpo	Quadro morboso
Fattori microsomali (lipoproteici)	Antimicrosomi	Diabete insulinodipendente Malattia di Addison
Tiroglobulina	Antitiroglobulina	Tiroidite linfocitaria cronica
Recettori di membrana	Immunoglobuline tirostimolanti	Tireotossicosi
	Anticorpi antirecettore insulina	Diabete mellito insulinoresistente

Anche per il diabete insulinodipendente è stata postulata una genesi autoimmunitaria, soprattutto nella forma giovanile associata con la malattia di Addison e con il mixedema spontaneo, configurandosi la sindrome di Schmidt. In tali pazienti, con insufficienza plurighiandolare, è stata dimostrata la presenza di anticorpi anti-insule pancreatiche, la cui produzione è geneticamente correlata con gli aplotipi del sistema HLA-B15. Processi di autoimmunizzazione sono stati dimostrati per le malattie del surrene e in particolare per la malattia di Addison. E tali rilievi clinici dimostranti la presenza di anticorpi antisurrene sono confermati dalle lesioni sperimentali che si producono nella surrenalite immunitaria. Un'etiologia autoimmunitaria è anche operante in alcuni casi di ipoparatiroidismo, associato o meno con altre lesioni atrofiche di altri organi, nei quali sono riconoscibili anticorpi antiparatiroide. L'insufficienza gonadica può essere sostenuta da condizioni autoimmunitarie: infatti, sono stati identificati anticorpi contro le cellule ovariche produttrici di steroidi, determinandosi un quadro di insufficienza ovarica. Istologicamente sono riconoscibili lesioni atrofiche e infiltrazione linfocitaria e plasmacellulare.

Recentemente è stato anche descritto un quadro di insufficienza ipofisaria da lesione autoimmune ed è stata dimostrata la presenza di anticorpi contro le cellule produttrici di somatotropo. (V. anche: POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI).

Ormonoresistenza

La resistenza all'azione ormonale può essere definita la condizione di una cellula, di un tessuto, o di un organo, caratterizzata da una ridotta risposta biologica allo stimolo ormonale a concentrazioni normali. Tale definizione comprende, sia la diminuita sensibilità, che esige una più elevata concentrazione ormonale per produrre risposte quantitativamente normali, sia la diminuita responsività, caratterizzata dal ridursi della risposta massima, che non comporta una diminuzione della sensibilità. La distinzione dei due tipi di resistenza è sostenuta da alterazioni molecolari a diverso livello.

Ad es., la resistenza all'insulina si verifica in molteplici condizioni fisiologiche e patologiche (tab. V). È stato descritto un tipo di diabete mellito, associato ad *acanthosis nigricans*, sostenuto da una malattia autoimmune con produzione di anticorpi antirecettore insulinico. E poiché il recettore insulinico è il principale effettore dell'azione ormonale, la sua concentrazione e la sua affinità condiziona lo stato di « sensibilità insulinica » in molteplici condizioni cliniche. Peraltro, l'azione insulinica è regolata dall'interazione di funzioni recettoriali e postrecettoriali: pertanto, i difetti recettoriali sono correlabili con la resistenza insulinica solo quando siano integri gli eventi postrecettoriali (tab. VI).

Anche per gli o. tiroidei è stata descritta una sindrome da refrattarietà, caratterizzata da aumento del livello, talora cospicuo, delle iodotironine circolanti senza manifestazioni ipertiroidee. Il quadro clinico di « eumetabolismo compensato » è caratterizzato da un'ampia variabilità fenomenologica, in ragione della diversità dell'alterazione implicata a livello delle varie strutture recettoriali modulatrici dell'azione iodotironinica. Si tratta di un errore che si esprime con un'insensibilità relativa, o resistenza parziale, all'azione ormonale, errore che non consente l'estrinsecarsi di tutta la complessa funzione ormonale, risultante da una risposta cellulare integrata, modulata dalla diversificata interazione delle iodotironine con i recettori cellulari, nucleari ed extranucleari.

Per il somatotropo è stata descritta una sindrome da resistenza, caratterizzata dall'inefficacia dell'o. endogeno. Il meccanismo di tale resistenza ormonale non è ancora definito, ma possono essere ipotizzabili difetti molteplici, sia a livello della sintesi, con formazione di molecole anomale, sia a livello dei recettori, sia a livello delle somatomedine. In rare evenienze la resistenza al somatotropo è da riferire alla produzione di anticorpi verso l'o. esogeno, sia nei soggetti con assenza geneticamente determinata di GH, e conseguente intolleranza per il GH esogeno, sia quale effetto di contaminanti proteiche delle preparazioni somministrate.

Dosaggi ormonali

Ogni saggio quantitativo dovrebbe rispondere ai seguenti requisiti: specificità, accuratezza, sensibilità, semplicità esecutiva, riproducibilità. E, sul piano pratico, tali caratteristiche tecniche devono essere integrate anche da considerazioni di ordine economico.

Il tumultuoso espandersi delle tecniche per i dosaggi ormonali può essere diviso in tre periodi. Nel periodo

TAB. V. CONDIZIONI DI RESISTENZA INSULINICA

Stati fisiologici	Condizioni patologiche	
	Principali	*Minori*
Gravidanza Senescenza Ridotto apporto calorico Digiuno	Obesità Diabete Anticorpi antiinsulina Acidosi Acromegalia Malattia di Cushing Stati settici Uremia Epatopatie	Sindromi autoimmuni con anticorpi antirecettori (associate ad *acanthosis nigricans*) Sindromi virilizzanti Diabete lipoatrofico Distrofia miotonica

TAB. VI. MECCANISMI DELLA INSULINORESISTENZA

Prerecettore
Diminuzione ormone:
esaltata degradazione, legame all'anticorpo.

Recettore
Ridotti complessi ormone-recettori:
diminuzione dei recettori, ridotta affinità.

Postrecettore
Diminuita mobilità, o aggregazione, o associazione del complesso ormone-recettore con la molecola effettrice.
Diminuito « secondo messaggero ».
Ridotta attività enzimatica.

iniziale, protrattosi sino agli anni '60, che può essere definito l'« era del microgrammo », si utilizzavano reazioni colorimetriche o fluorimetriche. Con l'avvento dei metodi di dosaggio radiochimico, con sintemi di competizione proteica, si è inaugurata l'« era del nanogrammo », caratterizzata da una specificità di misurazione relativamente elevata. L'era attuale inizia negli anni '70, con lo sviluppo dei metodi radioimmunologici. L'elevata sensibilità e l'elettiva specificità di tali metodi consentono la misurazione di quantità infinitesimali, sia di sostanze peptidiche che di sostanze non peptidiche, la cui funzione antigenica è specificatamente evidenziata mediante la coniugazione con sostanze immunogeniche. È così iniziata l'« era del picogrammo », culminata attualmente nell'« era del femtogrammo ».

I metodi di analisi ormonali possono essere suddivisi in tre categorie principali: biologici, chimici e isotopici, o radiochimici.

Metodi biologici

La valutazione di alcuni parametri, biochimici o funzionali, delle risposte di animali interi, di organi, o di frammenti tessutali, quali indici di attività ormonale dei liquidi biologici (usualmente urine o plasma), ha ispirato l'esordio della semeiologia endocrinologica. Tali metodi, quali, ad es., la quantificazione dell'effetto gonadotropinico, mediante valutazione del peso delle ovaie di animali, appartengono ormai alla storia della medicina. Peraltro alcuni di essi, quali l'effetto prolattinico sui piccioni, possono essere utilizzati come standard di riferimento per il più diffuso metodo radioimmunologico.

I metodi biologici non sono facilmente standardizzabili e i parametri di valutazione non sono obiettivamente quantificabili e, non di rado, esigono condizioni sperimentali che implicano l'intervento di variabili non controllabili. Mediante metodi *citochimici* si valutano le variazioni morfologiche e/o chimiche indotte negli organi bersaglio da plasma o da altri liquidi biologici. Ad es., si può evidenziare, e quantificare, sulle cellule tiroidee, l'effetto del TSH, o di sostanze tirostimolanti, la cui intensità è proporzionale al variare dell'attività metabolica promossa dalla sostanza ormonale. L'effetto morfologico, misurato dall'entità dell'aumento delle gocciole di colloide intracellulari, è la risultante di molteplici processi biochimici, innescati dal tirotropo, o dalle immunoglobuline tirostimolanti. In altri sistemi viene valutata la concentrazione dell'AMP ciclico, il cui livello aumenta per effetto dell'interazione tirotropinica con la plasmamembrana. L'effetto stimolante può essere misurato mediante una reazione enzimatica (idrolisi di leucina-naftilamide), visualizzata in un sistema di scansione microdensimetrica. Si tratta di metodi indaginosi, che non sono di comune impiego clinico. Essi possono essere utilizzati nella ricerca biologica, o quali standard di riferimento per altri metodi di misurazione.

Metodi chimici

Già ampiamente impiegati, sono oggi soppiantati dai più recenti metodi radioimmunologici. La misurazione chimica sfrutta definite proprietà molecolari delle sostanze da titolare, e i risultati sono assai specifici. Si richiedono, in genere, voluminose quantità di liquidi, e spesso la sensibilità della tecnica non consente di misurare gli esigui livelli ormonali che si riscontrano nella pratica clinica. Ad es., l'attività tiroidea è stata inizialmente valutata mediante il dosaggio dello iodio proteico; ma negli anni '70 è iniziata la misurazione diretta della molecola tiroxinica, prima con metodi fisicochimici, successivamente con metodi radiochimici e radioimmunologici. L'analisi chimica degli steroidi ha delineato l'epoca della semeiologia endocrinologica caratterizzata dalla « raccolta delle urine ». Si tratta di un liquido non ideale, sia a motivo della modalità di raccolta, necessariamente protratta nel tempo, sia a motivo delle difficoltà inerenti alla conservazione del materiale da esaminare. Nonostante queste limitazioni il dosaggio chimico degli steroidi nelle urine è ancora impiegato, tenuto conto che sono presenti cospicue quantità di o. e dei loro metaboliti. Alcuni di questi metodi chimici sono stati estesi anche al plasma. Il metodo inizialmente impiegato per il dosaggio chimico degli steroidi urinari è fondato sulla reazione colorimetrica di Zimmermann, catalizzata dal metadinitrobenzene; per i metaboliti e per i loro precursori, i 17-idrossicorticosteroidi, sono misurati i « cromogeni di Porter-Silber », dopo addizione di fenilidrazina in ac. solforico.

Per misurare il cortisolo nel plasma, il metodo di Mattingly costituisce un riferimento standard. Tale metodo è fondato sulla fluorescenza prodotta dal cortisone, e dal corticosterone, in presenza di ac. solforico in etanolo. Per il dosaggio degli steroidi con metodi chimici si esigono procedure esatte e correttezza esecutiva nella valutazione quantitativa della fluorescenza e delle reazioni colorimetriche.

Un metodo assai specifico è rappresentato dalla *gascromatografia*, congiunta con la spettrografia di massa.

Meno specifici sono i metodi con i quali si valuta la capacità della molecola ormonale di produrre, in determinate condizioni, fluorescenza, o di essere trasformata, mediante una reazione chimica, in un composto colorato. Ad es., le catecolamine possono essere trasformate in composti fluorescenti. Associando tali tecniche con metodi separativi, quali la cromatografia di colonna o a strato sottile, si può ottenere un'assai elevata specificità e sensibilità.

Metodi isotopici o radiochimici

Per svelare le esigue quantità degli o. nel sangue si possono impiegare, quali traccianti, i radioisotopi. Si tratta di *metodi di competitività* tra l'o. non marcato, presente nel campione da esaminare, e una quantità predeterminata di o. marcato addizionato; quest'ultimo si scambia con la molecola non marcata. La quantità di o. radioattivo che si scambia con quello stabile, legandosi alle proteine, dipende dalla quantità di o. (non marcato) presente nel campione. Con sistemi separativi diversi si procede poi alla valutazione quantitativa dell'o. mediante la misurazione della radioattività legata. Si costituisce una curva standard di riferimento, e su questa curva sono valutati i livelli di o. nel campione in esame, derivando la concentrazione dalla radioattività legata. In questo sistema radiochimico di competitività proteica, il substrato proteico lega l'o. senza l'istituirsi di una reazione antigene-anticorpo. È impiegato per misurare molecole ormonali diverse (T_4, AMP ciclico, cortisolo).

Metodi radioimmunologici (RIA)

La tecnica radioimmunologica consente l'esatta misurazione quantitativa delle molecole ormonali, dei precursori e dei metaboliti. Tale tecnica offre il vantaggio di essere assai specifica e sensibile e pertanto il suo impiego è assai affidabile, sia per il dosaggio degli o. antigenici (proteici), sia di molecole ormonali (quali gli steroidi, gli o. tiroidei) rese antigeniche mediante copulazione con un *carrier* aptenico proteico. In tale sistema, il substrato proteico

Digitized by Google

impiegato per legare l'o. (marcato e non marcato) è costituito da un anticorpo specifico per l'o. da misurare, che viene così identificato e quantificato, anche a concentrazioni infinitesimali. L'o. marcato, e il suo specifico anticorpo, sono addizionati al campione da titolare; si procede poi alla separazione della radioattività legata, sia mediante carbone o altri substrati inerti, sia mediante un secondo anticorpo diretto contro il 1° anticorpo. In una variante del RIA, il *saggio immunoradiometrico (IRMA)*, è marcato l'anticorpo invece dell'o., e il metodo è diffusamente utilizzato soprattutto per il dosaggio di alcuni o., ad es., il paratormone.

V. anche: RADIOIMMUNOLOGIA.

Saggi immunoenzimatici

In questi ultimi anni, tenuto conto del costo relativamente elevato degli isotopi e del potenziale rischio connesso con le radiazioni ionizzanti, si sono ricercate forme alternative di « marcatura ». Sfruttando lo stesso principio informatore del metodo RIA, si è utilizzato il legame di coloranti fluorescenti con l'o., misurando la fluorescenza nella frazione precipitata e in quella libera. Un altro sistema, di recente escogitato, utilizza una molecola enzimatica, quale marcatore della reazione antigene-anticorpo. Si tratta di una *tecnica immunoenzimatica*, denominata ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*).

V. anche: IMMUNOENZIMATICI SAGGI (VII, 1513).

Unità di misura

La concentrazione ormonale può essere espressa in unità di massa (basata sull'unità grammo), in unità molari (basate sulla mole), oppure in unità internazionali (U.I.) per unità di volume. L'unità internazionale è definita in funzione di un effetto biologico che si produce per azione di una determinata massa di o. La definizione differisce per ciascun o. e, in genere, è piuttosto complessa. Le unità internazionali sono di solito impiegate per esprimere la concentrazione di o. peptidici. Indipendentemente dalla modalità di espressione della massa per unità di volume, nella pratica corrente, a motivo delle assai esigue concentrazioni ormonali, sono impiegati submultipli, dei quali i più comuni sono: milli-(m) = 10^{-3}; micro-(μ) = 10^{-6}; nano- (n) = 10^{-9}; pico- (p) = 10^{-12}; femto- (f) = 10^{-15}.

Interpretazione dei risultati

Il valore dell'ormonemia non deve essere considerato l'unico parametro di valutazione dello stato funzionale, sia perché il metodo di dosaggio può non essere accurato, sia perché il livello ormonale, in un determinato momento, può non riflettere il ritmo della secrezione ormonale, che può essere discontinua o ciclica. Nell'interpretare i risultati sono sempre da tener presenti le possibili interferenze farmacologiche e lo stato funzionale epatico o renale, così come l'età, ed è necessario precisare le modalità del prelievo, tenendo conto che il livello ormonale può variare in conseguenza di situazioni più o meno stressanti. È, inoltre, indispensabile conoscere la specificità del metodo, onde eliminare le possibili interferenze da parte di composti analoghi.

I metodi isotopici, e in particolare quelli RIA, sono condizionati dalla specificità e dalla purezza dei composti utilizzati, e gli anticorpi, pur essendo selettivamente specifici, possono svelare molecole ormonali, o frammenti molecolari, biologicamente inattivi o scarsamente attivi. Infine, non si può prescindere dalla variabilità del metodo analitico. Si deve, cioè, valutare il coefficiente di variazione intra- e intersaggio. È imperativo disporre dei valori normali: anche se tale spettro di valori normali non è assoluto, esso costituisce un riferimento per ciascun laboratorio. Nella valutazione clinica dei dati di laboratorio, ove sussistano discrepanze con i rilievi clinici è necessario ripetere gli esami, prima di intraprendere iniziative terapeutiche o di approfondire l'*iter* diagnostico.

Aspetti evolutivi e organizzazione del sistema endocrino nei vertebrati

Il sistema endocrino evolve per contribuire alle reazioni adattative dell'organismo alle sempre più complesse situazioni ambientali. Così l'*evoluzione del sistema endocrino* può essere correlata con la disponibilità di molecole nell'ambiente esterno; ad es., la fissazione dello iodio precede l'origine dei vertebrati. Ma ancor più significativa è l'ampia diffusione, nel regno vegetale e in quello animale, dell'anello steroideo, tanto da indurre a ipotizzare che esso sia di origine abiotica. Questa estesa diffusione è anche caratterizzata da una considerevole uniformità delle tappe biosintetiche e dalla presenza di una più elevata variabilità di molecole steroidee nelle forme viventi meno evolute. Si è portati a ritenere che il diversificarsi delle vie metaboliche si sia verificato prima che i vertebrati utilizzassero la molecola steroidea.

Quanto all'evoluzione del sistema adenoipofisario si può presumere che i diversi o. ipofisari derivino dall'evoluzione molecolare di proteine complesse. D'altronde l'insulina, così come alcuni u. gastrointestinali, possono evolvere al di fuori dell'attività secretoria dell'epitelio primitivo del tubo digerente. Anche la tiroglobulina, essenziale per la sintesi degli o. tiroidei, evolve al di fuori della secrezione dell'endostilo. In ogni caso, non è agevole una risposta sicura al quesito se il differenziarsi del sistema endocrino implichi necessariamente l'evoluzione degli o., o semplicemente l'evoluzione delle loro funzioni.

Il sistema endocrino dei vertebrati è caratterizzato da molteplici *omologie*, cioè da organi che derivano da una struttura ancestrale comune, o che si sviluppano indipendentemente per processi evolutivi paralleli, risultandone un'organizzazione strutturale affine e una dislocazione anatomica simile. Gli organi omologhi possono essere dotati di funzioni simili, ma, nel corso dello sviluppo evolutivo, possono delinearsi differenze funzionali che comportano anche diversificazioni strutturali. Pertanto l'omologia è assai più evidente nelle fasi iniziali dello sviluppo, piuttosto che nell'animale adulto. Gli studi comparativi hanno dimostrato nei vertebrati anche *analogie* con il sistema endocrino degli invertebrati, in base alla differenziazione di organi che, pur non riconoscendo una origine evolutiva comune, sono dotati di funzioni analoghe. Le similarità funzionali tra gruppi di animali a diversa evoluzione sono dovute alla presenza di molecole, e di vie metaboliche, simili.

L'organizzazione generale del sistema endocrino nei vertebrati non si modifica sostanzialmente nel corso dell'evoluzione e il modello organizzativo della specie umana può considerarsi sovrapponibile a quello delle altre specie dei vertebrati. Sul piano embriogenetico è da rilevare che *le ghiandole che derivano dal mesoderma* (corteccia surrenale, gonadi) *producono o. steroidei, mentre quelle a derivazione ecto- ed entodermica secernono o. peptidici o proteici, o aminoacidi modificati*.

Nei vertebrati il sistema endocrino è costituito da: ipofisi, tiroide, paratiroide, surrene, gonadi, isole pancreatiche e dalla parte di apparato gastroenterico che produce sostanze ormonali. L'ipofisi, con le due sezioni (anteriore e posteriore), di diversa origine embriogenetica e con diversificato assetto morfofunzionale, costituisce, con le sue connessioni ipotalamiche, l'unità ipotalamoipofisaria che rappresenta il punto nodale di raccordo tra S.N.C. e sistema endocrino.

L'attività di alcuni organi endocrini, quali la mucosa gastrointestinale, le insule pancreatiche, le paratiroidi e la midollare surrenale, non è regolata dall'ipofisi. Le più significative attività promosse, nell'ambito dei molteplici e complessi effetti esplicati, dagli o. dei vertebrati, sono elencate nelle tabb. VII e VIII.

Le correlazioni ormonali

Il controllo omeostatico delle funzioni corporee è governato dall'interazione correlativa delle diverse componenti

Digitized by Google

TAB. VII. ORMONI IPOFISARI

Ormone	Cellule produttrici	Effetti principali
1) *Parte distale*		
Somatotropo (GH)	Somatotrope	Accrescimento osseo e muscolare; stimola la sintesi proteica; regola il metabolismo lipidico e dei carboidrati.
Adrenocorticotropo (ACTH)	Corticotrope	Stimola la secrezione degli steroidi corticosurrenalici; esplica alcuni effetti extrasurrenalici.
Tirotropo (TSH)	Tirotrope	Stimola la sintesi e la secrezione delle iodotironine.
Gonadotropine		
a) Luteinizzante (LH) o stimolante le cellule interstiziali (ICSH)	Gonadotrope (luteotrope o interstiziotrope)	*Ovaio*: formazione del corpo luteo, secrezione di progesterone, agisce verisimilmente in sinergismo con l'FSH. *Testicolo*: stimola le cellule interstiziali di Leydig promuovendo la secrezione di androgeni.
b) Follicolostimolante (FSH)	Gonadotrope (follicolotrope)	*Ovaio*: stimola la crescita del follicolo; agisce in sinergismo con l'LH promuovendo la secrezione di estrogeni e l'ovulazione. *Testicolo*: probabile azione sui tubuli seminiferi per stimolare la spermatogenesi.
c) Prolattina (ormone lattogenico o luteotrofico)	Lattotrope (mammotrope)	Promuove la lattazione.
2) *Parte intermedia*		
Melanotropo (MSH)	Melanotrope	Espansione dei melanofori degli anfibi: sintesi della melanina.
3) *Neuroipofisi*		
Vasopressina (ADH) (ormone antidiuretico)	Neuroni ipotalamici	Innalza la pressione esaltando il tono arteriolare; promuove il riassorbimento idrico dai tubuli renali.
Ossitocina	Neuroni ipotalamici	Stimola la contrazione dell'utero; modifica la ghiandola mammaria nel *post partum* stimolando la secrezione di latte; probabile effetto sulla motilità degli spermatozoi nell'apparato genitale femminile.

del sistema endocrino e, sotto questo profilo, solamente alcuni processi sono regolati da un singolo o., e solo alcune molecole ormonali svolgono una singola funzione. Ad es., l'insulina agisce a diversi livelli: promuove l'ingresso del glicoso nel tessuto muscolare e nell'adipocita, regola la lipolisi, la glicogenolisi e la neoglicogenesi; favorisce la sintesi, piuttosto che il *turnover* metabolico, del materiale proteico accumulato nel tessuto muscolare. Analogamente l'adrenalina promuove la glicogenolisi e la lipolisi periferica, così come inibisce la secrezione pancreatica insulinica, tutte reazioni che tendono ad aumentare il livello glicemico. Il cortisolo interviene nel controllo del livello glicemico e dell'equilibrio del metabolismo intermedio, ma è anche implicato nella risposta adattativa agli stimoli stressanti. L'aldosterone è il principale regolatore del volume vascolare, e quindi delle risposte alle variazioni posturali. Gli androgeni e gli estrogeni controllano la funzione produttiva, e forniscono anche uno stimolo anabolico.

L'effetto fisiologico di alcuni o. dipende, in larga misura, dalla presenza di altri o.; ad es., l'o. della crescita è considerato il fattore anabolico per eccellenza, ma, quando la concentrazione di insulina attiva non è ottimale, il GH ha un effetto catabolico vistoso, tanto da poter precipitare il diabetico giovanile in uno stato chetoacidosico.

Dev'essere inoltre sottolineato che i processi trofici e metabolici ormonosensibili solo di rado risentono delle influenze di un solo o. Ad es., il sistema endocrino garantisce l'apporto costante di glicoso nel distretto cerebrale così come in altri distretti. E tale funzione endocrina è sostenuta da processi interdipendentemente regolati dall'intervento coordinato di molteplici principi ormonali, e così il livello di un singolo metabolita circolante, il glicoso, implica l'intervento di almeno 10 o. e 6 ghiandole endocrine. *L'effetto dei singoli o. può essere di tipo sinergico, permissivo, cooperativo, preparatorio o antagonistico.*

Alcuni o. influenzano le funzioni di altre molecole ormonali mediante la stimolazione dei recettori. Ad es., gli estrogeni inducono nel miometrio e nell'endometrio la sintesi di una proteina uterina che lega il progesterone. L'FSH induce, nelle cellule di Sertoli, e in alcune cellule epiteliali dell'epididimo, la formazione di una proteina che lega gli androgeni. La T_3 induce alcuni recettori β-adrenergici, potendosi così interpretare, almeno in parte, il deprimersi dell'effetto catecolaminico nei pazienti mixedematosi e l'ipersensibilità alle amine simpaticomimetiche negli ipertiroidei.

L'integrazione del sistema endocrino è anche realizzata per il tramite delle reciproche influenze esercitate dalle molecole ormonali sulla sintesi, sul trasporto, sul metabolismo e sull'azione. Pertanto solamente valutando ogni singolo processo nel suo insieme, integrato nell'intero sistema endocrino, potranno essere definite l'attività ormonale, nelle sue molteplici espressioni, trofiche e/o metaboliche, e le interreazioni poliormonali.

Il ruolo degli ormoni nei meccanismi di regolazione organismica

Oltre a intervenire nel garantire le condizioni ottimali per l'espletarsi delle reazioni omeostatiche, trofiche e metaboliche dei diversi tessuti, l'apparato endocrino controlla le prestazioni richieste da condizioni di emergenza, quali

Digitized by Google

stress, traumi, infezioni, digiuno. Inoltre, molteplici molecole ormonali intervengono sinergisticamente nello svolgersi dei processi differenziativi, accrescitivi e maturativi. Infine, alcuni tessuti endocrini sono deputati a svolgere una quarta funzione, assai specializzata: quella di regolare l'attività del sistema riproduttivo, garantendo altresì l'apporto nutritivo al feto e al neonato.

Nel valutare l'attività ormonale, oltre a considerare il variare del livello ormonale in ragione delle specifiche esigenze dell'organismo, dobbiamo anche tener conto che nelle cellule bersaglio può fluttuare, talora anche in maniera cospicua, la responsività all'o. Pertanto, a una data concentrazione può verificarsi una risposta di intensità diversa, a seconda della reattività cellulare.

Il sistema endocrino è, dunque, un sistema integrato, che, coordinato con altri sistemi, garantisce la sopravvivenza. Ma mentre gli altri sistemi, quali quello cardiovascolare, respiratorio, gastrointestinale, urinario, sono dotati di una continuità anatomica essenziale per le specifiche funzioni, le strutture endocrine sono connesse tramite il sistema vascolare, o i liquidi intercellulari e, in determinati distretti, tramite il S.N.C. o autonomo.

Ormoni e sistema nervoso

Il sistema nervoso e quello endocrino rappresentano i principali mediatori delle reazioni adattative agli stimoli ambientali e, in linea generale, le reazioni nervose sono assai rapide, e pertanto più importanti per le reazioni immediate, mentre gli effetti ormonali sono elementi integrativi dell'adattamento omeostatico a stimoli esterocettivi o intracettivi. Al sistema nervoso compete un ruolo determinante nell'unificare le risposte del sistema endocrino, riconoscendosi *tre tipi di interazioni neuroendocrine*: la *regolazione ipotalamica dell'attività ipofisaria*, il *sovrapporsi di reazioni endocrine e nervose* nell'adattamento a stimoli ambientali, il *controllo nervoso dell'attività endocrina* (v. sotto: *regolazione e controllo della secrezione ormonale*; v. anche NEUROENDOCRINOLOGIA).

Il *tipo periferico di interazione neuroendocrina* è esemplificato dall'intervento sinergistico del sistema nervoso autonomo e di quello endocrino nel regolare la pressione arteriosa, i cui fattori principali sono la volemia e il tono vascolare. La volemia è condizionata dalla sodiemia e dall'equilibrio idroelettrolitico, e questi ultimi parametri sono influenzati, oltre che dall'attività cardiorenale, da diversi o.: vasopressina, cortisolo, angiotensina, aldosterone. Inoltre, le amine simpaticomimetiche regolano il tono vasale, e la sensibilità vascolare alle catecolamine è influenzata dal cortisolo e dalla T_4. Tale effetto tiroideo è associato con un aumento dei recettori β-adrenergici nella muscolatura vascolare liscia, la cui attività è stimolata anche dalla renina, prodotta per effetto dello stimolo β-adrenergico, realizzandosi così la risposta del sistema angiotensina-aldosterone.

Azione ormonale sul tessuto cerebrale

Il S.N.C., oltre a costituire, in alcuni suoi distretti, un organo endocrino, rappresenta un organo bersaglio per

TAB. VIII. ORMONI NON IPOFISARI

Ormone	Sede di produzione	Effetti principali
Tiroxina, triiodotironina	Epitelio tiroideo	Metamorfosi degli anfibi; accrescimento, ritmo metabolico negli uccelli e nei mammiferi
Calcitonina	Cellule parafollicolari della tiroide	Riduce il livello della calcemia
Paratormone	Paratiroidi	Innalza la calcemia; riduce la fosforemia
Adrenalina	Midollare surrene; cellule cromaffini	Mobilizzazione del glicogeno; aumenta la frequenza cardiaca; aumenta il consumo di ossigeno
Noradrenalina	Midollare surrene; cellule cromaffini; neuroni adrenergici	Neurotrasmettitore adrenergico; contrazione delle arteriole e venule; aumenta la pressione arteriosa
Insulina	Insule pancreatiche (cellule β)	Riduce la glicemia; aumenta l'utilizzazione del glicoso, la sintesi delle proteine e dei lipidi; diminuisce la gliconeogenesi
Glucagone	Insule pancreatiche (cellule α)	Aumenta la glicemia; stimola il catabolismo delle proteine e dei grassi
Androgeni (ad es., testosterone)	Testicolo, corticosurrene, ovaio	Differenziazione maturativa delle caratteristiche sessuali maschili
Estrogeni (ad es., estradiolo)	Ovaio, placenta, testicolo, corticosurrene	Differenziazione dei caratteri sessuali femminili
Progestinici (ad es., progesterone)	Ovaio, placenta, corticosurrene	Inibizione dei cicli riproduttivi; favorisce il mantenimento della gravidanza
Relaxina	Ovaio, utero, placenta	Dilatazione del canale del parto per effetto del rilasciamento del collo uterino e dei legamenti pelvici
Glicocorticoidi (ad es., cortisolo, corticosterone)	Corteccia surrenale	Promuove la sintesi dei carboidrati; catabolismo proteico; effetto antiflogistico e antiallergico
Mineralocorticoidi (ad es., aldosterone)	Corteccia surrenale	Ritenzione sodica e perdita renale di potassio
Melanotonina	Ghiandola pineale	Effetti sulle cellule pigmentifere
Gonadotropina corionica	Placenta	Molteplici effetti sulle gonadi; alcune azioni analoghe a quelle dell'LH ipofisario
Gastrina	Stomaco	Stimola la secrezione di succo gastrico
Secretina	Intestino tenue	Secrezione esogena del pancreas
Colecistochinina	Intestino tenue	Contrazione della colecisti; attività enzimatica del pancreas
1,25-(OH)-colecalciferolo	Rene	Aumenta la calcemia; promuove il riassorbimento intestinale del calcio e la mobilizzazione del calcio dall'osso

molti o. Infatti le molecole ormonali circolanti agiscono a livello del S.N.C., sia regolando la secrezione ipotalamo-ipofisaria, sia modulando lo sviluppo e la differenziazione del tessuto cerebrale durante la vita fetale e nelle prime fasi della vita postnatale, così come, nella vita adulta, condizionando le caratteristiche psicologiche e comportamentali delle diverse specie animali. Gli o. tiroidei, ad es., sono indispensabili nel regolare lo sviluppo e la differenziazione dei neuroni e delle connessioni interneuroniche, soprattutto nelle prime fasi dello sviluppo maturativo della crescita postnatale.

Anche gli o. gonadici, oltre ad agire a livello degli organi riproduttivi, esplicano un'azione « organizzativa » su alcuni neuroni cerebrali, garantendo un'attività comportamentale rapportabile allo sviluppo maturativo degli organi genitali. Si è osservato che esistono periodi critici dello sviluppo cerebrale durante i quali il tessuto nervoso centrale è particolarmente sensibile agli o. gonadici. E la diversificazione funzionale dell'ipofisi anteriore nel produrre gonadotropine, in maniera ritmica (tipo femminile di sistema neuroendocrino), o continuativa (tipo maschile di maturazione ipotalamoipofisaria), è condizionata dal tipo di o. gonadici ai quali è esposto il S.N.C. durante le prime fasi della vita. La presenza o l'assenza di o. testicolare svolgerebbe un ruolo fondamentale nella differenziazione cerebrale dei mammiferi. Nella specie umana, abnormi livelli di o. gonadici durante la vita embrionale producono molteplici alterazioni dell'apparato urogenitale, alcune delle quali si manifestano dopo la crisi puberale, e l'orientamento sessuale può non corrispondere al sesso geneticamente determinato.

Regolazione e controllo della secrezione ormonale

La concentrazione ormonale varia per consentire lo svolgersi dei processi adattativi agli stimoli endogeni o esogeni. Si consegue un equilibrio, risultante dalla secrezione basale integrata da meccanismi di regolazione attivati da stimoli trofici e da sistemi di controregolazione inibitoria. Inoltre un equilibrato adattamento è garantito dall'intervento, sia a livello di tappe specifiche, sia a livello dell'effetto finale, di o. agonistici o antagonistici. Infine, reazioni adattative sono operanti anche a livello delle cellule bersaglio; infatti la regolazione dei recettori ormonali modula gli effetti della eccessiva o ridotta secrezione.

Ritmo della secrezione basale

Il *ritmo di secrezione basale* è difficilmente valutabile *in vivo*, in assenza dell'o. trofico o di una condizione omeostatica di stimolo. *In vitro* la secrezione basale di paratormone persiste, pur elevandosi massimalmente la concentrazione del calcio nel mezzo; la neuroregolazione costituisce il fattore determinante della secrezione basale dell'asse ipotalamo-ipofisario; l'ACTH è secreto con un ritmo diurno che presumibilmente riflette la variabile intensità dello stimolo ipotalamico. Il ritmo nictemerale è stato definito per numerosi o., e si è dimostrato che il GH e la prolattina sonn secreti con una brusca cuspide a distanza di 1 h dal risveglio da un sonno profondo. Un analogo *pattern* notturno è evidenziabile per il luteotropo (LH) nella fase puberale, mentre tale variazione non è osservabile, né nell'adolescenza, né nella donna adulta. D'altronde è ben noto che sia LH che FSH sono secreti ciclicamente, garantendo nelle donne un'adeguata secrezione ovarica di estrogeni e di progesterone.

Tutti i ritmi di secrezione ormonale sono da riferire a fenomeni secondari alla regolazione a opera del S.N.C., mediata dagli o. ipotalamici di liberazione. Inoltre l'attività secretiva di una ghiandola endocrina può essere stimolata, al di sopra del livello basale, a opera di variazioni del livello di un metabolita circolante, o per effetto dell'aumento di un o. trofico. Ad es., la secrezione del paratormone è regolata principalmente dal livello plasmatico della calcemia. Tale effetto è dimostrabile anche *in vitro*, a significare che il calcio esplica un effetto diretto sulla sintesi e secrezione dell'o., verosimilmente per il tramite di un recettore β-adrenergico, inibito dagli elevati livelli del calcio. I meccanismi di regolazione della secrezione insulinica da parte del sistema β-cellulare del pancreas sono più complessi: comunque un ruolo determinante è svolto dalla sostanza che è regolata dall'o., cioè il glicoso; ma intervengono altri fattori (nutritivi, ormonali, nervosi, così come fattori locali).

Regolazione neuroendocrina centrale

Il secondo meccanismo generale di stimolazione della secrezione ormonale è rappresentato dall'*azione esercitata dagli o. trofici* secreti dall'ipofisi sotto il controllo degli o. ipotalamici di liberazione. Il più « tipico » esempio di questa attività trofica è rappresentato dalla regolazione dell'attività tiroidea da parte del tirotropo. In questa evenienza un singolo o. trofico agisce su di una singola ghiandola stimolando un singolo tipo di o. (le iodotironine T_4 e T_3). Seguendo l'ordine di complessità dei processi regolatori si devono tenere presenti i fenomeni connessi con la attività di o. trofici che evocano due risposte diverse. Ad es., nell'adulto, l'ACTH stimola la secrezione surrenalica sia di cortisolo che di androgeni, oltre ad intervenire in maniera non precisata, e con un effetto transitorio, nella sintesi dell'aldosterone. D'altronde può anche essere operante un meccanismo con rapporto inverso: per stimolare un evento è necessario l'intervento di due o. trofici. È questo il caso dell'attività gonadotropinica nello stimolare la funzione ovarica: l'FSH avvia la maturazione del follicolo all'inizio di ogni ciclo, stimolando altresì la sintesi del recettore dell'LH; con la maturazione del follicolo, e la conseguente elevazione dell'estradiolo del plasma, si verifica un brusco incremento sia dell'LH che dell'FSH, producendosi l'ovulazione. Nessuna delle due gonadotropine, isolatamente, è sufficiente a provocare la liberazione dell'uovo.

Il sistema unitario ipotalamoipofisario, oltre a regolare la secrezione delle tropine ipofisarie, consente che messaggi circolanti, quali il livello sodico o quello cortisolico, possano avere accesso diretto ai centri regolatori. Inoltre l'ipotalamo è sede di centri implicati nella regolazione di importanti funzioni, quali la sete, la fame, la osmoregolazione, la pressione sanguigna, la frequenza cardiaca. Infine si è ormai accertato che l'attività ipofisaria è correlata con l'insorgere e la profondità del sonno, con la visione, con l'olfatto, e con la regolazione del peso corporeo, funzione i cui centri regolatori sono dislocati in particolari distretti del sistema ipotalamoipofisario.

Regolazione neuroendocrina periferica

La regolazione nervosa della funzione delle cellule endocrine costituisce un'altra modalità cooperatrice di risposta agli stimoli. Ad es., negli adipociti si distribuiscono terminazioni nervose α- e β-adrenergiche, e i processi lipolitici, contrapposti alla sintesi del substrato lipidico, sono parzialmente modulati dagli impulsi adrenergici. Nell'asse ipotalamo-ipofisario gli impulsi α-adrenergici aumentano la secrezione di GH e inibiscono la secrezione prolattinica, mentre i segnali β-adrenergici inibiscono la secrezione del somatotropo. Le paratiroidi dispongono di un'ampia rete autonomica e, *in vitro*, i fattori β-adrener-

Digitized by Google

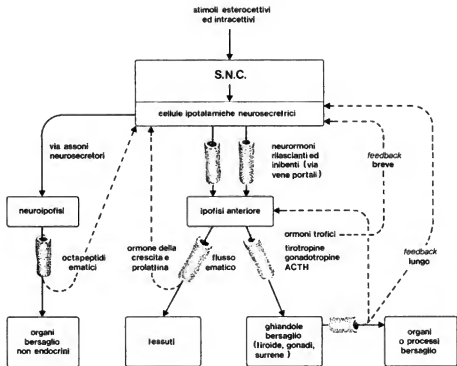



Fig. 7. Schema della regolazione del sistema endocrino integrato dal sistema nervoso centrale. Gli stimoli esterocettivi, percepiti tramite modalità sensoriali, e gli stimoli intracettivi (variazioni chimiche dei liquidi organici quali pH, temperatura, livello ormonale, concentrazione del glicoso e degli elettroliti), ricevuti e integrati dal sistema nervoso centrale, sono trasformati, a livello delle cellule neurosecretrici dell'ipotalamo in messaggeri chimici, gli o. peptidici ipotalamici. Questi, prodotti da neuroni similghiandolari, sono trasportati mediante il flusso assonico, al di fuori del sistema nervoso e distribuiti agli organi bersaglio. Ne risulta un sistema integrato neuroendocrino preposto alla modulazione dell'ipofisi e delle ghiandole endocrine periferiche, così come di organi non endocrini. La secrezione ormonale è governata da una equilibrata interazione di effetti inibitori e stimolatori.

gici aumentano l'AMP ciclico nella ghiandola e promuovono la secrezione del paratormone. Nelle insule pancreatiche è riconoscibile una regolazione autonomica; in particolare si è osservato che lo stimolo α-adrenergico inibisce la secrezione insulinica.

In definitiva, la *regolazione neuroendocrina periferica* rappresenta un meccanismo di responsività immediata, o a breve termine, che consente le variazioni adattative al modificarsi della postura e alle esigenze acute da stress. La *regolazione neuroendocrina centrale,* per converso, dispone di sistemi a più protratta espressività, variando dal ritmo circadiano dell'ACTH, al tipico variare mensile delle gonadotropine, sino al modificarsi dei meccanismi regolatori del sistema riproduttivo (fig. 7).

Meccanismi di controregolazione

Un altro aspetto peculiare della normale funzione endocrina è rappresentato dai meccanismi che inibiscono la secrezione. Sotto questo profilo, il meccanismo di *controregolazione negativa,* modulato, sia dal variare di un metabolita circolante, sia, indirettamente, per il tramite di un o. trofico, costituisce il sistema principale che regola la secrezione ormonale. Un esempio di *feedback* negativo a opera di un metabolita è rappresentato dall'effetto soppressivo della calcemia sulla secrezione del paratormone. Il sistema di controregolazione negativa per il tramite di un o. trofico è ampiamente rappresentato in condizioni fisiologiche. Ad es., la concentrazione della T_4 e della T_3 condiziona la sensibilità con la quale l'ipofisi anteriore risponde al TRH ipotalamico. Per l'ACTH si può visualizzare uno schema analogo: anche l'effetto inibitorio del cortisolo sulla secrezione di ACTH si esplica principalmente sull'ipotalamo. Il meccanismo di *feedback* gonadotropinico è più complesso di quello del TSH e dell'ACTH. Allo stato attuale si può ritenere che una proteina, la inibina, secreta dalle cellule di Sertoli, inibi-

Digitized by Google

sca la secrezione dell'FSH. Il ruolo esplicato dal testosterone, il principale prodotto delle cellule di Leydig è controverso; infatti, sia nel testicolo che nei tessuti periferici, il testosterone è aromatizzato a estradiolo, e molti distretti cerebrali, compreso l'ipotalamo, sono capaci di questa trasformazione. E poiché nel tessuto cerebrale esistono recettori sia per il testosterone che per l'estradiolo, si è propensi a considerare che per il normale controllo della secrezione luteotropa siano necessari ambedue gli steroidi.

Un esempio di *feedback positivo* è dimostrabile nella fase follicolare del ciclo mestruale, caratterizzata da un brusco incremento dell'estradiolo plasmatico. In questa fase critica l'aumento dell'estradiolo produce, sia un'aumentata liberazione di LH-RH, sia un'esaltata risposta ipofisaria agli o. di liberazione. Analogamente il progesterone plasmatico si innalza prima dell'ovulazione, esercitando un ruolo positivo nel regolare il meccanismo di secrezione di FSH. Dunque, l'aumento dell'estrogeno e del progesterone nella fase follicolare produce un incremento critico dell'LH e dell'FSH, che si esprime con l'ovulazione. (V. anche: NEUROENDOCRINOLOGIA; IPOTALAMICI FATTORI; IPOFISI).

In definitiva, ciascuna escursione del ritmo della secrezione basale innesca eventi connessi con gli effetti biologici e con reazioni correttive. Gli effetti contrapposti di stimolo o di inibizione della secrezione ormonale, oltre a consentire risposte rapide e adeguate, rendono anche operanti meccanismi che prevengono eccessi secretivi e possibili squilibri adattativi. Ne risulta uno straordinario e armonico equilibrio, sostenuto da un ritmo giornaliero, integrato e finemente modulato dall'intervento coordinato di reazioni a stimoli acuti e di fenomeni implicati nell'adeguato adattamento dell'organismo alle condizioni ambientali interne ed esterne, sussistendo una costante interazione tra sistema nervoso e sistema endocrino, sia a livello centrale che a livello periferico.

Bibliografia

Andreoli M., *La tiroide, fisiologia, clinica, terapia,* 1974, Pensiero Scientifico, Roma.
Barrington E. J. W., *An Introduction to General and Comparative Endocrinology,* 1975, Clarendon Press, Oxford.
Beretta Anguissola A., Lauro R., De Pirro R., *I recettori per gli ormoni: metodi di indagine, fisiopatologia e clinica,* 1981, Pensiero Scientifico, Roma.
Bondy P. K., Rosenberg., L. E., *Metabolic Control and Disease,* 1980, 8 ed, Saunders, Philadelphia.
Cumming J. A., Funder J. W., Mendelsohn F. A. O. eds., *Endocrinology, Proc. 6° Int. Congr. Endocrinol., Melbourne,* 1980, Australian Acad. Science, Camberra.
Dagget P., *Clinical Endocrinology,* 1981, Arnold, London.
De Groot L. J., *Endocrinology,* 1979, Grune & Stratton, New York.
Felig P., Baxter J. D. *et al., Endocrinology and Metabolism,* 1981, McGraw-Hill, New York.
Geiger S. R., Astwood E. B., Greep R. O. eds., *Handbook of Physiology,* Section 7: *Endocrinology,* vol. II, part. 1, 1974, Am. Physiol. Soc., Williams & Wilkins, Baltimore.
Gross E., Meienhofer J., *Peptides: Structure and Biological Functions,* 1979, Pierce Chemical Co., Rockford, Ill.
Hardy R. N., *Endocrine Physiology,* 1981, Arnold, London.
Hershman J. M., *Endocrine Pathophysiology: a Patient Oriented Approach,* 1977, Lea & Febiger, Philadelphia.
Kohn L. D., *Hormone Receptors, Horizons in Biochemistry and Biophysics,* vol. 6, 1982, Wiley, Chichester.
Krieger D. T., Huges J. C., *Neuroendocrinology 1980,* Sinauer Associates, Sunderland, Mass.
Mazzaferri E. L., *Endocrinology: a Review of Clinical Endocrinology,* 1980, Medical Examination Publ. Co., Excerpta Medica, Amsterdam.
Means A. R., *Recent Progr. Horm. Res.,* 1981, **37**, 333.
Roche J., Andreoli M., *Federazione Medica,* 1982, **8**, 752.
Williams R. H. ed., *Textbook of Endocrinology,* 1981, Saunders, Philadelphia.

MARIO ANDREOLI

ORMONOTERAPIA

F. *hormonothérapie.* - I. *hormonotherapy.* - T. *Hormontherapie.* - S. *hormonoterapia.*

SOMMARIO

Definizione

Ormonoterapia è, alla lettera, la terapia attuata con ormoni, cioè con sostanze che dovrebbero essere identiche a quelle secrete dal *sistema endocrino.* Nella realtà — cioè nella pratica clinica — gli ormoni che vengono adoperati in terapia sono *ormoni-farmaci* — e così debbono essere chiamati (onde distinguerli dagli «ormoni-entità fisiologiche») — giacché sono sostanze in qualche modo estranee all'organismo che le riceve; per il modo con cui vengono preparate e/o per la loro costituzione chimica; sempre, e comunque, per le modalità con cui vengono somministrate.

Accanto a quella degli *ormoni-farmaci* (nel senso più letterale), oggi esiste — sul mercato e nella pratica clinica — la grande famiglia dei *farmaci ormonosimili,* la quale comprende: *a*) sostanze aventi una struttura chimica più o meno differente da quella degli ormoni naturali, fino a esserne completamente diverse, pur possedendo attività biologiche simili (ma non proprio identiche) a quelle degli ormoni naturali stessi (ad es., gli estrogeni *stilbenici* [dietilstilbestrolo, etc.]); *b*) farmaci che rappresentano modificazioni degli ormoni naturali, tali che, degli ormoni naturali, permangano o siano esaltate alcune attività biologiche e, viceversa, siano cancellate o ridotte altre attività biologiche (ad es., i *cortisonoidi* [prednisolone, desametasone, etc.]).

L'o. è stata preceduta nel tempo dall'opoterapia (v.), cioè dalla terapia con estratti delle diverse ghiandole endocrine, prima grossolani e poi sempre più purificati. Orbene — a stretto rigore — opoterapia e opoterapici esistono ancor oggi; la prima come parte dell'o., i secondi sotto la veste di estratti talmente purificati da contenere solo questo o quell'ormone quasi allo stato puro: basti pensare all'*insulina,* estratta ancor oggi (per la massima parte) da pancreas di suini e di bovini, e alla *somatotropina* estratta ancora da ipofisi umane.

L'endocrinofarmacologia comprende un'altra famiglia di farmaci: quella, cioè, dei farmaci che, nel 1967, l'A. propose di chiamare *endocrinotropi,* in quanto, pur non essendo assimilabili ad alcuno dei farmaci prima indicati, hanno in comune — come proprietà farmacologica fondamentale — la capacità di modificare, direttamente, lo stato anatomico e funzionale delle ghiandole endocrine, oppure il metabolismo e/o gli effetti degli ormoni endogeni (esempi paradigmatici: i farmaci antitiroidei di sintesi [*tioamidi*] e i cosiddetti antidiabetici orali [*sulfoniluree* e *biguanidi*]). Quest'ultima categoria di farmaci *non* va considerata come facente parte dell'o.

Finalità dell'ormonoterapia e rapporti dose-effetto

Gli scopi dell'o. sono: 1) la sostituzione di quella quota di ormone endogeno la cui secrezione sia diventata inappropriatamente inferiore alle necessità dell'organismo (o. *di sostituzione,* qual è, ad es., la terapia insulinica del diabete giovanile di tipo I); 2) l'inibizione anatomofun-

Digitized by Google

zionale della struttura endocrina che sintetizza l'ormone endogeno omonimo (o. *di inibizione*, qual è, ad es., la terapia con dosi di preparati tiroidei di tanto superiori a quelle sostitutive da essere capaci di inibire la sintesi ipofisaria di tirotropina in pazienti con cancro tiroideo operato o inoperabile, sì che ne risulti la messa in riposo delle cellule tiroidee cancerizzate [fino a quando restano TSH-dipendenti]); 3) l'utilizzazione degli effetti, non sempre, né strettamente, ormonali, delle alte ed extrafisiologiche dosi di alcuni ormoni (o. *di tipo farmacologico extraendocrino*, qual è, tipicamente, la terapia con grandi quantità di cortisonoidi attuata a scopo immunosoppressivo o antiflogistico o antiallergico). Con una necessaria precisazione, per altro intuitiva: l'o. «di tipo farmacologico» è sempre un'o. *anche* «di inibizione», a causa degli elevati e sempre extrafisiologici dosaggi; tuttavia, nell'o. «di tipo farmacologico» l'inibizione costituisce inconveniente indesiderato e non certo uno degli scopi della terapia.

A stretto rigore di termini, un'*o. di stimolazione* non esiste. Infatti, è vero che il terapeuta dispone di ormoni ipofisari stimolanti la tiroide, la corticale delle surrenali, o le gonadi, e di fattori (ormoni) ipotalamici stimolanti la secrezione di vari ormoni preipofisari; tuttavia, altrettanto vero è che: *a*) quella di «stimolare» alcune ghiandole endocrine è la caratteristica attività biologica degli ormoni di cui qui si parla, così come la caratteristica attività biologica dell'insulina sta nel provocare ipoglicemia; *b*) nella pratica clinica, tali ormoni vengono adoperati per attuare un'*o. di sostituzione*, in casi con insufficienza ipofisaria o con insufficienza ipotalamica; solo di rado per attuare un'*o. di tipo farmacologico*. In altri termini, nella pratica clinica non sorge quasi mai l'indicazione ad adoperare farmaci di tipo ormonale allo scopo di provocare iperattività funzionale di questa o di quella struttura endocrina («quasi mai», giacché una riserva va fatta per l'impiego — oggi in progressivo disuso — delle alte dosi di ACTH, allo scopo di ottenere, tramite l'eccesso di glicocorticoidi endogeni, gli stessi effetti extraendocrini delle alte dosi di cortisonoidi artificiali).

Le dosi di farmaci da adoperare sono abitualmente modeste, quando si tratti di attuare un'o. *di sostituzione*; sono nettamente maggiori — ma non molto superiori al massimo di secrezione endogena giornaliera dell'ormone omonimo — quando si tratti di attuare un'o. *di inibizione*; sono notevolmente maggiori — fino a oltre 5-20 volte la massima secrezione endogena dell'ormone omonimo — quando si tratti di attuare un'o. *farmacologica di tipo extraendocrino*. Caratteristico dell'o. è: quando si somministra un qualsiasi ormone-farmaco, gli effetti utili e gli eventuali segni da iperdosaggio compaiono più presto, e soprattutto con dosaggi minori, se l'individuo ricevente si trova in carenza di ormone endogeno dello stesso nome, quindi quando si attua un'o. *di sostituzione*. Di questo fenomeno, uno degli esempi di notevole importanza pratica è che gli obesi con tiroide integra spesso sopportano dosi giornaliere di polvere secca di tiroide dell'ordine di 1 g; i mixedematosi, invece, spesso presentano fenomeni da iperdosaggio se trattati con dosi giornaliere di polvere secca di tiroide che non superano (o che superano di assai poco) i 200 mg.

Della maggiore sensibilità agli ormoni-farmaci, dei soggetti con deficit degli ormoni endogeni dello stesso nome, la ragione principale oggi sembra risiedere nel fatto che, già fisiologicamente, vi è rapporto inverso tra quantità extracellulare di un determinato ormone e numero e/o affinità dei suoi recettori specifici sulle cellule «bersaglio»; recettori che, in ultima analisi, sono responsabili della comparsa e dell'entità degli «effetti ormonali», sempreché non vi siano guasti del meccanismo postrecettoriale intracellulare. Ond'è che, con lo stesso meccanismo (quello, cioè, recettoriale), può succedere che, ad un dato momento, si attutiscano le conseguenze clinicamente rilevabili di un eccesso ormonale farmacologicamente indotto.

Inconvenienti

Oggi il consumo dei farmaci di tipo ormonale è di tali proporzioni da conferire importanza sociale agli inconvenienti e ai danni connessi con il loro uso e/o abuso. Tuttavia, tali inconvenienti e tali danni, pur potendo essere assai gravi, non sono tali da limitare l'uso di queste sostanze, le quali hanno al loro attivo ben maggiori benemerenze da fare valere.

Siccome i farmaci di tipo ormonale sono abitualmente diversi — e spesso profondamente diversi — dagli ormoni che i pazienti producono o dovrebbero produrre, gli inconvenienti e i danni connessi con il loro impiego terapeutico non sono soltanto quelli dipendenti dalla loro specifica attività ormonale, e quindi non sono sempre prevedibili sulla base di quel che si sa delle endocrinopatie. Pertanto, nell'impossibilità di passare in rassegna, singolarmente, tutti i possibili inconvenienti dell'o., qui conviene ricordare, e sottolineare con alcuni esempi, gli inconvenienti connessi con gli effetti ormonali dei farmaci e quelli connessi con la natura chimica dei farmaci di tipo ormonale; in appendice conviene accennare agli inconvenienti connessi con le modalità di somministrazione dei farmaci di tipo ormonale.

Inconvenienti legati agli effetti ormonali dei farmaci

Sono soprattutto i seguenti.

a) Quando l'organismo trovasi in stato di carenza ormonale, a causa di malattie distruttrici delle ghiandole endocrine, o di interventi chirurgici ablativi (fig. 1, *B*), la somministrazione terapeutica di ormoni-farmaci — se fatta in maniera corretta — vale a ristabilire l'equilibrio dell'organismo (o. *di sostituzione*: fig. 1, *C*). Con una fondamentale differenza, rispetto alla condizione normale schematizzata in fig. 1, *A*, e cioè: se nella condizione *C* varia il fabbisogno ormonale (per ragioni endogene e/o esogene), l'adeguamento degli effetti ormonali al fabbisogno ormonale deve essere operato dal medico, attraverso variazioni della prescrizione ormonale. Se questo non viene fatto in maniera adeguata, possono comparire inconvenienti che sono direttamente correlati con l'attività ormonale dei farmaci somministrati. (Ad es., in un addisoniano trattato con dosi di cortisonici adeguati alle necessità abituali della vita, può comparire una crisi di iposurrenalismo acuto [eventualmente anche mortale], qualora, in corso di gravi stress [ad es., in intervento chirurgico di urgenza] non venga adeguatamente aumentata [di 2-3-4 volte] la dose giornaliera di cortisonici necessari per la «sostituzione» dei corticoidi endogeni carenti). D'altra parte, se la o. non è «adeguata» per eccesso posologico, possono comparire disturbi analoghi a quelli che caratterizzano le endocrinopatie iperfunzionali che comportano un eccesso di ormoni omonimi endogeni.

b) Quando i farmaci di tipo ormonale vengono somministrati in dosaggi elevati extrafisiologici, per una qualsivoglia ragione che non ha rapporti diretti con una carenza ormonale (o. *di inibizione* oppure o. *di tipo farmacologico extraendocrino*), compaiono segni — tanto più evidenti e più frequenti, quanto più elevati sono i dosaggi — simili a quelli che caratterizzano gli omonimi iperormonismi endogeni per endocrinopatie; in più, viene inibita l'attività funzionale delle strutture endocrine che

Digitized by Google

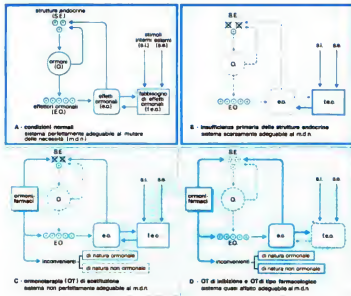



Fig. 1. *In alto*: schema dei rapporti tra strutture endocrine secernenti ormoni, effettori ormonali, effetti ormonali e fabbisogno di effetti ormonali. *A*) In condizioni normali; *B*) in caso di insufficienza primaria delle strutture endocrine. *In basso*: scopo, modo di agire, effetti e inconvenienti della o.; *C*) o. di sostituzione in casi con situazione endocrina originaria come in *B*); *D*) o. di inibizione o di tipo farmacologico in casi con situazione endocrina originaria come in *A*. Le linee tratteggiate significano «minore entità»; le linee più spesse significano «maggiore entità» (anche per i riquadri).

producono gli ormoni introdotti dall'esterno, nel tentativo di compensare, con una ridotta produzione endogena, l'eccessiva introduzione esogena degli ormoni omonimi (*atrofia compensatoria*). Se in tale condizione (fig. 1, *D*) varia il fabbisogno ormonale (per ragioni endogene e/o esogene), l'organismo viene a trovarsi — ancor più che nella condizione *C* — nell'incapacità di provvedere all'adeguamento mediante opportune e proporzionali variazioni dell'attività secretoria delle ghiandole endocrine. L'adeguamento, allora, deve essere fatto dal medico, con il variare della prescrizione ormonale. Se questo non viene fatto in maniera adeguata — ed è più difficile farlo, perché più difficile è riconoscere i segni del variare del fabbisogno ormonale, nascosti come essi sono dai segni dell'iperdosaggio ormonale precedente (specialmente quando l'o. è «di tipo farmacologico», meno quando è «di inibizione» soltanto) — allora compaiono gli inconvenienti, anche gravi, connessi direttamente con l'attività ormonale dei farmaci adoperati. Al riguardo, basti il ricordo degli ammalati che, in passato, hanno pagato con la vita — per sopravvenuta insufficienza surrenalica acuta — la corticoterapia prolungata, e con alti dosaggi, per il trattamento di varie malattie extraendocrine.

c) Tra i possibili inconvenienti dell'o., vi è — importantissima soprattutto agli occhi dei profani e dei medici non molto informati — l'eventualità che i farmaci di tipo ormonale possano svolgere azione *oncogena* o *pro-oncogena*. Al riguardo, è bene ricordare che «stando a quello che oggi si sa, negli esseri umani non esiste alcuna prova sicura che un qualsivoglia ormone sia capace, *da solo*, di *iniziare* la trasformazione di cellule normali in cellule neoplastiche»; viceversa, si può dire con sicurezza che particolari ormoni, in particolari condizioni, sono capaci di *promuovere* la moltiplicazione delle cellule già per altre ragioni cancerizzate. In linea di massima, possono esercitare azione pro-oncogena soprattutto gli *ormoni sessuali* (specie gli estrogeni) e gli *ormoni ipofisari* (specie gli ormoni adenotropi); e l'esercitano specialmente a livello dei loro organi e tessuti bersaglio o effettori (Patrono, 1981). Pertanto, particolare prudenza occorre esercitare, e frequenti controlli occorre praticare, quando si adoperino, per tempi lunghi, farmaci di tipo ormonale capaci di agire sulle mammelle, sull'utero (soprattutto *estrogeni*), sulla prostata (soprattutto *androgeni*) e sulle ghiandole satelliti dell'ipofisi (ormoni adenotropi dell'ipofisi e soprattutto *gonadotropine*; l'impiego terapeutico prolungato dell'ACTH essendo diventato assai raro e l'impiego terapeutico del TSH essendo stato abbandonato).

Inconvenienti legati alla natura chimica degli ormoni-farmaci

Gli inconvenienti più frequenti e più importanti sono connessi con l'impiego degli ormoni-farmaci di natura peptidica o proteica: senza tuttavia dimenticare che anche i farmaci ormonosimili di natura steroidea possono provocare inconvenienti rapportabili alla loro struttura chimica. Basti ricordare, a quest'ultimo riguardo, i danni epatici — e in particolare l'ittero colestasico intraepatico — provocati dagli steroidi artificiali similsessuali e soprattutto da quelli contenenti un *gruppo alchilico* nella posizione 17α della molecola: quindi, dagli androgeni artificiali (soprattutto il *metiltestosterone*), dagli steroidi anabolizzanti (specie il *noretandrolone*), dai progestinici artificiali (quelli del gruppo dei *19-nor-derivati*, e non quelli del gruppo dei «sostituiti»), nonché dagli estrogeni artificiali (specie l'*etinilestradiolo*). Naturalmente, altrettanto e più epatotossici possono risultare i preparati associativi come i vari tipi di *pillola anticoncezionale*.

Gli inconvenienti connessi con la struttura chimica de-

gli ormoni peptidici o proteici sono in buona parte legati alla *specificità di specie*, cioè al fatto che, abitualmente, i diversi ormoni peptidici possono differire per dettagli strutturali da specie a specie animale: del che è paradigmatico l'esempio della *somatotropina* (o ormone della crescita [GH]), che è bene attiva negli esseri umani esclusivamente quando viene estratta da ipofisi umane (HGH). E in rapporto con le differenze strutturali (che a volte sembrano trascurabili agli occhi dei non specialisti), gli inconvenienti degli ormoni-farmaci di natura peptidica o proteica possono consistere: *a*) nell'inattività o quasi; *b*) nella comparsa di anticorpi antiormoni che finiscono con il rendere inattivi gli ormoni-farmaci che ne hanno provocato la formazione; *c*) nella comparsa di fenomeni allergici, abitualmente non gravi. Con due precisazioni di notevole importanza pratica: la prima è che l'inattività da specificità di specie è presente fin dall'inizio dell'o. e si manifesta in tutti i pazienti, mentre l'inattività per comparsa di anticorpi si manifesta solo in un secondo tempo (*ormonoresistenza*) e non in tutti i pazienti; la seconda precisazione è che scarsa attività fin dall'inizio, e ormonoresistenza per anticorpi in un tempo successivo, possono esserci anche quando un ormone viene estratto da ghiandole endocrine umane (quindi all'infuori di specificità di specie). Al riguardo, esempio tipico è quello delle preparazioni non sufficientemente purificate di HGH estratte da ipofisi umane, giacché — in rapporto soprattutto con la relativa sovrabbondanza di «aggregati» — possono riuscire sia scarsamente attive sia antigeniche.

a) In rapporto con la specificità di specie, il problema dell'*ipo-* o *inattività* riguarda tutti gli ormoni peptidici o proteici (di cui, perciò, non esistono prodotti commerciali preparati da ghiandole endocrine di animali da macello), con la sola eccezione dell'*insulina*, di cui esistono prodotti commerciali preparati da pancreas di bovini e/o di suini. In verità, anche gli estratti di postipofisi di animali da macello erano sufficientemente attivi negli esseri umani; tuttavia, i problemi e i possibili inconvenienti connessi con il loro uso, li stanno facendo scomparire dal commercio, sostituiti da preparazioni sintetiche di *ossitocina* o di *vasopressina-adiuretina*.

b) L'*antigenicità* degli ormoni-farmaci di natura peptidica o proteica — e quindi la loro capacità di provocare la formazione di anticorpi specifici in soggetti particolarmente predisposti, dando luogo al fenomeno dell'*ormonoresistenza secondaria*, in quanto gli anticorpi possono rendere inattivi gli ormoni peptidici esogeni che ne hanno provocato la formazione — pone problemi di ordine pratico solo nel caso dell'*insulina* e della *somatotropina*; solo eccezionalmente nel caso delle *gonadotropine*. Oggi, infatti, non esistono in commercio altri estratti di organo.

L'*ormonoresistenza secondaria*, per formazione di anticorpi antiormoni, va distinta: 1) dall'ormonoresistenza secondaria, attuantesi con altri meccanismi e per altre ragioni; 2) dall'*ormonoresistenza primitiva*, la quale dipende dal fatto che, per guasti recettoriali o postrecettoriali congeniti o acquisiti, gli effettori di questo o di quell'ormone non sono in grado di riconoscerlo e/o di tradurne il messaggio nel corrispondente «effetto ormonale».

Nonostante che la struttura chimica dell'*insulina* sia ben nota da anni, nonostante che la sua sintesi chimica sia possibile (ma costosa), nonostante che oggi sia possibile ottenere la biosintesi dell'insulina umana dall'*Escherichia coli* (mediante la tecnica del DNA ricombinante), le preparazioni commerciali di insulina continuano (per ragioni pratiche e di costo) a consistere di estratti dal pancreas di bovini e di suini. Tutte le preparazioni di insulina provocano formazione di *anticorpi* nella massima parte dei pazienti cui vengono somministrate: anticorpi che compaiono (più facilmente nei più giovani) entro 1-3 mesi dall'inizio della terapia, raggiungono il massimo del loro titolo entro 4-9 mesi e non sempre riducono proporzionalmente l'attività dell'insulina (Asplin e coll., 1978), ma ciononostante, possono provocare in alcuni soggetti il fenomeno dell'*insulinoresistenza*, cioè l'aumento del fabbisogno insulinico al di sopra della cifra arbitraria di 200 U.I. *pro die* (che è valida quando non coesistono acidosi o processi infettivi). L'insulina estratta da pancreas di bovini è più antigenica dell'insulina estratta dal pancreas di suini (che è la più simile a quella umana): sì che le comuni preparazioni contenenti miscele di insulina bovina e suina provocano la formazione di anticorpi più facilmente che le preparazioni contenenti solo insulina di porco (*monospecie*: MS). Anche queste ultime, però, sono immunogeniche, perché anche se ricristallizzate, contengono, oltre all'insulina, anche proinsulina e altro materiale ad azione antigenica, sicché sono pressoché prive di potere antigenico soltanto le preparazioni di insulina di suini purificate in maniera che contengano esclusivamente insulina; tali preparazioni sono perciò denominate *mono-componenti* (MC) (Schlichtkrull *et al.*, 1974).

Stando alle ricerche di Baker *et al.* (1981), l'insulina umana biosintetica (cioè l'insulina sintetizzata dall'*Escherichia coli* mediante la tecnica del DNA ricombinante) sarebbe priva di potere antigenico anche se contaminata da polipeptidi di *E. coli*.

Per quanto attiene alla *somatotropina*, l'antigenicità — e quindi la capacità di provocare la formazione di anticorpi antiormone che ne riducono o annullano l'efficacia terapeutica — può manifestarsi anche quando venga estratta da ipofisi umane (HGH), per l'una e/o per l'altra delle seguenti ragioni: 1) perché l'ormone monomerico (il solo attivo) è contaminato da una quantità maggiore o minore di «aggregati», che sono inattivi e antigenici; 2) perché lo stesso HGH monomerico può diventare antigenico nella misura in cui viene alterato (Moore e Leppert, 1978); 3) perché l'ormone non viene riconosciuto come «proprio» dall'organismo ricevente, che, per ragioni genetiche, non è stato in grado di sviluppare *tolleranza immunitaria* verso di esso (come, secondo Illig, 1970, avviene nei nani, per deficienza isolata [genetica] di GH).

Le preparazioni farmaceutiche di HGH esistenti in commercio sono abitualmente misture di HGH monomerico (la forma veramente attiva) e di «aggregati» pressoché inattivi (in quanto, negli estratti ipofisari, l'HGH tende a formare facilmente aggregati). Per queste preparazioni, abitualmente, 1 mg dell'ormone equivale a 1 U.I. Va tuttavia segnalato che, in America, la National Pituitary Agency (NPA) distribuisce per uso clinico — a partire dal dicembre 1976 — preparazioni contenenti quasi solo HGH monomerico (95% o più): in tale preparazione, 1 mg dell'ormone ha la potenza biologica di 2 U.I.

In Italia, Purrello *et al.* (1981) hanno dimostrato che le preparazioni di HGH esistenti attualmente in commercio contengono solo il 50-60% dell'ormone nella sua forma monomerica.

c) La comparsa di *fenomeni allergici* è osservabile solo nei pazienti trattati con ormoni polipeptidici o proteici: in pratica, solo nei pazienti trattati con *insulina*, essendo questo l'unico ormone-farmaco ancora estratto — come già più volte accennato — da ghiandole endocrine di animali da macello.

Nel 10-15% dei pazienti trattati con insulina, possono

Digitized by Google

comparire fenomeni allergici, che, di solito (98-99 volte su 100), sono circoscritti nel luogo delle iniezioni (eritema, edema locale, prurito); solo di rado (1-2 volte su 100), possono essere generalizzati (orticaria, edemi angioneurotici, asma bronchiale, disturbi intestinali, etc.). Questi fenomeni allergici — che si accompagnano ad aumento delle IgE, mentre l'insulinoresistenza si accompagna ad aumento delle IgG — regrediscono con l'uso di una diversa preparazione insulinica, a documento che l'antigenicità dell'insulina dipende dal modo di preparazione (animali di provenienza, purificazione degli estratti, etc.). Controprova è che quasi mai compaiono fenomeni allergici nei pazienti trattati con insulina «monocomponente», a meno che i pazienti non siano stati trattati in precedenza con altre preparazioni insuliniche, nel qual caso la precedente sensibilizzazione da parte di un'insulina non pura può far sì che l'insulina monocomponente si comporti come un antigene (Simmonds *et al.*, 1980).

Inconvenienti legati alle modalità di somministrazione
Si tratta di inconvenienti la cui evenienza è scontata a priori: al punto che, abitualmente, quasi nessuno ne tiene conto, essendo, a torto o a ragione, considerati inevitabili. Nella pratica clinica — cioè all'infuori di sperimentazioni cliniche svolte in particolari ambienti — non vi è ormone-farmaco che venga somministrato per vie «non naturali»: per via parenterale, o per bocca, o, assai più di rado, per via transnasale; donde, ad es., i disturbi gastrici di molte donne che prendono questa o quella pillola estroprogestinica a scopo anticoncezionale, le lipodistrofie atrofiche circoscritte che il 10-15% dei diabetici presenta nel luogo di iniezione di preparazioni insuliniche non sempre bene purificate (con il concorso di una particolare reattività locale e/o del modo di praticare le iniezioni), etc. Assai più importante è però il fatto che nessun medico — per competente che sia — può avere la presunzione di riuscire a somministrare gli ormoni-farmaci in maniera tale che ingranino perfettamente, alla dose giusta e nel giusto momento, in quei fini meccanismi di regolazione che adeguano continuamente la disponibilità dei vari ormoni-entità fisiologiche alle mutevoli necessità dell'organismo. Se così non fosse, quanto migliore sarebbe la prognosi del diabete mellito curato con insulina!

Un esempio immediatamente convincente di quanto precede sta nel fatto che lo stesso orario di somministrazione può evitare o favorire alcuni inconvenienti di alcuni farmaci di tipo ormonale. Infatti, la temibile inibizione dell'asse ipofisi-surrenali messa in atto dalle alte dosi di *cortisonoidi*, somministrati per lungo tempo, risulta notevolmente accentuata se questi farmaci ormonosimili vengono somministrati di sera (e specie tra le 20 e le 24); è invece ridotta al minimo se la somministrazione viene fatta la mattina dopo le 8, quando, cioè, vi è già stato il picco secretorio mattutino «impulsivo» di glicocorticoidi, che è quello più sensibile all'azione inibente dei cortisonoidi (Ceresa e coll., 1970).

Bibliografia

Asplin C. M., Hartog M., Goldie D. J., *Acta Endocrinol. (Kbh.)*, 1978, **87**, 330.
Baker R. S., Schmidtke J. R. *et al.*, *Lancet*, 1981, **2**, 1139.
Ceresa F., Angeli A., Gaidano G., *Recenti Prog. Med.*, 1970, **49**, 570.
Chevillotte E., Devynck M. A. *et al.*, *Nouv. Presse Méd.*, 1975, **4**, 2161.
Flier J. S., Kahn C. R., Roth J., *N. Engl. J. Med.*, 1979, **300**, 413.
Illig R., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1970, **31**, 679.
Moore W. V., Leppert P., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, **46**, 20.
Patrono V., *Endocrinologia per la clinica*, 1981, 4 ed., Pensiero Scientifico, Roma.
Purrello F., Sava L. *et al.*, *J. Endocrinol. Invest.*, 1981, **4**, (Suppl. 1), 43.
Rees-Jones R. W., Larsen P. R., *Metabolism*, 1977, **26**, 1213.
Roth J., Kahan C. R. *et al.*, *Recent Prog. Horm. Res.*, 1975, **31**, 95.
Schlichtkrull J., Brange J. *et al.*, *Horm. Metab. Res.*, 1974, Suppl. Ser. **5**, 134.
Simmonds J. P., Russell G. I. *et al.*, *Br. Med. J.*, 1980, **2**, 355.

VITO PATRONO

ORNITHODORUS GENERE

Artropodi appartenenti alla famiglia *Argasidae* (ordine *Acarina*, classe *Arachnoidea*), i cui componenti si differenziano dagli *Ixodidae* (v. IXODES GENERE), o zecche (v.), per il rostro infero, l'assenza di scudo e di ambulacri e talora di occhi.

Il genere *Ornithodorus* ha corpo molle a margini arrotondati, tegumento mammellonato inciso da solchi. Le specie del genere sono ematofaghe, pungono animali selvatici e domestici e anche l'uomo, cui trasmettono, soprattutto in Africa, Asia e America, *febbri ricorrenti* (v.) dovute a spirochete del genere *Borrelia* (v. BORRELIA GENERE). Hanno per lo più abitudini notturne: di giorno si nascondono negli anfratti delle case, nelle tane degli animali e nella sabbia lungo le vie carovaniere. Le larve non si nutrono, le ninfe solo prima dell'ultima muta. L'infestazione avviene mediante le feci o il liquido coxale deposti sulla ferita provocata dalla puntura.

EMILIA STELLA

ORNITINA

F. *ornithine*. - I. *ornithine*. - T. *Ornithin*. - S. *ornitina*.

Biochimica generale

La L-ornitina è un aminoacido basico dalla formula chimica qui appresso riportata; chimicamente può chiamarsi ac. α,δ-diaminovalerianico o ac. 2,5-diaminopentanoico:

$$\begin{array}{c} COOH \\ | \\ H_2N\text{—}CH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ NH_2 \end{array}$$

L'o. presente in natura appartiene alla serie stereochimica L (l'isomero D è presente in alcuni antibiotici, come la bacitracina), è destrogiro (+), ha un p. m. di 132,16 e un $[\alpha]^{25}_{D} = +12{,}1$ in H_2O e $= +28{,}4$ in HCl 5*N*. L'o. cristallizza molto difficilmente, fonde a 140 °C. È completamente solubile in acqua, acidi e alcali; il monocloridrato (p. m. 168,6) è insolubile in alcol metilico ed etilico, il dicloridrato (p. m. 205,1) è solubile in alcol metilico ed etilico. L'o. è un anfolita con pI = 9,70, pk_1 ($—COO^-$) = 1,94, pk_2 ($—NH_3^+$, α-aminico) = 8,65; pk_3 ($—NH_3^+$, δ-aminico) = 10,76. La presenza del δ-aminogruppo conferisce il carattere di basicità all'aminoacido. Il suo nome deriva dal greco *òrnis* (genit. *òrnithos*) 'uccello', in quanto è stata trovata da Jaffé per la prima volta, nel 1877, sotto forma di N,N'-dibenzoilderivato (ac. orniturico) nelle escrezioni di uccello.

Digitized by Google

La prima sintesi chimica fu effettuata da E. Fischer nel 1901.

Poiché, finora, l'o. non è stata ritrovata come un costituente delle proteine, essa viene ottenuta da idrolizzati proteici in ambiente alcalino, come prodotto di degradazione dell'arginina, oppure mediante sintesi chimica.

Il monocloridrato della DL-o. può essere ottenuto riscaldando l'arginina in presenza di LiOH 2,5*N* e acidificando con HCl 5*N*.

Un'altra sintesi consiste nella condensazione della potassioftalimide con bromuro di propilene ed estere dietilmalonico; l'estere dietilmalonico che ne deriva viene, successivamente, bromurato, deesterificato e decarbossilato ad ac. δ-ftalimido-α-bromovalerianico, che, per aminazione e successiva idrolisi, produce il dicloridrato della DL-o.

L'o. può essere ottenuta anche per idrolisi della 3-acetoamido-3-carbetossipiperidina. Inoltre, è stata descritta la preparazione di L-o. da L-arginina, per trattamento di quest'ultima con anidride acetica.

La miscela degli isomeri D e L può essere risolta mediante trattamento con cloruro di cloroacetile in ambiente alcalino, che produce l'α,δ-dicloroacetil-DL-ornitina; questa, trattata con un enzima acilante estratto dal rene, fornisce una miscela di δ-cloroacetil-L-ornitina e α,δ-dicloroacetil-DL-ornitina, separabili in etanolo per la diversa solubilità. L'idrolisi successiva mediante HCl produce i cloridrati dei due isomeri.

Fig. 1. Schema delle reazioni della ureogenesi.

Per evidenziare e localizzare l'o., dopo cromatografia su carta o su strato sottile, oltre alla reazione della ninidrina è stata descritta un'altra reazione colorimetrica: i cromatogrammi vengono trattati con una soluzione allo 0,2% di vanillina in acetone, seguita dallo 0,1% di KOH in etanolo. Dopo 10 min a 110 °C, l'o. dà una macchia rossa, analogamente alla prolina e all'idrossiprolina.

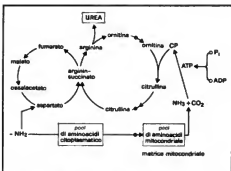
La quantità di o. presente allo stato libero nei vari tessuti e liquidi dell'organismo dell'uomo e dei mammiferi è alquanto scarsa. Nel plasma umano è presente in quantità pari a 0,6-0,8 mg/100 ml; nelle urine umane, in quantità pari a 0-11 mg/24 h; nel latte umano, è presente in quantità pari a 0,03 mg/100 ml.

Allo stato libero, l'o. è presente nelle piante come δ-N-acetilornitina ed è stata trovata in alcuni antibiotici a struttura peptidica come la tirocina e la gramicidina, isolate dal *Bacillus brevis*; il D-isomero è stato trovato nella bacitracina isolata dal *B. licheniformis*. Un derivato della L-o. esistente in natura è la betaina della L-o. o *miochinina*. La dinicotinilornitina e la dibenzoilornitina (ac. ornituric) si trovano nelle urine dei volatili; l'α-N-acetilornitina è un intermedio della sintesi dell'o. in alcuni microrganismi. L'o. è stata trovata, inoltre, nei fosfolipidi batterici come estere del fosfatidilglicerolo.

Non essendo un aminoacido essenziale, e non essendo presente nelle proteine, non ci sono dati circa il fabbisogno nutrizionale per i mammiferi e per i microrganismi; inoltre, l'o. non può sostituire l'arginina nella dieta dei polli giovani che non sono in grado di sintetizzare quest'ultimo aminoacido.

Metabolismo

Ciclo dell'ornitina

L'o. ha un ruolo di grande importanza nel metabolismo intermedio per la sua partecipazione al ciclo dell'ureogenesi (v. CICLI METABOLICI; UREA). Insieme all'arginina (v.) e alla citrullina (v.) l'o. è uno dei componenti del ciclo descritto da Krebs-Henseleit nel 1932, che spiega il meccanismo di formazione dell'urea nell'organismo degli ureotelici. Tale meccanismo ciclico (fig. 1), che porta alla formazione dell'urea a partire dall'azoto proteico, è operativo nel fegato degli animali ureotelici. L'ammoniaca che si produce nell'organismo (formata in seguito a processi di deaminazione delle basi puriniche e dei rispettivi nucleosidi e nucleotidi, al metabolismo delle basi pirimidiniche, all'idrolisi del gruppo amidico della glutammina e asparagina, ma soprattutto in seguito alla transaminazione e deaminazione degli aminoacidi) viene trasportata al fegato e incanalata, insieme al gruppo aminico dell'ac. aspartico, nella sequenza di reazioni che costituiscono, appunto, il ciclo dell'o. e che vengono qui appresso schematicamente riportate (fig. 1). L'ammoniaca, dopo essere stata organicizzata nella molecola di carbamilfosfato (CP), entra nel ciclo reagendo con l'o. e portando alla formazione di citrullina a opera dell'ornitinacarbamiltransferasi della matrice mitocondriale. La citrullina lascia la matrice mitocondriale e passa nel citosol dove il gruppo aminico dell'ac. aspartico si condensa con l'atomo di carbonio carbonilico della citrullina, in presenza di ATP e dell'argininsuccinicosintetasi, portando alla formazione dell'ac. argininsuccinico. Nella reazione successiva, l'argininsuccinicoliasi opera una β-eliminazione formando arginina e ac. fumarico.

L'ultima reazione del ciclo consiste nella scissione idrolitica dell'arginina in urea e o. a opera dell'arginasi. È importante sottolineare il ruolo «catalitico» svolto dall'o. nel meccanismo di questo ciclo biochimico: infatti, la molecola di o. consumata dalla prima reazione viene rigenerata nell'ultima. In questo ciclo l'o., la citrullina e l'arginina partecipano alla sintesi dell'urea come trasportatori di NH_3, CO_2 e dell'NH_2 dell'ac. aspartico.

Biosintesi dell'ornitina nei microrganismi

La prima tappa della biosintesi dell'o. consiste nella formazione di N-acetilglutammato da ac. glutammico. Tale reazione, in molti organismi, avviene a opera dell'N-acetilglutammatosintetasi, che opera il trasferimento dell'acetile dall'acetilCoA all'ac. glutammico. Tale enzima è inibito dal prodotto finale di questa via metabolica, l'arginina, che, in alcuni batteri, reprime la sintesi di questo enzima realizzando in tal modo un valido meccanismo di regolazione tipo *feedback*. In alcuni organismi l'N-acetilglutammato è formato invece per trasferimento dell'acetile dalla N-acetilornitina al glutammato, reazione catalizzata dall'ornitinacetiltransferasi.

L'N-acetilglutammato viene fosforilato a N-acetil-γ-glutammilfosfato a spese dell'ATP e successivamente ridotto a N-acetil-glutammato-γ-semialdeide ad opera della N-acetil-γ-glutammilfosfatoriduttasi NADPH-dipendente. La γ-semialdeide, ad opera dell'acetilornitina-transaminasi, viene convertita in N-acetilornitina.

Digitized by Google

glutammato —(acetil-SCoA → Co-ASH; *N-acetilglutammatosintetasi*)→ N-acetilglutammato —(ATP → ADP; *N-acetilglutammatochinasi*)→

→ N-acetil-γ-glutammil-P —(NADPH → $NADP^{\oplus}$; *N-acetilglutammato semialdeideriduttasi*)→

→ N-acetilglutammato-γ-semialdeide —(glutammato → α-chetoglutarato; *aminotransferasi*)→

→ N-acetilornitina —(H_2O → acetato; *acetilornitasi*)→ ornitina →
→ N-acetilornitina —(glutammato → N-acetilglutammato; *ornitinacetiltransferasi*)→ ornitina

→ —(carbamil P; *ornitina-carbamiltransferasi*)→ citrullina —(aspartato, ATP → AMP + PP_i; *argininsuccinicosintetasi*)→

→ argininsuccinico —(→ fumarato; *argininsuccinasi*)→ arginina

Fig. 2. Interrelazione ac. glutammico-ornitina. Rappresentazione schematica delle reazioni enzimatiche attraverso le quali si ha la biosintesi della o., della citrullina e della arginina.

Quest'ultima in alcuni organismi, per idrolisi e ad opera della acetilornitasi, forma o. ed ac. acetico. In altri organismi, ad opera della ornitinacetiltransferasi, il gruppo acetile viene ceduto all'ac. glutammico formando o. e N-acetilglutammato. In quest'ultima via metabolica il gruppo acetile viene pertanto conservato

ac. glutammico → acetilglutammico
↑ acetile ↓
ornitina ← acetilornitina

Le interrelazioni ac. glutammico-ornitina sono indicate in fig. 2.

Interrelazioni prolina-ac. glutammico-ornitina

Nei tessuti dei mammiferi le interazioni prolina-ac. glutammico-ornitina sono state suggerite da studi nutrizionali ed evidenziate successivamente sia da studi con impiego di isotopi, sia dall'individuazione delle attività enzimatiche coinvolte nelle reazioni di questa via metabolica. Dall'o., per azione della δ-aminotransferasi, si forma la γ-semialdeide dell'ac. glutammico, che può, a opera di una deidrogenasi, formare ac. glutammico o essere convertito in Δ^1-5-carbossipirrolina, la quale, poi, viene ossidata a L-prolina secondo lo schema indicato in fig. 3.

Biosintesi delle poliamine

L'o. interviene nella sintesi delle poliamine: putrescina, spermidina, spermina, sostanze basiche trovate in quasi tutti gli organismi, procarioti ed eucarioti, che oltre alle funzioni generali di cationi, sembrano essere specificamente associate agli acidi nucleici.

Le due possibili vie biosintetiche per la sintesi della putrescina (fig. 4), includono la decarbossilazione dell'o. a putrescina a opera dell'ornitinadecarbossilasi o la de-

prolina ⇄ (deidrogenasi) Δ-5-carbossipirrolina
Δ-5-carbossipirrolina ⇄ (spontaneamente) ac. glutammico-γ-semialdeide
ac. glutammico (COOH–CH_2–CH_2–$CHNH_2$–COOH) ⇄ (deidrogenasi) ac. glutammico-γ-semialdeide (CHO–CH_2–CH_2–$CHNH_2$–COOH) ⇄ (transaminasi) ornitina (CH_2NH_2–CH_2–CH_2–$CHNH_2$–COOH)

Fig. 3. Interrelazioni prolina-ac. glutammico-ornitina.

Digitized by Google

Fig. 4. Biosintesi della putrescina.

carbossilazione dell'arginina ad agmatina, e da questa, a opera dell'enzima agmatina-urea-idrolasi, la formazione della putrescina.

Nei mammiferi, la decarbossilazione dell'o. sembra l'unica via di formazione della putrescina. Nei batteri sono state proposte entrambe le vie biosintetiche, mentre nelle piante, probabilmente, la via principale di formazione della putrescina sarebbe la decarbossilazione dell'arginina. Dalla putrescina si formano, mediante una reazione di trasferimento di un gruppo propilamminico dalla S-adenosilmetionina, la spermidina, da cui, in una reazione analoga alla precedente, si forma la spermina.

Altre reazioni metaboliche dell'ornitina; antagonisti

L'o. partecipa inoltre a reazioni di coniugazione con l'ac. benzoico nella formazione dell'ac. *p*-amino-L-orniturico, la cui conversione ad ac. orniturico avviene molto rapidamente.

L'o., insieme alla putrescina e all'ac. glutammico, viene incorporata nella nicotina nelle piante capaci di sintetizzare questo alcaloide.

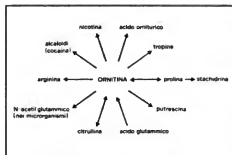



Fig. 5. Schema generale del metabolismo dell'o.

Vi sono, inoltre, dati che suggeriscono che l'o. è il precursore dell'anello pirrolidinico di altri alcaloidi, tra i quali la cocaina.

L'o., attraverso la formazione della prolina, viene inoltre incorporata nella stachidrina, betaina della prolina.

In alcune piante, in seguito alla somministrazione di arginina, o. e putrescina, si ha un aumento nella formazione delle tropine; la somministrazione di ^{14}C-ornitina alla *Datura stramonium* produce la iosciamina marcata.

L'o. è anche un accettore di gruppi amidinici; infatti, la prima reazione nella formazione della creatina è una transamidinazione reversibile che porta alla formazione di ac. guanidinacetico e o. da arginina e glicina.

Antagonisti dell'o. sono l'ac. α-amino-δ-idrossivalerianico e la canolina, entrambi nei sistemi batterici; l'o. è, a sua volta, antagonista dell'arginina nella reazione dell'arginasi.

In fig. 5 viene riportato uno schema generale del metabolismo dell'o.

Alterazioni del metabolismo dell'ornitina

I principali disturbi del metabolismo dell'o. riguardano alcune malattie, dovute a errori congeniti, a livello degli enzimi del ciclo dell'o. (v. UREA), consistenti nella loro assenza o nella loro diminuita attività, per cui viene rallentato o addirittura bloccato il processo di detossicazione dell'ammoniaca.

Nella tab. I vengono indicate le malattie provocate da alterazioni degli enzimi coinvolti nel ciclo dell'o.

TAB. I. MALATTIE LEGATE A BLOCCHI ENZIMATICI DEL CICLO DELL'ORNITINA

Enzima interessato	Malattia
Carbamilfosfatosintetasi	Iperammoniemia tipo I
Ornitina-carbamiltransferasi	Iperammoniemia tipo II
Argininsuccinicosintetasi	Citrullinemia
Argininsuccinicoliasi	Argininosuccinico-aciduria
Arginasi	Argininemia

Le malattie a carico degli enzimi di questo ciclo presentano tutte una sintomatologia clinica molto simile, caratterizzata da crisi successive di vomito, convulsioni, ipotonia, atassia, letargia e coma.

È stato dimostrato, inoltre, che la cistinuria, la prima aminoaciduria osservata, è associata a un difetto nel riassorbimento tubulare, oltre che della cistina, anche dell'o., dell'arginina e della lisina.

Bibliografia

Bender D. A., *Amino Acid Metabolism*, 1978, Wiley, New York.
Dawson R. M. C., Elliot W. H., Jones K. M., *Data for Biochemical Research*, 1969, 2 ed., Clarendon, Oxford.
Greenstein J. P., Winitz M., *Chemistry of Amino Acids*, 1961, Wiley, New York.
Grisolia S., Báguena R., Mayor F., *The Urea Cycle*, 1976, Wiley, New York.
Lehninger A. L., *Biochemistry*, 1976, Worth, New York.
Meister A., *Biochemistry of the Amino Acids*, 1965, 2 ed., Academic Press, New York.
Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S., *The Metabolic Basis of Inherited Desease*, 1978, 4 ed., McGraw-Hill, New York.

FRANCESCO SALVATORE E PAOLA IZZO

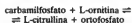
Digitized by Google

ORNITINA-CARBAMILTRANSFERASI

F. *ornithine-carbamyl-transférase.* - I. *ornithine carbamyltransferase.* - T. *Ornithincarbamyl Transferase.* - S. *ornitina-carbamile-transferasi.*

Generalità

L'ornitina-carbamiltransferasi (OCT) (carbamilfosfato: L-ornitina-carbamiltransferasi, E.C. 2.1.3.3; altre denominazioni dell'enzima, da abbandonarsi, sono citrullinfosforilasi e ornitina-transcarbamilasi) è un enzima del ciclo di Krebs che catalizza la reazione di trasferimento del gruppo carbamilico dal carbamilfosfato al δ-aminogruppo dell'ornitina, con formazione di citrullina e fosforo inorganico:

$$\text{carbamilfosfato} + \text{L-ornitina} \rightleftharpoons \text{L-citrullina} + \text{ortofosfato}$$

È un enzima a localizzazione quasi esclusivamente epatica e, nell'epatocita, mitocondriale; un altro tessuto che ne è dotato è la mucosa dell'intestino tenue.

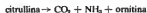
Significato chimico-clinico

L'attività enzimatica ornitino-carbamiltransferasica aumenta nel plasma in seguito a trattamenti sperimentali epatotossici acuti e cronici. In patologia umana gli aumenti plasmatici più spiccati si hanno nell'epatite virale, con un comportamento sovrapponibile a quello delle aspartato- e alanina-aminotransferasi (v. TRANSAMINASI); nelle epatopatie croniche gli aumenti sono meno marcati e presenti solo quando si verificano episodi citolitici (ad es., in corso di cirrosi). Nella diagnostica differenziale degli itteri la sua utilità è analoga a quella degli altri enzimi della citolisi. Nel complesso, accanto a rilievi sperimentali e clinici che ne sostengono la validità diagnostica, molte sono le affermazioni contrastanti, anche in considerazione della non ancora raggiunta soddisfacente semplicità del metodo. In realtà, la determinazione della OCT aggiunge poco o nulla alle indicazioni che ci sono date dagli enzimi della citolisi più accettati e correntemente impiegati. Gli aumenti sierici sono comuni a pressoché tutte le epatopatie acute e privi, pertanto, di valore diagnostico differenziale. Nella cirrosi epatica, nel maggior numero dei casi l'enzima è normale. L'enzima di origine mitocondriale, che ha lo stesso significato dell'OCT ma presenta caratteristiche metodologiche più convincenti, è la glutammatodeidrogenasi (v.).

Una deficienza congenita di OCT è all'origine della più comune alterazione del ciclo dell'urea. La malattia è chiamata anche iperammoniemia di tipo II. È una malattia legata al sesso, ereditata come carattere dominante, caratterizzata dalla gravità clinica nei maschi emizigoti che raramente sopravvivono al periodo neonatale; nei soggetti di sesso femminile la sintomatologia è di grado variabile e si manifesta soprattutto con segni di intolleranza proteica. L'iperammoniemia è il principale reperto di laboratorio. La diagnosi definitiva si può porre solo con la dimostrazione del deficit enzimatico (a carico del fegato, ma dimostrabile anche nei leucociti). L'enzima tessutale epatico è stato trovato ridotto, in un caso esaurientemente descritto da Mac Leod *et al.*, a meno del 5% del normale.

Metodi di determinazione

I metodi di determinazione sono di due tipi: uno è basato sul dosaggio della citrullina (v. sopra la reazione catalizzata dalla OCT) e l'altro sfrutta la capacità dell'OCT di catalizzare, in presenza di arseniato, la reazione:

$$\text{citrullina} \rightarrow CO_2 + NH_3 + \text{ornitina}$$

Fra quelli di quest'ultimo tipo, molto noto e preciso, ma anche molto indaginoso, è il metodo radioisotopico di Reichard che misura il $^{14}CO_2$ partendo da citrullina marcata con ^{14}C. Altri procedimenti invece si basano sulla determinazione di un altro prodotto terminale, l'ammoniaca.

Anche se, per la determinazione dell'attività dell'OCT, il metodo radioisotopico risulta il più preciso ed accurato, preferiamo qui descrivere brevemente, per la sua semplicità di esecuzione, un metodo basato sulla determinazione della citrullina che si forma per azione dell'OCT di una aliquota di un campione di siero su un substrato ornitina/carbamilfosfato, in un mezzo opportunamente tamponato. La citrullina viene determinata come urea, previa distruzione, con ureasi, dell'urea presente originariamente nel campione di siero, sfruttando la reazione di questa con diacetilmonossima-antipirina (Ceriotti, 1973).

I valori normali di OCT con questo metodo risultano compresi fra 0,5-10 U./l.

Reattivi per la reazione enzimatica

1) Tampone Veronal acetato 1/14 *M* a pH 7,0.
2) Ureasi 0,5 mg/ml di tampone.
3) Substrato: ornitina 2,5 m*M*; carbamilfosfato di litio 23 m*M* nella soluzione di ureasi.

Reattivi per la reazione cromogena

1) Soluzione di antipirina (4 g/l) e solfato ferrico (50 mg/l) in H_2SO_4 al 10%.
2) Soluzione di diacetilmonossima (5 g/l) in ac. acetico (50 g/l) contenente 10 ml di Brij 35 al 30% per l.

Le due soluzioni vengono mescolate in parti uguali subito prima dell'uso.

Standard Citrullina. Soluzione 1 m*M* di citrullina in acqua.

Procedimento

La reazione viene eseguita sia in presenza che in assenza di substrato per determinare la quantità di citrullina già presente nel siero, seguendo lo schema sotto indicato.

Dopo aver mescolato siero e reattivi secondo tale schema, si pone ad incubare per 30 min a 37 °C.

Al termine di tale periodo, la reazione viene bloccata mediante l'aggiunta di 3 ml di reattivo cromogeno.

	Siero	H_2O	Ureasi	Substrato + Ureasi	Citrullina standard	Tampone Veronal
Citrullina basale	25 µl	—	50 µl	—	—	—
Bianco citrullina basale	—	25 µl	50 µl	—	—	—
Citrullina totale	25 µl	—	—	50 µl	—	—
Bianco citrullina totale	—	25 µl	—	50 µl	—	—
Standard citrullina	—	—	—	—	25 µl	50 µl
Bianco reattivi	—	25 µl	—	—	—	50 µl

Digitized by Google

Si fa bollire per 15 min. Si raffredda e si legge a 460 nm: la serie delle citrulline basali contro il bianco della citrullina basale, la serie delle citrulline totali contro il loro bianco e lo standard di citrullina contro il bianco dei reattivi.

L'attività della OCT, espressa in U./l, viene calcolata dalla formula:

$$\frac{A_t - A_b}{A_s \times 30} \cdot 1000$$

dove A_t è l'assorbanza dopo la reazione enzimatica; A_b quella della citrullina basale; A_s quella dello standard di citrullina; 30 il tempo di incubazione in minuti.

Bibliografia

Batsakis J. G., Briere R. O., Markel S. F., *Diagnostic Enzymology*, 1970, Am. Soc. Clinical Pathology, Chicago.
Brown R. W., Grisolia S., *J. Lab. Clin. Med.*, 1959, **54**, 617.
Ceriotti G., in Burlina A., *Atti I Simp. Naz. Enzimologia Clinica*, 1969, Edizioni Sclavo, Siena, p. 166.
Ceriotti G., *Clin. Chim. Acta*, 1973, **47**, 97.
Goldberg D. M., *Clinical Enzymology*, in Ellis G. P., West G. B. eds., *Progress in Medicinal Chemistry*, 1976, North-Holland, Amsterdam.
Merker H. J., Spors R., *Histochemie*, 1969, **17**, 83.
Moretti G. F., Staeffer J. *et al.*, *Presse Méd.*, 1964, **72**, 325.
Reichard H., *J. Lab. Clin. Med.*, 1960, **56**, 218.
Reichard H., *Acta Med. Scand. (Suppl.)*, 1962, **70**, 5.
Reichard H., *J. Lab. Clin. Med.*, 1964, **63**, 1061.

ANGELO BURLINA

ORNITOSI: V. PSITTACOSI-ORNITOSI.

ORO

F. *or.* - I. *gold.* - T. *Gold.* - S. *oro.*

SOMMARIO

Cenni di chimica

Elemento chimico appartenente al I gruppo (sottogruppo B) del sistema periodico del Mendelejeff (v. ELEMENTI CHIMICI). Simbolo: Au; n. a. 79; p. a. 197,2; *d* 19,3; p. f. + 1063 °C; p. e. + 2610 °C. L'Au naturale risulta composto di 2 isotopi, uno con peso atomico 197 (^{197}Au), l'altro con peso atomico 198 (^{198}Au).

Si trova in natura prevalentemente allo stato nativo: come tale accompagna i minerali di Ag, Cu, Pb, Sb, Bi (giacimenti primari); a costituire giacimenti primari si rinviene anche, insieme alla pirite e alla calcopirite, nelle rocce quarzose, dalla disgregazione delle quali si formano le cosiddette sabbie aurifere che contengono il metallo sotto forma di granuli o di pagliuzze quasi microscopiche (giacimenti secondari o alluvionali).

L'Au puro è un metallo di colore giallo lucente; è duttile e malleabile. Si può estrarre con diversi metodi (clorurazione, lavaggio, amalgamazione) partendo dalle sabbie aurifere o da minerale finemente macinato. È stabile all'aria anche a temperature molto elevate; a + 2610 °C volatilizza senza tuttavia ossidarsi. Non è attaccato da acidi minerali (cloridrico, nitrico, solforico), sia diluiti che concentrati; è invece attaccato dalle loro miscele, delle quali la più energica si dimostra l'acqua regia (3 parti di HCl + 1 parte di HNO_3).

A seconda che si comporti da monovalente o da trivalente l'Au può dare origine a composti rispettivamente *aurosi* o *aurici* (organici e inorganici). Degli inorganici i più importanti risultano gli aurici a causa della maggiore stabilità.

Farmacologia

Nell'organismo umano si ritrova in tracce, verosimilmente introdotto con gli alimenti vegetali. Non è noto peraltro se l'Au eserciti, come microelemento, una qualche funzione. L'Au introdotto nell'organismo umano, alla dose di 50 mg di aurotiomalato di sodio, si ritrova nel distretto vascolare legato per il 92% alle proteine (albumina per il 95%, frazioni con più alto peso molecolare per il rimanente), mentre l'8% rimane libero. L'Au si lega anche, in piccola parte, con le cellule circolanti: globuli rossi e linfociti. Nel liquido sinoviale dei versamenti flogistici l'Au raggiunge valori del 50-60% rispetto a quelli sierici alcune ore dopo l'iniezione intramuscolare. Nell'articolazione l'Au si fissa elettivamente nella membrana sinoviale, particolarmente nelle cellule dotate di attività macrofagica (sinoviociti A e cellule mononucleate sottosinoviali), mentre in minor misura si può riscontrare nella cartilagine e nell'osso. Nelle cellule l'Au si localizza nei lisosomi alterandone la struttura; nei tessuti si fissa in quelli ricchi di cellule del S.R.I. (linfonodi, midollo osseo, fegato e milza). Nel rene si localizza nella corticale piuttosto che nella midollare e, nei malati con proteinuria, nei tubuli prossimali.

Anche se conosciamo numerose azioni esercitate dall'Au, *in vitro* e nell'animale da esperimento, ancora oscuro rimane il meccanismo con il quale l'Au agisce beneficamente sulla flogosi reumatoide. L'Au, oltre a possedere una blanda azione antimicrobica (contro il bacillo di Koch e le spirochete), esercita un benefico effetto sull'evoluzione dell'artrite da adiuvante nel ratto, agisce sul processo infiammatorio inibendo l'attività fagocitaria di macrofagi e polimorfonucleati, inattiva alcune frazioni del complemento e, in alcuni animali, interferisce con le risposte immuni. Inoltre, esercita anche azioni a livello metabolico, influenzando vari sistemi enzimatici che richiedono la presenza di gruppi sulfidrilici liberi, spiazzando altri ioni metallici da altri composti biologicamente attivi, inibendo gli enzimi lisosomali, interferendo sull'aggregazione delle globuline e sulla sintesi delle PGE_2.

Per quanto riguarda l'escrezione del farmaco, nella settimana seguente la somministrazione intramuscolare di 50 mg di aurotiomalato di sodio, ca. il 40% della dose somministrata viene eliminata per il 70% con le urine e per il 30% con le feci.

Se non vengono fatte altre somministrazioni, nelle settimane successive vengono eliminate quantità decrescenti del metallo. Nei trattamenti abituali, ca. il 60% dei 50 mg iniettati settimanalmente viene ritenuto. Dopo 60 giorni da una somministrazione unica per via e.v. di aurotiomalato di sodio radioattivo, è ancora ritenuto ca. il 40% della dose; dopo 250 giorni se ne ritrova ancora il 25%. Si tratta, pertanto, di un farmaco ad azione cumulativa e ad azione ritardo naturale. Dopo una iniezione endovenosa di Au colloidale, questo scompare rapidamente dal plasma in ca. 30 min; solo l'1% viene eliminato con le urine mentre il resto è ritenuto nell'organismo. La captazione dell'Au avviene principalmente negli organi ricchi di cellule del S.R.I., ed in particolare nel fegato.

Le *interazioni* dell'Au con altri farmaci sono finora poco studiate. Data l'azione mielotossica del metallo, è assolutamente sconsigliato di associare i sali di Au con altro farmaco ad identica azione (fenilbutazone e derivati, farmaci citotossici).

Impiego in terapia

L'Au, impiegato da tempo nella medicina popolare, è stato introdotto nella medicina ufficiale in tempi relati-

Digitized by Google

vamente recenti. Koch, nel 1890, sperimentò *in vitro*, sulla crescita del bacillo tubercolare, il cianuro doppio di Au e di K, e successivamente, per molti anni, l'Au ebbe un posto di primo piano nella cura della tbc. L'Au fu poi sperimentato nella terapia delle malattie reumatiche, malattie che si credeva avessero la stessa etiologia. Lande e Pick, nel 1927, e Forestier, l'anno successivo, riferirono i primi risultati con sali di Au nella terapia dell'artrite reumatoide. Da tale epoca i sali di Au sono rimasti ancora il farmaco più efficace nel contrastare l'evoluzione di questa malattia, anche se la loro fortuna è stata alterna, a causa, da una parte dei pericolosi effetti collaterali legati inizialmente a posologie errate e dall'altra alla comparsa di nuovi farmaci, che hanno creato, temporaneamente, l'illusione di poter risolvere il problema terapeutico dell'artrite reumatoide.

Principali indicazioni

Attualmente l'indicazione principale dei sali di Au è l'artrite reumatoide (v.) attiva, indipendentemente dal sesso, dall'età, dalla sieropositività, dall'eventuale presenza di anticorpi antinucleo, dalla coesistenza di una sindrome di Sjögren o di Felty e dalla durata di malattia. È invece sconsigliata la crisoterapia nei malati con artrite reumatoide non attiva o poco attiva, scarsamente evolutiva, dominabile con i farmaci antiflogistici non steroidei, col riposo e con saltuarie iniezioni intrarticolari di cortisonici.

Altra indicazione alla crisoterapia, ma con risultati meno brillanti, è costituita dalla spondilite anchilosante con artriti periferiche numerose e non dominabili con la terapia cortisonica intrarticolare. Sull'utilità della crisoterapia nell'artropatia psoriasica i pareri sono discordi per mancanza di ampie casistiche confrontabili.

L'Au non deve essere somministrato a malati con insufficienza renale; con emocitopenie gravi; con compromissioni del parenchima epatico o che, in passato, abbiano presentato gravi effetti secondari da Au; in donne gravide; in madri che allattano, perché piccole quantità del metallo passano nel latte materno; nel diabete grave. Particolare sorveglianza deve essere riservata poi a quei malati che in passato abbiano già accusato allergie a farmaci diversi o malattie cutanee o mucose. Se un malato non ha risposto a un precedente ciclo di crisoterapia, è inutile trattarlo nuovamente.

Il contenuto in metallo dei vari sali di Au impiegati in terapia è diverso, per cui, in tema di *posologia*, è sempre bene riferirsi alla quantità assoluta di Au e non alla quantità dei sali di Au. La *via di somministrazione* abituale dei sali di Au è quella intramuscolare. Per via intramuscolare è consuetudine somministrare inizialmente i sali d'Au a dosi scalari, per passare poi a una dose standard fino a raggiungere la posologia totale voluta. La posologia totale di un ciclo di crisoterapia va individualizzata volta per volta, a seconda dei risultati conseguiti, e non può essere perciò prevista a priori. Abitualmente, nei casi favorevoli, essa è di 300-500 mg di Au metallico. A miglioramento avvenuto è necessario passare a una terapia di mantenimento, che si instaura alternando le settimane di somministrazione, senza oltrepassare le 3 settimane di intervallo, altrimenti si ha una maggiore percentuale di ricadute.

I *risultati terapeutici* della crisoterapia nell'artrite reumatoide sono documentati da numerosi studi controllati. Essi non sono legati ai valori della crisemia, né, tantomeno, alla comparsa di fatti tossici, come asserito in passato, né alla dose ritenuta. Complessivamente non meno dei 2/3 dei malati se ne giovano, ma i risultati sono tanto migliori quanto più recente è l'inizio della malattia. Non esistono criteri che permettano di prevedere quali saranno i malati che se ne gioveranno. I preparati più efficaci sono quelli che contengono un atomo di solfo legato in parte con l'Au. La sintomatologia clinica e le modificazioni umorali denuncianti il viraggio della malattia verso una remissione compaiono abitualmente dopo 4-6 mesi. I sintomi che denunciano il miglioramento clinico sono essenzialmente: la riduzione della durata della rigidità mattutina, la diminuzione dei dolori articolari, la riduzione dell'obiettività articolare, il miglioramento della forza muscolare. In queste condizioni il malato può ridurre la posologia giornaliera dell'antiflogistico non steroideo e anche dei cortisonici, se questi venivano somministrati in associazione. Le modificazioni umorali che denunciano un rallentamento nell'evoluzione della malattia sono rappresentate da una diminuzione della VES, della positività della proteina C-reattiva, delle glicoproteine plasmatiche, del fibrinogeno, delle γ-globuline e delle globuline totali, delle immunoglobuline e, a volte, anche del titolo del fattore reumatoide. Aumentano, invece, i valori dell'emoglobina, dell'ematocrito e delle albumine sieriche. Anticorpi antinucleo possono comparire o aumentare di titolo. Al controllo radiografico delle articolazioni colpite si può notare un arresto o un rallentamento nell'evoluzione delle alterazioni distruttive articolari.

Tossicità

A causa delle elevate posologie praticate nei primi anni della crisoterapia, i sali di Au sono stati la causa di numerosi e gravi *effetti collaterali* (i decessi sono valutati intorno al 4%). Attualmente, con le nuove posologie consigliate e con i controlli ematochimici, gli effetti collaterali non sono certamente più gravi di quelli provocati da numerosi altri farmaci. Tra le varie specialità del commercio per via i.m., quelle di sali di Au in sospensione oleosa, anche a parità di formula chimica, sono le meglio tollerate; va comunque ribadito che la frequenza e la gravità dei fatti tossici sono strettamente correlate con l'aumento della dose. Le reazioni tossiche da Au possono essere immediate, precoci e tardive. Le prime sono di natura idiosincrasica; le seconde di natura verosimilmente allergica; mentre quelle tardive sono di natura tossica. Ca. 1/3 dei malati sottoposti a crisoterapia presentano degli effetti collaterali, ma solamente nel 10-15% dei casi si è costretti a interrompere la somministrazione. Gli effetti collaterali più pericolosi sono quelli a carico del rene, del sistema emopoietico, del fegato. Il rene rappresenta la principale via di eliminazione dei sali di Au somministrati per via i.m. Una proteinuria dosabile (> 100 mg/100 ml), specie se ingravescente, è motivo di sospensione della terapia. Una sindrome nefrosica è molto rara ed è la conseguenza di una lesione dell'Au a livello delle cellule del tubulo contorto prossimale, con susseguente liberazione di antigeni, formazione di anticorpi e successiva deposizione di immunocomplessi nel glomerulo. La prognosi di questa forma è, nella grande maggioranza dei casi, benigna e solo raramente residua un'insufficienza renale. Altro motivo di sospensione della terapia è l'ematuria maggiore di 8-12 emazie per campo e ingravescente. Raramente (in ca. il 2% dei malati) compare una porpora trombocitopenica con manifestazioni cutanee o mucose in corso di crisoterapia, o anche dopo alcuni mesi dalla sua sospensione. Più raramente si hanno emorragie più vistose, come gengivorragie, epistassi, o sanguinamenti dell'apparato gastrointestinale o urinario. Rara anche la leucopenia grave, sotto forma di granulocitopenia o di agranulocitosi. Un'aplasia midollare è fortunatamente molto rara, ma, quando sopravviene, è mortale in ca. la metà dei casi. Un ittero colostatico raramente compare all'inizio della terapia e ancor più raramente successivamente. L'ittero è a rapida risoluzione spontanea se si interrompe la somministrazione del farmaco. La dermatite aurica può assumere una grande varietà di forme (eritemi, esantemi, eczemi, bolle, lesioni esfoliative, alterazioni lichensimili, etc.) ed è abitualmente accompagnata o preceduta da prurito. La stomatite è, a volte, preceduta o accompagnata da sapore metallico. Infrequenti le gengiviti e le glossiti. Le alterazioni cutanee e mucose compaiono in ca. la metà dei malati, ma non sempre sono ascri-

Digitized by Google

vibili alla crisoterapia: infatti possono essere causate dalla malattia di base o da altri farmaci somministrati contemporaneamente. In questi casi è fondamentale riuscire a stabilire la causa delle manifestazioni cutanee. Sono verosimilmente rapportabili alla crisoterapia tutte quelle manifestazioni cutanee e/o mucose che si accompagnano ad altre manifestazioni tossiche da Au (ematuria, proteinuria elevata, leuco- o trombocitopenia, etc.). In caso di dubbio, l'esame istologico della lesione cutanea può essere di grande aiuto, evidenziando, nel caso di lesione tossica da Au, la presenza di eosinofili e plasmacellule. Se dopo la somministrazione di 1 g di Au le manifestazioni tossiche non sono comparse è improbabile che si manifestino successivamente.

Tra le manifestazioni tossiche molto rare che sono state ascritte ai sali di Au, ricordiamo le enterocoliti, le neuropatie periferiche, i depositi corneali, che sono presenti nel 40% dei malati che abbiano assunto oltre 1,5 g di Au, gli infiltrati polmonari diffusi, l'iperpigmentazione della cute, le crisi nitritoidi, che, però, si verificano solamente con i sali solubili. Un fenomeno tossico di ordine generale, molto raro, è rappresentato dall'aggravamento paradosso, che si può verificare dopo 1-4 giorni dall'iniezione e che è caratterizzato da febbre a volte anche elevata, aumento dei dolori articolari e malessere generale. In questo caso la crisoterapia va sospesa.

La crisoterapia va eseguita sotto stretto controllo medico e il malato deve essere informato degli inconvenienti a cui può andare incontro. Per evidenziare precocemente la comparsa di fenomeni tossici, è indispensabile un esame delle urine prima di ciascuna somministrazione di Au. Ogni 15 giorni è opportuno, inoltre, controllare il numero dei globuli bianchi, e ogni mese è necessario ripetere azotemia, creatininemia, emogramma completo di conta delle piastrine. La crisoterapia andrà sospesa anche quando i globuli bianchi siano inferiori a 3500 e le piastrine inferiori a 100.000. Se le manifestazioni della tossicità da Au sono diagnosticate precocemente, è di solito sufficiente sospendere la terapia per vederla scomparire nel giro di qualche settimana o mese nei casi più gravi. In queste circostanze è necessaria solamente una terapia sintomatica.

Bibliografia

Gigante D., *Clin. Ter.*, 1972, **60**, 321.
Gottlieb N. L., *Gold Compounds in the Rheumatic Diseases*, in Kelley W. N., Harris E. D. *et al.*, *Textbook of Rheumatology*, 1981, Saunders, Philadelphia, p. 796.
Rothermich N. O., *Clin. Rheumat. Dis.*, 1979, **5**, 631.
Zvaifler N. J., *Gold and Antimalarial Therapy*, in McCarty D. J., *Arthritis and Therapy*, 1979, Lea & Febiger, Philadelphia, p. 355.

ANTONIO ZOPPINI

OROPTERO

F. *horoptère*. - I. *horopter*. - T. *Horopter*. - S. *horóptero*.

Con questo termine, introdotto da Giovanni Müller nel 1840, ma effettivamente coniato da Aguilonius di Anversa nel 1613 («Opticorum liber VI»), componendolo dal gr. *hòros* 'limite' e *optèr* 'osservatore', si indica una figura geometrica, risultante dal complesso dei punti dello spazio che sono veduti semplici coi due occhi simultaneamente, cioè con un occhio doppio. Il significato di questa figura geometrica riporta al concetto di visione unica binoculare (v. VISIONE).

L'oroptero considerato in tutta la sua estensione (o. totale) comprende l'o. delle linee verticali e l'o. delle linee orizzontali.

L'o. varia secondo la posizione dei due occhi: se le linee visive sono orizzontali e parallele, come quando l'oggetto fissato è all'infinito, l'o. è un piano situato all'infinito, perpendicolare alle linee di direzione; se invece si

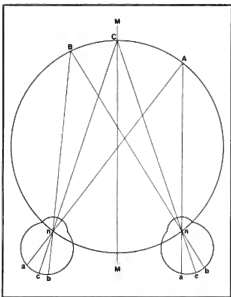



Fig. 1. Schema dell'o. geometrico descritto da Müller. Per una convergenza degli occhi su C, si avranno dei punti A e B che sono sull'o. Tali punti oggetto sono percepiti in visione binoculare singola, cadendo le loro immagini, rispettivamente, su c, a, b. L'o. empirico è meno curvo di quello geometrico.

considera un oggetto al di qua dell'infinito, e quindi gli assi visivi convergono simmetricamente sulla linea mediana, l'o. verticale è sostituito da una superficie cilindrica, la cui intersezione con il piano di fissazione è un cerchio passante per i punti fissati e i due punti nodali. Questa intersezione, a forma di cerchio, costituisce l'o. classico descritto da Müller (fig. 1).

Quando gli occhi si trovano con gli assi visivi disposti per la visione a grande distanza, le dette linee retiniche di separazione convergono alquanto verso il basso, in guisa che — nella posizione eretta del capo — s'incrociano circa a livello del piano dei piedi (Helmholtz), onde si vedono semplici, non solo i punti dell'orizzonte, ma anche quelli del piano del terreno ove poggiano i piedi, con evidente vantaggio della visione complessiva.

In queste condizioni la superficie dell'o., invece di raffigurare un cilindro, prende la forma di un cono ad apice inferiore, la cui superficie passa per il punto fissato e per i due centri di rotazione.

La concezione puramente geometrica dell'o. è contestata; specialmente i fisiologi tedeschi si sono affidati più ai loro esperimenti che alla teoria.

Infatti l'o. empirico si discosta da quello teorico (o *geometrico*), noto come circolo di Vieth-Müller. L'o. empirico (o *sperimentale*) (fig. 2) può essere determinato con opportuni strumenti ed è stato particolarmente studiato da Ogle. Esso, per un'eguale distanza di fissazione, è costituito da una linea meno curva di quello che ci si aspetterebbe costruendo l'o. geometrico. Inoltre, le parti destra e sinistra del segmento di curva così otte-

Digitized by Google

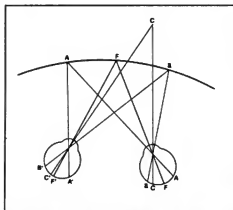



Fig. 2. O. empirico. Gli occhi convergono su F. I punti A e B sono sull'o., mentre C è al di fuori di tale piano. Pertanto solo i punti oggetto A, F e B, possono essere visti in visione binoculare e singola, poiché cadono su elemeoti retinici corrispondenti. Il punto oggetto C fornisce due immagini, poiché vengono stimolati due elementi retinici disparati (diplopia fisiologica).

nuto, non sono perfettamente simmetriche. La deviazione dalla simmetria è dovuta a un raggruppamento diverso di recettori nell'emiretina nasale rispetto a quella temporale. Tale dipartirsi dalla regola è noto come deviazione di Hering-Hillebrand. Esso è un elemento a favore della teoria secondo la quale talune prerogative della visione monoculare (localizzazione spaziale), indispensabili alla visione binoculare, non si sviluppano (teoria empirista), ma sono innate (teoria nativista).

Le immagini dei punti oggetto posti sull'o. cadono su elementi retinici dei due occhi che hanno una localizzazione spaziale identica (punti retinici corrispondenti). Tutti i punti oggetto — per una determinata distanza di fissazione — che sono al di fuori dell'o. sono visti da entrambi gli occhi, ma non danno una sensazione singola o semplice (*diplopia fisiologica*). Infatti, le loro immagini cadono nei due occhi su elementi retinici non corrispondenti (punti retinici disparati). Vi è un'area ristretta al di qua e al di là dell'o. nella quale vi sono punti oggetto che, pur stimolando elementi retinici disparati, consentono ancora una visione binoculare singola e forniscono il senso stereoscopico (*area di Panum*), se la disparità non supera certi limiti.

Bibliografia

Ogle K. N., *Researches in Binocular Vision*, 1950, Saunders, Philadelphia.

BRUNO BAGOLINI ED EMILIO C. CAMPOS

OROTICO ACIDO

F. *acide orotique*. - I. *orotic acid*. - T. *Orotiksaüre*. - S. *ácido orótico*.

L'ac. orotico è un derivato pirimidinico, avente la formula di struttura (tautomero chetonico) riportata a col. 1972.

Si può pertanto definire come 6-carbossiuracile, ed è infatti il precursore fondamentale dell'uracile e della citosina nella biosintesi dei nucleotidi pirimidinici. Fu scoperto per la prima volta nel siero di latte vaccino (cfr., probabilmente, gr. *oròs* 'parte acquosa', 'siero') e la sua importanza biologica fu chiarita da studi con particolari mutanti di *Neurospora*. Questi mutanti, incapaci di sintetizzare pirimidina, e perciò capaci di crescere solo in presenza di uracile o citosina, si sviluppavano anche se alle colture veniva aggiunto ac. o. Studi con ac. o. marcato chiarirono poi i passaggi ulteriori della biosintesi.

ac. orotico

L'ac. o. si forma in questo processo come ac. diidroorotico (ridotto oel doppio legame C_5-C_6) dalla condensazione di ac. aspartico e carbamilfosfato, che agisce come forma attivata di CO_2, seguita dalla rimozione di una molecola di acqua.

Nella prima fase si forma N-carbamilaspartato per azione dell'enzima aspartatocarbamiltransferasi, mentre la chiusura dell'anello per deidratazione è catalizzata da diidroorotasi. L'aspartatocarbamiltransferasi è la sede principale della regolazione della biosintesi delle pirimidine, in quanto è un enzima allosterico inibito dal prodotto terminale della sequenza metabolica, la citidinatrifosfato, e attivato dall'ATP. L'ac. o. deriva dalla deidrogenazione dell'ac. diidroorotico a opera di una deidrogenasi specifica, che contiene flavina come gruppo prostetico ed è caratteristicamente riossidata dall'NAD^+, anche se può comportarsi come ossidasi reagendo con l'ossigeno. L'ac. o. si trasforma quindi nel suo mononucleotide, orotidina-5'-fosfato, incorporando il gruppo fosforibosilico del fosforibosilpirofosfato. Il mononucleotide dà l'analogo uridilico, uridina-5'-fosfato o UMP, per decarbossilazione.

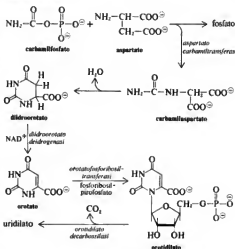
Le fasi metaboliche interessanti l'ac. o. sono riprodotte nello schema seguente:

carbamilfosfato + aspartato → (aspartato carbamiltransferasi) → fosfato + carbamilaspartato

carbamilaspartato → (H_2O) → diidroorotato

diidroorotato → (NAD^+; diidroorotato deidrogenasi) → orotato

orotato → (orotatofosforibosil-transferasi; fosforibosil-pirofosfato) → orotidilato

orotidilato → (orotidilato decarbossilasi; CO_2) → uridilato

Per quanto riguarda l'aumento dell'escrezione urinaria di ae. o. si rimanda alla voce OROTICOACIDURIA.

Bibliografia

Lehninger A. L., *Biochemistry*, 1975, Worth, New York.

GIUSEPPE ROTILIO

Digitized by Google

OROTICOACIDURIA

F. *orotacidurie.* - I. *orotic aciduria.* - T. *orotische Azidurie.* - S. *oroticoaciduria.*

Un aumento dell'escrezione urinaria di ac. orotico può essere *secondario* alla somministrazione di farmaci (6-azauridina, allopurinolo), a un'iperproduzione (nell'iperammoniemia da deficienza di ornitinacarbamiltransferasi, nella citrullinemia e nell'aciduria argininosuccinica), oppure può essere *primitivo*, dovuto a congenita alterazione della normale via della biosintesi delle purine (aciduria orotica ereditaria).

Nella maggior parte dei pazienti finora descritti si osserva una riduzione dell'attività degli enzimi orotato-fosforibosiltransferasi (OPRT) e orotidina-5-fosfato-decarbossilasi (OPDC). L'OPRT trasforma l'orotato in orotidina-5-fosfato, che l'OPDC decarbossila a uridilmonofosfato. Ciascuna di queste lesioni è singolarmente in grado di causare o., ma dato che ambedue gli enzimi sono localizzati a livello cellulare nello stesso complesso enzimatico intracitoplasmatico, generalmente si osserva la loro carenza congiunta.

La carenza congiunta di ambedue gli enzimi viene definita o. tipo I, la carenza della sola OPDC o. di tipo II.

La malattia viene ereditata in maniera autosomica recessiva, e c'è la possibilità di identificare i portatori sani sia per l'aumento dell'ac. orotico urinario che per la riduzione dell'attività degli enzimi OPRT e OPDC.

Il primo caso è stato descritto nel 1959 da Huguley e da allora sono stati riportati altri 10 pazienti. Il quadro clinico compare nei primi mesi di vita ed è caratterizzato da letargia, ritardo psicomotorio ingravescente: è presente ipotonia, talora splenomegalia, può esservi diarrea. Si ha un'anemia ipocromica con leucopenia e il midollo presenta megaloblastosi della serie granulocitica ed eritrocitaria.

Costante l'iperescrezione di ac. orotico colle urine, che può superare i 1000 mg/24 h, con valori normali di 1,4 mg/24 h nell'adulto.

L'ac. orotico viene emesso anche sotto forma di cristalli: ciò può essere alla base delle frequenti ematurie e sintomi di occlusione ureterale osservati in questi pazienti.

La diagnosi può essere sospettata sulla base della combinazione di: ritardo mentale, anemia ipocromica, megaloblastosi midollare, presenza di cristalli e aumento dell'escrezione di ac. orotico nelle urine. Escluse le o. secondarie (da farmaci o da malattie del ciclo dell'urea), la o. tipo I/II potrà essere diagnosticata con certezza dosando gli enzimi OPRT e OPDC negli emolisati, nei leucociti e nei fibroblasti in coltura.

La terapia è basata sull'uso di pirimidine, che hanno un effetto drammatico sulla crasi ematica, sull'escrezione urinaria di ac. orotico e sul quadro clinico generale, ma effetti scarsi o nulli sul ritardo psicomotorio. In un paziente affetto dalla forma di o. tipo II la somministrazione di uridina ha avuto un effetto pronto sulle anomalie ematologiche, ma nessun effetto sul quadro neuropsicologico.

Per la chimica dell'ac. orotico, v. la voce OROTICO ACIDO.

Bibliografia

Galjaard H., *Genetic Metabolic Diseases,* 1980, Elsevier, Amsterdam.
Kelley W. M., Smith L. H., *Hereditary Orotic Aciduria,* in Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S. eds., *The Metabolic Basis of Inherited Disease,* 1978, 4 ed., McGraw-Hill, New York.

ITALO ANTONOZZI

ORRIPILAZIONE

F. *horripilation; chair de poule.* - I. *horripilation; goose flesh.* - T. *Horripilatio; Cutis anserina.* - S. *horripilación.*

L'orripilazione è l'erezione dei peli estesa ad ampie aree della pelle. È dovuta alla contrazione dei muscoli lisci erettori dei peli, gli *arrectores pilorum.* Questi si inseriscono, da un lato, alla rete elastica del corpo papillare del derma, dall'altro alla membrana vitrea del follicolo del pelo, in corrispondenza del suo colletto. La loro contrazione provoca il raddrizzamento del pelo e l'innalzamento del follicolo, che così viene a sporgere sotto la cute, la quale assume un aspetto granuloso caratteristico (*cute anserina* o *pelle d'oca*); contemporaneamente, la ghiandola sebacea, annessa al pelo, viene ad essere compressa tra il muscolo liscio ed il follicolo, per cui, spesso, si può avere emissione di sebo dal dotto escretore.

Il fenomeno non si verifica in tutte le aree cutanee, perché taluni peli (vibrisse, ciglia, sopracciglia, peli delle ascelle e del pube) sono sprovvisti di tali muscoli erettori, esso è più evidente in alcuni distretti cutanei, quali la regione sottoascellare, le regioni dei fianchi e la nuca.

La o. può essere causata da eccitamento dei recettori cutanei per il freddo, e in questo caso assume l'aspetto di riflesso difensivo: infatti, in molti animali, attraverso la reazione di erezione dei peli si determina un aumento dello spessore dello strato d'aria, non facilmente rinnovabile, interposto tra i singoli peli, per cui il gradiente di temperatura tra la superficie cutanea e l'ambiente esterno viene ad essere notevolmente ridotto. Nell'uomo il riflesso pilomotore è suscitato, oltreché da eccitamento di recettori cutanei provocato dal freddo, anche da rappresentazioni mentali e da diversi influssi psichici: anzi, la o. diffusa viene provocata più spesso da emozioni violente (terrore, angoscia: il cosiddetto rizzarsi dei capelli); talvolta anche per stati emotivi più lievi e anche piacevoli.

Le fibre nervose che si distribuiscono ai muscoli pilomotori appartengono alla sezione ortosimpatica del sistema nervoso vegetativo e si originano da pirenofori situati nella catena simpatica paravertebrale (fibre postgangliari); le fibre pregangliari hanno i loro pirenofori nei nuclei ortosimpatici del midollo spinale.

L'attività pilomotrice è sotto il controllo di centri ipotalamici, i quali sono anche in connessione con centri corticali (fenomeni di o. legati a stati emozionali).

Assume notevole valore semeiologico il fatto che i nervi simpatici destinati ai muscoli pilomotori presentino una distribuzione metamerica cutanea: quando un'area della cute non è più da essi innervata, quivi non compare o., che continua, invece, a manifestarsi nel resto della superficie cutanea. Inoltre, per l'esistenza di connessioni tra i centri segmentali ortosimpatici del midollo spinale, il riflesso pilomotore tende a diffondere omolateralmente: l'arresto di questo processo spontaneo di diffusione indica un'interruzione in corrispondenza delle suddette connessioni intraspinali.

Fenomeni di o. esagerati possono talvolta osservarsi in affezioni irritative delle radici posteriori del midollo spinale (crisi orripilatorie nei tabetici) o anche in casi di deficienza di controllo corticale (ad es., sezione trasversa del midollo spinale).

Bibliografia

Guyton A. C., *Textbook of Medical Physiology,* 1981, 6 ed., Saunders, Philadelphia.
Kennard M., *Autonomic Functions in the Precentral Motor Cortex,* 1944, Bucy, Illinois.
Smith W. K., *J. Neurophysiol.,* 1945, 8, 241.

GIUSEPPE PERETTI *

Digitized by Google

ORTAGGI: V. ALIMENTI (I, 1121; 1152).

ORTESI

F. *orthesis*. - I. *orthosis*; *orthesis*. - T. *Orthesis*. - S. *órtesis*.

Si chiama *ortesi* un apparecchio ortopedico additivo e non sostitutivo. Funziona come tutore o aiuto per il movimento e per la deambulazione.

È applicabile al tronco e agli arti. Al *tronco*, come corsetto di varie forme per patologia del rachide, per scoliosi, per esiti di frattura vertebrale, per lombalgia, per patologia della parete addominale. All'*arto superiore*, come tutore di braccio, apparecchio per abduzione o posizione di spalla, come stabilizzatore del gomito e in particolare alla mano per la contenzione di lesioni ossee o dopo interventi tendinei o per mobilizzazione in esiti di lesioni. All'*arto inferiore*, come tutore rigido o articolato in esiti di poliomielite, come stabilizzatore in esiti di frattura, per lesioni legamentose di ginocchio, in esiti d emiparesi, paraparesi, etc.

Le o. possono essere costruite in vari materiali: metallici (alluminio, duralluminio, acciai, etc.) rigidi o elastici, ricoperti o no; in resina plastica per adattamento o con modello gessato.

Se alla parte additiva (l'o. appunto) si aggiunge una parte sostitutiva (cioè una protesi) si ottiene un'ortoprotesi (V. PROTESI ORTOPEDICA).

FRANCO ZABOTTI

ORTICARIA

F. *urticaire*. - I. *urticaria*. - T. *Urticaria*. - S. *urticaria*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

Con il termine *orticaria* si intende un'eruzione caratterizzata da elementi cutanei rilevati, di colorito pallido (ponfi o chiazze orticate), circondati da cute normale o rosea, accompagnata da prurito più o meno intenso.

L'o. presenta molteplici affinità etiopatogenetiche, istologiche e clinico-morfologiche con l'edema di Quincke, per cui si parla anche di *sindrome orticaria-angioedema* (S. O. A.). Deve essere ricordato, comunque, che nell'o. appare preminente l'interessamento cutaneo (fig. 1), con vasodilatazione e aumentata permeabilità vasale, in particolare nelle venule del derma, mentre nell'edema di Quincke le tumefazioni, generalmente non pruriginose, appaiono prevalentemente localizzate nelle mucose profonde, nelle sottomucose e nel sottocutaneo (Warin e Champion, 1974; Scarpa, 1974; McConnel, 1976; Ribuffo, 1980; Yecies e Kaplan, 1980). V. anche: QUINCKE, EDEMA ANGIONEUROTICO DI.

Etiologia

L'o. non deve essere considerata come una malattia, ma come una reazione cutanea che può essere provocata da cause diverse.

A parte alcune rarissime *forme ereditarie* di o. da agenti fisici (freddo, caldo, radiazioni luminose, etc.), le *forme acquisite* di o. possono essere distinte in due gruppi principali, a seconda che si tratti di forme apparentemente primitive ovvero associate ad altre affezioni (tab. I).

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE ORTICARIE

Forme congenite

Orticaria familiare da agenti fisici (freddo, caldo, radiazioni luminose)

Forme apparentemente primitive

a) *Da farmaci*: penicillina e altri antibiotici; analgesici e antipiretici; sulfamidici; sieri; barbiturici; psicofarmaci e anestetici; lassativi; ormoni ed estratti d'organo; mezzi di contrasto iodati; etc.
b) *Da alimenti*: latte e derivati; uova; frutta (banane, fragole, frutta in guscio, etc.); cioccolato e cacao; pesci, frutti di mare e crostacei; additivi e coloranti (giallo di tartrazina, salicilato di sodio, penicillina, etc.)
c) *Da secreti animali* (morsi di animali, punture di insetti, etc.)
d) *Da sostanze di contatto* (sostanze chimiche varie; farmaci; sostanze vegetali; forfore e derivati dermici animali; polveri di legno; etc.)
e) *Orticaria fisica*:
   meccanica o da strusciamento (*urticaria factitia*)
   da freddo
   da radiazioni luminose
   da pressione o da decompressione
   da vibrazioni
   da acqua
   colinergica
f) *Orticaria psicogena*

Forme associate ad altre affezioni

a) *Infestazioni* (giardiasi, ossiuriasi, ascaridiosi, etc.)
b) *Infezioni*: virali (epatite virale, mononucleosi infettiva, etc.); batteriche (infezioni streptococciche, soprattutto focali, etc.); micotiche (candidiasi, etc.)
c) *Malattie autoimmuni* (LES, altre connettiviti, etc.)
d) *Malattie neoplastiche*
e) *Malattia da siero*
f) *Crioglobulinemia*

Le *forme apparentemente primitive* appaiono dovute, nella maggior parte dei casi, a farmaci, ad alimenti o ad additivi alimentari. Tra i *farmaci*, l'ac. acetilsalicilico sembra essere l'agente scatenante di maggior importanza (22-29% dei casi, secondo Juhlin, 1977); di minor rilievo risulta, invece, l'ipersensibilità ad *alimenti*, riscontrabile

Fig. 1. Orticaria. (*Da Panconesi*).

Digitized by Google

Fig. 2. Ponfi papuloidi in un caso di o. colinergica. (*Da Panconesi*).

soltanto nel 2% dei casi; viceversa, di notevole rilievo appare il ruolo scatenante degli *additivi* (giallo di tartrazina, coloranti azoici, benzoati, etc.), contenuti in alimenti, bevande e anche in molti farmaci (Greaves e Yamamoto, 1974; Bonifazi e coll., 1977; Monroe e Jones, 1977; Zanussi e Pastorello, 1981; Errigo, 1981).

Tra le forme di *o. fisica*, si ricorda, in particolare, la cosiddetta *urticaria factitia*, prodotta in seguito a strusciamenti, anche di modesta entità, sulla cute. L'*o. colinergica*, invece, insorge in seguito a stati di affaticamento con profuse sudorazioni, a esercizi fisici, a stress emotivi, a esposizione al calore, etc., e si manifesta con un quadro clinico particolare, caratterizzato dalla comparsa brusca di piccoli ponfi di pochi millimetri di diametro, che insorgono su aree cutanee notevolmente eritematose, di durata assai fugace, in genere di poche decine di minuti (fig. 2).

In merito alle *forme associate* a processi infettivi, deve essere sottolineato che le *infezioni focali* (sinusiti, infezioni dentarie, etc.), in particolare, possono rivestire un ruolo importante nell'etiopatogenesi di molti casi di o.

Le forme acquisite, inoltre, possono essere distinte in *acute*, che colpiscono prevalentemente soggetti di giovane età e di entrambi i sessi, e *croniche*, prevalenti in soggetti femminili di età adulta.

Patogenesi

Nella patogenesi dell'o. possono intervenire meccanismi immunologici ed extraimmunologici (Serafini, 1977; Krebs e Roduner, 1977).

I *meccanismi immunologici* possono essere mediati da immunoreazioni di tipo I, ovvero di tipo III.

Le *immunoreazioni di tipo I*, cioè di tipo reaginico, risultano operanti soprattutto nelle forme apparentemente primitive, in particolare in quelle sostenute da farmaci o da alimenti.

Il legame di allergeni (almeno bivalenti) con due molecole contigue di IgE (legame «a ponte» o fenomeno del *bridging*), fissate sulla superficie dei mastociti del derma e delle strutture contigue, provoca l'attivazione mastocitaria, con successiva degranulazione e liberazione di mediatori chimici, tra cui particolarmente importanti appaiono, nella patogenesi dell'o., l'istamina e la kallicreina (Kaplan, 1977).

L'*istamina* risulta direttamente responsabile della maggior parte dei sintomi clinici (eritema, formazione dei ponfi e dell'edema, prurito, etc.), riproducendo la cosiddetta «triplice reazione di Lewis»: 1) arrossamento locale, per vasodilatazione diretta; 2) eritema circostante, per dilatazione arteriolare da riflesso d'assone; 3) formazione di ponfi, per fuoriuscita di plasma, da aumentata permeabilità capillare.

La *kallicreina* liberata dai mastociti costituisce, invece, un enzima proteico strettamente correlato al sistema enzimatico della coagulazione; in particolare, essa appare in grado di dissociare il fattore XII (fattore Hageman) e di liberare bradikinina dal precursore e dal kininogeno (tra le kinine, la bradikinina provoca intensa vasodilatazione e notevole aumento della permeabilità vasale).

Le *immunoreazioni di tipo III*, cioè da immunocomplessi, appaiono operanti soprattutto in alcune forme sintomatiche di o., ad es. in quelle che intervengono in corso di infezioni focali, di malattia da siero, di connettiviti, di crioglobulinemia, etc. (Bruno e coll., 1981).

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione degli immunocomplessi, esso risulta molteplice:

a) attivazione del complemento, con vasodilatazione e aumento della permeabilità capillare, dovuti a C2b, alle anafilotossine (C3a e C5a, ad azione istaminoliberatrice) e agli enzimi lisosomali dei leucociti, richiamati da C3a, C5a e dal complesso $\overline{C567}$;

b) aggregazione e lisi piastrinica, con liberazione di amine vasoattive;

c) attivazione del fattore Hageman e del sistema prekallicreina-kallicreina, con liberazione di kinine vasoattive.

Deve essere ricordato, inoltre, che talvolta possono intervenire *meccanismi immunologici combinati*, di tipo I e di tipo III, anche in considerazione dalle complesse interazioni tra il sistema reaginico e quello complementare e della capacità istaminoliberatrice del complemento attivato. È noto, infatti, che le IgE possono attivare il complemento tramite la via alterna, mentre il complemento attivato può, con l'intervento del C3a, del $\overline{C5b67}$ e del $\overline{C5b67}$, liberare istamina dai mastociti e dai basofili ed enzimi lisosomali dai granulociti polimorfonucleati, provocando così una cospicua vasodilatazione.

Una *patogenesi non immunologica* si riscontra, comunque, in molti casi di o. (Panconesi e coll., 1975), in cui possono risultare operanti altri meccanismi:

a) liberazione extraimmunologica diretta di istamina o di altri mediatori chimici;

b) attivazione extraimmunologica del complemento;

c) interferenza con il sistema kininogeno-kinine o con il sistema delle prostaglandine.

Per quanto concerne la *liberazione extraimmunologica di mediatori chimici*, si ricorda che essa può essere prodotta, ad es., da farmaci o da alimenti contenenti sostanze ad azione istaminoliberatrice diretta (tab. II); soprattutto per gli alimenti (fragole, crostacei e frutti di mare, etc.), la liberazione aspecifica di istamina appare spesso dose-dipendente, in rapporto all'ingestione di eccessive quantità degli alimenti stessi.

Molte forme di o. da agenti fisici appaiono correlate a una liberazione extraimmunologica di mediatori chimici; ad es., l'*urticaria factitia* sembra dovuta a eccessiva presenza di mastociti tessutali, ricchi di istamina, ovvero a una condizione di instabilità mastocitaria, con facilitata liberazione di mediatori chimici in seguito a stimoli meccanici (Serafini e Giunchi, 1946). Anche nella cosiddetta o. colinergica non si può escludere che l'acetilcolina con-

Digitized by Google

TAB. II. FARMACI E ALIMENTI CONTENENTI SOSTANZE ISTAMINOLIBERATRICI

Farmaci	
Morfina, apomorfina, codeina, atropina	Contenenti due o più gruppi basici
Idralazina, apresolina	
Anfetamina	
Curarina e derivsti	
Clortetraciclina, polimixina B	
Chinino, stilbamidina	
Enzimi proteolitici (tripsina, papaina, etc.)	
Ac. deidrocolico (contenente sostanze tensioattive sulla superficie cellulare)	
Alimenti	
Fragole	
Crostacei e frutti di mare	
Formaggi fermentati, cioccolata, vino, fegato di volatili, etc. (contenenti tiramina)	
Bianco d'uovo (contenente composti ad alto p. m.)	

corra a produrre granulazione mastocitaria e liberazione di mediatori chimici, come del resto dimostrato in alcuni modelli sperimentali (Mannaioni e coll., 1976). D'altra parte, in alcune forme di o. cronica è stato riscontrato un aumento dei livelli di istamina nella cute, non sempre accompagnato da un aumento dell'istaminemia (Phanuphak e coll., 1980; Rebhun, 1979).

D'altra parte, anche in alcune forme di o. da agenti fisici può essere sostenibile una patogenesi immunologica, in quanto l'azione degli agenti fisici stessi potrebbe produrre alterazioni di alcuni costituenti dell'organismo, che verrebbero così ad acquisire caratteristiche antigeniche; ciò spiega la positività, in alcuni casi di *urticaria factitia* od o. da freddo o da radiazioni, delle prove di trasporto passivo alla Prausnitz-Küstner (Garofalo e Kaplan, 1981).

Un altro meccanismo patogenetico può essere costituito dall'*attivazione extraimmunologica del complemento*, prodotta da varie sostanze esogene o endogene (Ballow e coll., 1975), con modalità diverse:

a) attraverso la via classica (γ-globuline aggregate, ad es., nel mieloma multiplo; aggregati della proteina A degli stafilococchi legati al frammento Fc delle IgG; aggregati della componente lipidica A delle endotossine batteriche legati al frammento Fe delle IgG);

b) attraverso la via alternativa (Zymosan®, inulina, veleni di serpente; complessi lipopolisaccaridici di endotossine batteriche, ad es., di *Escherichia coli*; sostanze ad alto p. m.: destrano, polivinilpirrolidone, deidrocolato di sodio, etc.; mezzi di contrasto iodati; anestetici, etc.).

Un'*interferenza con il sistema kininogeno-kinine* può essere prodotta dall'attivazione delle kininogenasi plasmatiche (da enzimi proteolitici, veleni di serpente, etc.) e tessutali (da traumi, variazioni del pH tessutale, etc.), mentre l'*interferenza con il sistema delle prostaglandine* appare documentata dalla positività, in casi di «o. da aspirina», dei test di provocazione con varie sostanze (ac. acetilsalicilico, antiflogistici non steroidei, etc.), che inibiscono la ciclossigenasi, bloccando quindi la sintesi delle sostanze del sistema prostaglandinico (Fisherman e Cohen, 1972; Settipane, 1981).

Alcuni *fattori predisponenti* possono, comunque, condizionare la comparsa di o., soprattutto nelle forme croniche; la loro eliminazione, infatti, può portare, in alcuni casi, alla completa scomparsa delle manifestazioni cliniche. Tra questi fattori predisponenti si ricordano, in particolare, le disfunzioni gastrointestinali ed epatiche, neurovegetative, endocrine e le alterazioni temporanee dei meccanismi di regolazione della microcircolazione dermica (febbre, alcol, esercizio muscolare, stress emotivi, etc.). Anche fattori psichici (nevrosi d'ansia, stati conflittuali, etc.) possono avere notevole importanza nella comparsa di alcune forme di o. («o. psicogene»).

Clinica. Sintomatologia

Nelle forme di o. *acuta* l'inizio è improvviso, con insorgenza delle manifestazioni a varia distanza di tempo dall'esposizione all'agente scatenante, ad es. a distanza di pochi minuti qualora i fattori efficienti siano rappresentati da farmaci introdotti per via parenterale, ovvero a distanza di molte ore (o anche di alcuni giorni) qualora i fattori scatenanti siano costituiti da alimenti.

Il primo sintomo è spesso costituito da una sensazione di prurito e di bruciore, di breve durata, seguita o accompagnata dalla comparsa di manifestazioni ponfoidi, che variano considerevolmente per quanto riguarda la distribuzione, l'estensione e la durata.

L'*elemento orticarico* è rappresentato da un'efflorescenza elevata ben circoscritta, di colore rosso-vivo più o meno intenso, ovvero bianco-madreperlaceo, di configurazione arrotondata, ovalare o policiclica; le sue dimensioni variano da quelle di una lenticchia a quelle della palma della mano. L'eruzione si compone di un numero estremamente variabile di elementi orticarici. Oltre al ponfo possono osservarsi *edemi orticarioidi*, a bordi diffusi e fugaci, oppure elementi a tipo di eritemi urticarici.

La sede dell'o. è molto varia: può essere localizzata o generalizzata; è spesso regionale in alcune forme di cosiddetta o. fisica (da freddo, pressione, etc.); colpisce di preferenza il tronco e gli arti, ma non di rado le regioni palmari e plantari, la faccia e il cuoio capelluto. Nelle regioni con tessuto cellulare lasso, come le palpebre e il prepuzio, l'eruzione si presenta spesso sotto forma di edema orticarico enormemente esteso.

Le manifestazioni orticariche non compaiono soltanto sulla cute, ma possono colpire anche le mucose della cavità orale (lingua, labbra, laringe, faringe). Talvolta è interessato anche il tubo gastrointestinale (o. dello stomaco e dell'intestino), rispettivamente con vomito o con diarrea e sintomi colitici. Una delle caratteristiche delle forme acute è la *fugacità*: il prurito e i ponfi possono scomparire anche spontaneamente, entro poche ore; le recidive intervengono con varia frequenza, a seconda dell'esposizione all'agente scatenante.

Nelle forme di o. *cronica*, invece, le eruzioni ponfoidi intervengono a gittate subentranti, mentre il prurito può essere così intenso da condizionare il quadro clinico, dando luogo a eccitazione nervosa e insonnia.

Forme cliniche

Sono dovute, in modo particolare, alla varietà degli aspetti morfologici degli elementi e alla varietà dell'evoluzione dell'eruzione orticarica.

La configurazione degli elementi può essere discoide, anulare, circinnata, lineare. A seconda degli aspetti morfologici degli elementi, si distinguono, oltre alla forma comune già descritta: l'o. *emorragica*; l'*o. pigmentata*, da non confondersi con l'o. pigmentosa (v.); l'o. *papulosa* (la forma micropapulare è caratteristica della o. colinergica); l'*o. bollosa*; l'*o. gigante*; l'*urticaria factitia*.

Diagnosi

La *diagnosi sindromica* di o. risulta, in genere, abbastanza agevole, soprattutto nelle forme acute; in quelle

Digitized by Google

croniche deve essere effettuata una diagnosi differenziale con altre affezioni cutanee e pruriginose, di diversa natura.

Bisogna, però, cercare di giungere a una *diagnosi etiologica*, di estrema importanza agli effetti della prevenzione delle recidive; tale obiettivo, risulta, peraltro, spesso difficile, anche se un'anamnesi accurata può fornire indicazioni orientative.

È necessario, anzitutto, accertare se si tratti di una forma apparentemente primitiva ovvero secondaria ad altre affezioni; a questo scopo, debbono essere sempre praticati numerosi *esami di laboratorio*, iniziando da quelli più semplici (esame emocromocitometrico; velocità di eritrosedimentazione; protidemia ed elettroforesi; prove di eucolloidità sierica; prove di funzionalità epatica; esame parassitologico e funzionale delle feci, ripetuto più volte in caso di negatività, etc.), per passare poi eventualmente ad altri più complessi (ricerca di crioglobuline, di anticorpi antinucleari, del fattore reumatoide, etc.). Le indagini debbono essere estese alla ricerca di eventuali foci (dentari, tonsillari, etc.) o di eventuali turbe digestive, epatiche, endocrine, neuropsichiche, etc., che possano sostenere o condizionare l'evoluzione clinica della forma morbosa (Akers e Naversen, 1978).

Qualora si sospetti il ruolo scatenante di farmaci, di alimenti o di additivi alimentari, possono essere effettuati test di eliminazione o di provocazione, che consistono nell'osservazione clinica di eventuali variazioni sintomatologiche, in rapporto con la sospensione, ovvero con l'esposizione, del paziente alla sostanza sospetta.

Le *prove di eliminazione* (o di sospensione) trovano elettiva applicazione nelle sindromi reattive da farmaci, in cui deve essere immediatamente sospeso il medicamento che si supponga possa dar luogo a effetti collaterali indesiderati, ovvero nell'allergia alimentare, in cui sono state proposte varie diete di eliminazione, che debbono essere protratte per alcune settimane (Zanussi e coll., 1981).

Il *test di provocazione* per via orale con alimenti deve essere effettuato anche per più giorni consecutivi, con abbondanti quantità dell'alimento sospetto. Il test può essere effettuato anche con additivi alimentari, somministrando per via orale, nello stesso giorno, dosi progressivamente crescenti dell'additivo puro, tenendo conto che la sintomatologia clinica può manifestarsi anche a distanza di molte ore.

Particolarmente importanti risultano i test di provocazione nelle forme di o. fisica, i quali debbono essere condotti con modalità diverse:

a) nell'o. da freddo, deponendo sulla superficie volare dell'avambraccio, per alcuni minuti, un cubetto di ghiaccio, ovvero facendo immergere l'avambraccio del paziente in acqua fredda;

b) nell'o. meccanica (*urticaria factitia*), strusciando un oggetto a punta smussa sulla cute volare dell'avambraccio o sul dorso e osservando l'eventuale successiva comparsa di ponfi lineari caratteristici;

c) nell'o. da radiazioni, esponendo piccole aree cutanee a raggi luminosi di differente lunghezza d'onda;

d) nell'o. da pressione, applicando bende elastiche in zone corporee circoscritte, ad es., agli arti, ovvero sospendendo un peso a un arto del paziente per alcuni minuti;

e) nell'o. da vibrazioni, esponendo, per alcuni minuti, una zona cutanea circoscritta all'azione di un vibratore elettrico;

f) nell'o. da acqua, esponendo zone cutanee circoscritte del paziente all'acqua, a varie temperature;

g) nell'o. colinergica, esponendo il paziente a un esercizio fisico intenso che provochi sudorazione, ovvero praticando un'iniezione intradermica di un colinergico (ad es., mg 0,01 di cloruro di metacolina [Mecholyl®] in 0,1 ml di soluzione fisiologica).

Viceversa, non sempre utili appaiono l'effettuazione di *test cutanei* o la *ricerca di IgE specifiche*, mediante il RAST. Infatti, non sempre risultano operanti immunoreazioni di tipo I e, anche quando esse siano operanti, tali prove risultano quasi costantemente negative ad alimenti o a farmaci, tanto più che un paziente può non risultare sensibile alla sostanza intera, ma a prodotti di scissione o di degradazione dei farmaci o degli alimenti, con formazione di nuovi determinanti antigenici, cui l'organismo può sensibilizzarsi.

Altre prove diagnostiche da eseguire sono le seguenti:

a) studio immunochimico e funzionale del complemento: fattori della via classica (C1, C4, C2, etc.) e della via alterna (C3, C9, etc.) e inibitori (soprattutto C1INH), di particolare interesse nelle forme ereditarie;

b) test di emocoagulazione (fibrinogeno, attività fibrinolitica, etc.);

c) ricerca di immunocomplessi, con le tecniche comunemente eseguite (*C1q binding*, etc.).

Prognosi

È generalmente favorevole nelle forme acute, mentre nelle forme croniche dipende dalla natura dei fattori etiologici. Se questi vengono identificati, come nelle forme da alimenti o medicamenti, la prognosi *quoad valetudinem* è buona; risulta, invece, meno favorevole nel gruppo di affezioni da cause imprecisate.

Terapia

Nell'o. *acuta* il trattamento, oltre che nell'immediata sospensione dell'esposizione del paziente ad agenti scatenanti, individuati o sospetti, consiste essenzialmente nella somministrazione di *antistaminici di sintesi*. Alcuni di essi (ciproeptadina, dimetindene, triptolidina, clemastina) svolgono una maggiore azione sul prurito; nelle forme circoscritte, gli antistaminici possono essere impiegati anche per uso topico, sotto forma di pomate. L'idrossizina appare particolarmente efficace nell'*urticaria factitia* e nell'o. colinergica, mentre la ciproeptadina appare più indicata nell'o. da freddo (Sigler e coll., 1980).

In alcune forme di o., particolarmente in quelle sostenute da un'ipersensibilità ad alimenti, è stata impiegata la somministrazione per via orale di *disodiocromoglicato*, farmaco in grado di produrre una stabilizzazione della membrana mastocitaria e, quindi, di ridurre la liberazione di mediatori chimici (Altounyan, 1979).

I *corticosteroidi* risultano nella maggior parte dei casi molto efficaci nel dominare la sintomatologia dell'o., ma non è in genere necessario ricorrere al loro impiego, in quanto si tratta spesso di forme di modesto rilievo clinico; gli steroidi possono essere anche prescritti per uso locale (pomate, lozioni, gel, etc.).

Nell'o. colinergica possono essere utilizzati farmaci parasimpaticolitici, mentre nell'o. da radiazioni luminose sono stati impiegati con successo gli antimalarici di sintesi.

Si può dimostrare utile l'applicazione locale di talco mentolato (0,5-1%) o canforato (1-2%), ovvero di soluzioni di alcol salicilico (2%), mentolato (1%) o canforato (10%).

Nell'o. *cronica*, oltre all'individuazione e all'eliminazione di eventuali fattori predisponenti o concorrenti, il

Digitized by Google

trattamento si basa essenzialmente sull'impiego di *antistaminici di sintesi*, i quali sono dotati, tra l'altro, di una discreta azione sedativa; è stata anche proposta l'associazione di farmaci ad azione bloccante sui recettori H_2 per l'istamina (Phanuphak e coll., 1978; Volterrani e Furno, 1981), che non produce, però, significativi vantaggi rispetto al solo impiego dei farmaci con attività sui recettori H_1. Nei pazienti particolarmente ansiosi è utile anche l'impiego di farmaci ad azione tranquillante.

I *corticosteroidi* di sintesi possono essere impiegati nei casi più gravi, resistenti ad altre terapie; in alcuni casi, inoltre, i corticosteroidi possono essere in grado di interrompere un ciclo di manifestazioni particolarmente intense e fastidiose per il paziente, consentendo poi l'impiego successivo di farmaci meno impegnativi e meno provvisti di effetti collaterali.

Anche alcune *norme igienico-dietetiche* possono risultare utili: effetti favorevoli si possono ottenere, ad es., astenendosi dall'assumere cibi conservati o bevande commerciali (contenenti spesso additivi), oltre che evitando l'uso di farmaci (ac. acetilsalicilico, antiflogistici non steroidei, etc.) che possono aggravare la sintomatologia.

Nelle forme cosiddette «idiopatiche» è stato proposto di modificare la flora intestinale, mediante somministrazione di tetracicline o di cloramfenicolo per alcuni giorni consecutivi, quindi di antimicotici per alcuni giorni e successivamente preparati contenenti lactobacilli per almeno 3 settimane; dopo questo trattamento deve essere proseguita la terapia con antistaminici, per lungo periodo di tempo.

Infine, nell'o. cronica possono dare buoni risultati alcuni farmaci che inibiscono gli effetti flogistici e algogeni che l'attivazione del complemento provoca su altri sistemi (emocoagulazione, fibrinolisi, kinine, kallicreine, etc.). A questo scopo possono essere impiegati:

a) *antifibrinolitici*, che agiscono inibendo la plasmina (la quale si dimostra in grado di attivare il complemento in sedi diverse) ovvero inibendo direttamente l'attivazione della via classica o di quella alterna del complemento. I farmaci più impiegati sono l'*ac. ε-amino-caproico* (15 g/*die* come dose d'attacco, 8-10 g/*die* come dose di mantenimento) e l'*ac. tranexamico* (1,5-3 g/*die*) (Soter e coll., 1975; Vallota, 1978);

b) *anticomplementari*, come la cinnarizina (150-250 mg/*die*), che inibisce il C3 e il C4, oltre a svolgere un'attività antistaminica, antiserotoninica e antibradikininica.

Bibliografia

Akers W. A., Naverseo D. N., *Int. J. Dermatol.*, 1978, **17**, 616.
Altounyan R. E. C., in Pepys J., Edwards A. M., *The Mast Cell. Its Role in Health and Disease*, 1979, Pitman, Loodon, p. 199.
Ballow N., Ward G. W. *et al.*, *Lancet*, 1975, **2**, 248.
Bonifazi E. *et al.*, *Dermatologica*, 1977, **154**, 72.
Bruno G., Valesini G. *et al.*, *Folia Allergol. Immunol. Clin.*, 1981, **28**, 391.
Errigo E., io Serafini U., *Immunologia clinica ed allergologia*, 1981, 2 ed., USES, Firenze, p. 915.
Fisherman E. W., Cohen G. N., *Ann. Allergy*, 1972, **30**, 690.
Garofalo J., Kaplan A. P., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1981, **68**, 103.
Greaves M. W., Yamamoto S., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1974, **16**, 895.
Juhlin L., in Mathov E., Sindo T., Naranjo T., *Allergy and Clinical Immunology*, 1977, Excerpta Medica, Amsterdam.
Kaplan A. P., in Gupta S., Good R. A., *Compr. Immunol.*, 1979, **6**, 291.
Kaplan A. P., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1977, **60**, 324.
Kaplan A. P., io Middleton E., Ellis E., Reed C., *Allergy: Principles and Practice*, 1978, Mosby, St. Louis.
Krebs A., Roduner J., *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1977, **107**, 1277.
Mannaioni P. F., *Proc. 6th Meet. Histamine Club*, 1977, Agents & Actions, London.
McConnell D. J., *Cutis*, 1976, **17**, 1151.
Monroe E. W., Jones H. E., *Arch. Dermatol.*, 1977, **113**, 80.
Panconesi E., Giannotti B. *et al.*, *Folia Allergol. Immunol. Clin.*, 1975, **22**, 372.
Phanuphak P., Schocket A. L. *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1980, **65**, 371.
Phanuphak P., Schocket A., Kohler P. F., *Clin. Allergy*, 1978, **8**, 429.
Rebhun J., *Ann. Allergy*, 1979, **42**, 323.
Ribuffo A., *Manuale di dermatologia e venereologia*, 1980, Lombardo, Roma.
Scarpa C., *Minerva Med.*, 1974, **65**, 1146.
Serafini U., in Mathov E., Sindo T., Naranjo P., *Allergy and Clinical Immunology*, 1977, Excerpta Medica, Amsterdam, p. 239.
Serafini U., Giunchi G., *Ann. Ital. Dermatol. Sifil.*, 1946, **2**, 66.
Settipane G. A., *Arch. Intern. Med.*, 1981, **141**, 328.
Sigler R. W., Evans R. *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1980, **65**, 309.
Soter N. A., Austen K. F., *J. Immunol.*, 1975, **114**, 928.
Vallota E. H., *Immunology*, 1978, **34**, 439.
Volterrani O., Furno F., *Folia Allergol. Immunol. Clin.*, 1981, **28**, 99.
Warin R. P., Champion R. H., *Urticaria*, 1974, Saunders, London.
Yecies L. D., Kaplan A. P., in Parker C. W., *Clinical Immunology*, II, 1980, Saunders, Philadelphia, p. 1283.
Zanussi C., Pastorello E., in Serafini U., *Immunologia clinica ed allergologia*, 1981, 2 ed., USES, Firenze, p. 447.

UMBERTO SERAFINI ED EMANUELE ERRIGO

ORTICARIA PIGMENTOSA

F. *urticaire pigmentaire*; *urticaria pigmentosa*. - I. *urticaria pigmentosa*. - T. *Urticaria pigmentosa*. - S. *urticaria pigmentosa*.

L'orticaria pigmentosa rientra nel quadro delle *mastocitosi* (v.), affezioni caratterizzate da un'eccessiva, idiopatica, proliferazione dei mastociti, che si manifesta con quadri clinicomorfologici diversi (Sagher e Even-Paz, 1967; Warin e Champion, 1974; Kaplan, 1978; Yecies e Kaplan, 1980).

Secondo Rohner e coll. (1979), le mastocitosi vengono così classificate:

1) *mastocitosi cutanea* od *o. pigmentosa*: forma a piccoli noduli dei bambini (tipo Unna); forma a tipo xantelasma dell'infanzia (mastocitoxantoma); forma vasculitica degli adulti (tipo Rona-Jadassohn);

2) *mastocitoma solitario* (che si osserva soprattutto nei bambini);

3) *mastocitosi sistemica* (riscontrabile essenzialmente nelle forme iniziate in età adulta). V. anche: MASTOCITOSI.

Si tratta di un'affezione abbastanza rara, che ricorre con eguale frequenza nei due sessi (con una lievissima prevalenza nel sesso maschile) e che può essere distinta in una *forma giovanile*, più frequente, che ricorre sin dalla nascita o inizia nei primi anni di vita, e in una *forma degli adulti*, che si osserva essenzialmente negli anni intercorrenti tra la pubertà e il 5° decennio di vita, mentre risulta rara in epoca successiva; secondo alcuni AA., vi sarebbe una predisposizione familiare alla malattia.

Etiopatogenesi

Mentre l'etiologia di questa forma morbosa risulta tuttora sconosciuta, dal punto di vista patogenetico appare ormai dimostrato che nei pazienti affetti da o. p. vi è un aumento dei mastociti del derma, soprattutto intorno ai vasi capillari. I mastociti, che in condizioni normali sono ca. 7000/mm², risultano oltre 50 volte aumentati nelle lesioni cutanee dei pazienti affetti da questa malattia

Digitized by Google

(Eady, 1979). Inoltre, a differenza di quanto non si riscontri in condizioni normali, i mastociti si ritrovano anche in sede epidermica (Mikhail e Miller-Milinska, 1964; Green, 1977).

Per quanto riguarda la loro struttura, i mastociti sono cellule rotondeggianti od ovalari, del diametro medio di 4-15 μm, presenti nei tessuti connettivi di quasi tutti i vertebrati, disposti prevalentemente lungo i piccoli vasi. Indagini elettromicroscopiche hanno dimostrato che nei mastociti si possono riconoscere: un nucleo, di solito unico e privo di nucleoli; centrioli, cioè centri operativi per i microtubuli; reticoli endoplasmici, cioè organelli associati alla produzione di proteine; apparato di Golgi, che aggiunge frammenti di carboidrati a queste proteine; mitocondri, che costituiscono centri direttivi delle cellule; infine, numerosi granuli specifici elettrondensi, che si colorano metacromaticamente con colori basici di anilina. I granuli contengono nel loro interno varie sostanze preformate, come l'istamina, i fattori chemiotattici per gli eosinofili e i neutrofili e, in alcune specie animali, ma non nell'uomo, serotonina, oltre ad alcuni precursori di altre sostanze attive (Pepys ed Edwards, 1979).

Nei pazienti affetti da o. p., per condizioni di instabilità mastocitaria, può essere prodotta una liberazione di mediatori chimici mastocitari sotto l'influenza di stimoli diversi, di ordine fisico o chimico.

Clinica

L'o. p. è caratterizzata dalla presenza di chiazze di colorito variabile dal rosso-chiaro al bruno-scuro, di varia grandezza (da una lenticchia a una moneta), talora confluenti, a prevalente localizzazione al tronco e alle estremità, anche se altri distretti cutanei possono essere interessati (cuoio capelluto, pianta dei piedi, etc.), fino ad aversi il quadro di una mastocitosi cutanea disseminata (fig. 1). La formazione di bolle si riscontra soltanto nei casi giovanili.

Caratteristico è il cosiddetto *segno di Darier*, cioè la comparsa di un'eruzione orticarioide dopo un trauma, anche di modesta entità, rappresentato, ad es., da un energico massaggio cutaneo.

Il sintomo più comune appare il prurito, con frequente formazione di ponfi di tipo orticarico, particolarmente in seguito a esposizione al caldo (ad es., bagni in acqua calda), meno frequentemente da freddo o dopo stress.

I sintomi generali sono rappresentati, in ordine di frequenza, da: dolori addominali e disturbi dispeptici, cefalea, astenia, perdita di peso, *flushings* cutanei (Demis, 1963) osservabili soprattutto nei bambini e attribuiti alla massiva liberazione di mediatori vasoattivi da parte dei mastociti.

Diagnosi

Oltre che da criteri elinici, la diagnosi di o. p. trova conferma dalla *biopsia cutanea*, con successivo esame istologico, eseguito con colorazioni delle sezioni con blu di toluidina, che mette in evidenza i granuli metacromatici mastocitari. Il quadro istologico, nelle forme nodulari e pseudotumorali, mostra un'iperplasia uniforme dei mastociti, mentre nella forma vasculitica, oltre alla massiva infiltrazione mastocitaria, si riscontra anche un'intensa eosinofilia (Sagher ed Even-Paz, 1967; Mihm e coll., 1976; Eady, 1979; Ribuffo, 1980).

Allo scopo di dimostrare un eventuale interessamento sistemico, inoltre, debbono essere effettuate altre indagini (dosaggio dei livelli di istamina nel sangue e nelle urine, puntura sternale, biopsia della cresta iliaca, esami radiologici dello scheletro e dell'apparato digerente, esofago-gastro-duodenoscopia, scintigrafia e biopsia epatica, etc.).

Fig. 1. Quadro clinico di o. p. (*Osservazione G. Schirripa*).

Prognosi

Appare in genere favorevole nei casi insorti in età infantile, in cui è possibile anche osservare una regressione spontanea della malattia dopo la pubertà; viceversa, risulta più sfavorevole nei casi a inizio tardivo, per la frequente evoluzione verso una forma sistemica, la quale può sfociare, nel 20% ca. dei casi, in una «leucemia a mastcellule».

Terapia

Una *terapia radicale* è rappresentata dall'ablazione chirurgica, attuabile soltanto nel caso di lesioni isolate. Nella maggior parte dei casi, invece, è possibile effettuare soltanto una *terapia sintomatica*, mediante somministrazione di antistaminici di sintesi, di cinnarizina (Gravina e Gravina-Sanvitale, 1980) o, nei casi più gravi, di corticosteroidi.

Negli ultimi anni è stata tentata con successo, in molti casi, una *terapia patogenetica*, mediante somministrazione di sodio cromoglicato, farmaco che produce una stabilizzazione della membrana mastocitaria, con inibizione o riduzione della degranulazione cellulare e della liberazione di mediatori chimici (Soter, 1979).

Bibliografia

Demis D. J., *Ann. Intern. Med.*, 1963, **591**, 194.
Eady R. A. J., in Pepys J., Edwards A. M., *The Mast Cell, Its Role in Health and Disease*, 1979, Pitman, London,, p. 544.
Gravina E., Gravina-Sanvitale G., *Folia Allergol. Immunol. Clin.*, 1980, **26**, 413.
Green R. M., *Arch. Dermatol.*, 1977, **113**, 166.
Kaplan A. P., in Middleton E., Ellis E., Reed G., *Allergy: Principles and Practice*, 1978, Mosby, St. Louis.
Mihm M. C., Soter N. A. *et al.*, *J. Invest. Dermatol.*, 1976, **67**, 305.
Mikhail G. R., Miller-Milinska A., *J. Invest. Dermatol.*, 1964, **43**, 249.

Digitized by Google

Pepys J., Edwards A. M., *The Mast Cell. Its Role in Health and Disease*, 1979, Pitman, London.
Ribuffo A., *Manuale di dermatologia e venereologia*, 1980, Lombardo, Roma.
Rohner H. G., Klingmueller G. *et al.*, in Pepys J., Edwards A. M., *The Mast Cell. Its Role in Health and Disease*, 1979, Pitman, London, p. 110.
Sagher F., Even-Paz Z., *Mastocytosis and the Mast Cell*, 1967, Karger, Basel.
Soter N. A., in Pepys J., Edwards A. M., *The Mast Cell. Its Role in Health and Disease*, 1979, Pitman, London, p. 550.
Warin R. P., Champion R. H., *Urticaria*, 1974, Saunders, London.
Yecies L. D., Kaplan A. P., in Parker C. W., *Clinical Immunology*, II, 1980, Saunders, Philadelphia, p. 1283.

UMBERTO SERAFINI ED EMANUELE ERRIGO

ORTOGNATODONZIA

F. *orthognatodontie*. - t. *orthognathodontia*. - T. *Orthognathodontie*. - s. *ortognatodoncia*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

Il termine e significato di *ortodonzia* sono stati oggi sostituiti dal nuovo termine e dal nuovo concetto di *ortognatodonzia*, che si riferisce al ristabilimento morfofunzionale dell'apparato stomatognatico in armonia con lo stato di salute dell'intero organismo. Per *apparato stomatognatico*, poi, deve intendersi quel complesso multifunzionale che oggi, a pieno diritto, riveste una propria dignità nosologica dai punti di vista *anatomotopografico, funzionale, dinamico-morfogenetico* (E. Giannì, 1980).

Fig. 1. Teleradiografia postero-anteriore. L'apparato stomatognatico visto in proiezione frontale.

Dal punto di vista *anatomotopografico*, l'apparato stomatognatico occupa il terzo medio e il terzo inferiore della faccia (v.) in stretta correlazione con la base del cranio, con la regione sopraioidea, con la postura craniovertebrale (fig. 1) ed è costituito da uno scheletro osseo che divide le regioni superficiali dalle regioni profonde della faccia.

Lo scheletro osseo, a sua volta, è formato dalla *maxilla* e dalla mandibola; la prima è formata da tredici ossa: 6 pari (mascellare superiore, ossa nasali, ossa lacrimali, ossa palatine, ossa zigomatiche, cornetto inferiore) e uno impari (vomere). Le regioni superficiali sono: la regione masseterina, geniena, nasale, labiale, mentoniera. Le regioni profonde sono: la regione zigomatica (infratemporale), pterigopalatina, orale; quest'ultima comprende il vestibolo, i processi alveolodentali, il palato, la lingua, il pavimento orale, l'orofaringe.

La mandibola è un osso impari mediano e simmetrico, situato nella parte inferiore della faccia (v.).

Dal punto di vista *funzionale* l'apparato stomatognatico è correlato con la fonazione, la deglutizione, la mimica, la funzione masticatoria (e, sussidiariamente, la funzione respiratoria), la postura e l'estetica; in relazione a quest'ultima, non può essere sottovalutata la sua connessione con la formazione caratteriale: la faccia, infatti, condiziona ampiamente lo svolgimento della vita di relazione.

Tra le funzioni stomatognatiche l'accento va posto, in particolare, sulla postura e sulla funzione respiratoria: infatti la postura stomatognatica condiziona, oltre che le multifunzioni a livello orale, anche, e soprattutto, la postura craniovertebrale. Una posizione spaziale abnorme della mandibola, per es., può comportare sia alterazioni della colonna vertebrale (lordosi, scoliosi, etc.), sia la comparsa della sindrome algica craniomandibolare (v. sotto).

Le alterazioni della colonna cervicale sono da interpretare quali manifestazioni epifenomeniche di compenso, che, però, possono a loro volta rappresentare la base anatomica per l'instaurarsi di una sintomatologia artrosico-cervicale (H. Gelb, 1977). La sindrome algica craniomandibolare (v. sotto) va correlata con la comparsa di uno spasmo muscolare a seguito di affaticamento, spasmo capace di scatenare una sintomatologia dolorosa che, talvolta, può simulare una cefalea di origine vascolare o infiammatoria (S. Diamond e B. Baltes, 1973; S. Diamond, 1974).

Quanto alla funzione respiratoria, la respirazione orale, una volta instauratasi, comporta danni sia locali che generali. A livello locale essa determina: crescita in postrotazione, alterazione della postura linguale, iposviluppo del palato, comparsa e/o aggravamento della ipertrofia tonsillare e delle vegetazioni adenoidi. La crescita in postrotazione è conseguenza dell'estrusione dei denti lateroposteriori (fattore occluso-funzionale); l'ipertrofia del tessuto linfatico (tonsille palatine e tonsille faringee) va intesa quale manifestazione di difesa all'insulto della *noxa*.

A livello generale, la diminuzione del flusso della corrente aerea attraverso le vie respiratorie comporta una carenza di stimoli dell'innervazione trigeminosimpatica della mucosa nasale che può, talora, comportare una diminuzione dello sviluppo e della motricità del torace.

Dal punto di vista *dinamico-morfogenetico*, le diverse componenti stomatognatiche sono sotto l'influenza di fattori genetici, funzionali, esogeno-peristatici: la loro armonia in fase dinamica si manifesta con la formazione, alla fine della fase stessa, del *soggetto eugnatico* (fig. 2) inteso quale « normale biologico » (E. Giannì, 1980); ma

Digitized by Google

Fig. 2. Soggetto eugnatico.

se nel contesto del circuito stomatognatico si inserisce, durante l'evoluzione della fase dinamica, una *noxa*, il soggetto non sarà più eugnatico, bensì *disgnatico* (figg. 3 e 4); il soggetto disgnatico, pertanto, deve essere inteso quale portatore di una disontogenia dinamica multifattoriale, la quale, una volta iniziata, si estrinseca con ripercussioni che investono tutte le funzioni correlate con l'apparato stomatognatico (E. Giannì, 1980).

L'o. è, dunque, la disciplina medica che ha per obiettivo primario lo studio e il trattamento dei soggetti disgnatici.

Le disgnazie in fase di crescita sono *trattate su base ortopedica*: il trattamento consiste nella riposizione spaziale delle basi ossee in armonia con la componente neuromuscolare e con le caratteristiche biotipologiche del soggetto.

L'ortodonzia, vale a dire l'allineamento degli elementi dentari, ha valore e significato in fase di crescita solo quando esistono interferenze o contatti prematuri che ostacolano il riposizionamento spaziale ortologico delle basi ossee di supporto. L'ortodonzia, intesa sempre quale allineamento dei denti sull'arcata, acquista pieno valore e significato una volta terminata la fase ortopedica.

A crescita ultimata, invece, sarà la *terapia chirurgica* (v. sotto) che renderà possibile il riposizionamento delle basi ossee. In questi casi l'intervento chirurgico dovrà essere effettuato solo dopo l'allineamento ortodontico dei denti in armonia con la posizione spaziale che le ossa mascellari raggiungeranno chirurgicamente.

Un ulteriore aspetto che va sottolineato riguarda la cosiddetta prevenzione secondaria: è noto il ruolo di prevenzione spettante all'o. in tutti i processi morbosi del cavo orale, in particolare carie e parodontopatie, che tanta incidenza hanno nella distruzione dell'apparato stomatognatico.

Fisiopatologia del combaciamento dei denti

Il concetto di fisiopatologia del combaciamento dei denti si riferisce alla stretta interdipendenza tra funzione e patologia dell'apparato stomatognatico secondo i concetti di J. Wolff (1895) e W. Roux (1895). Per *combaciamento dei denti* si intendono i contatti interdentari, statici e dinamici, che si instaurano sia durante la massima intercuspidazione (v. sotto) sia durante le varie fasi della cinematica mandibolare.

In fase dinamica di crescita i contatti interdentari svolgono un ruolo morfogenetico di primaria importanza: il combaciamento interdentario, infatti, comporta la partenza di stimoli funzionali che, tramite il sistema propriocettivo, si portano a livello mesencefalico, donde, con un complesso gioco riflessogeno, ritornano quali stimoli morfogenetici a livello stomatognatico (H. Gelb, 1977). In fase di crescita, un rapporto interdentario abnorme (inversioni, rotazioni, malposizioni) crea pertanto le premesse per la comparsa di una « situazione disgnatica ».

Fig. 3. Soggetto disgnatico con laterodeviazione mandibolare sinistra.

Fig. 4. Soggetto disgnatico con inversione dentaria e laterodeviazione mandibolare destra.

Fig. 5. L'inclinazione assiale degli incisivi è dipendente dal movimento di rotazione del mascellare. Vengono indicati: *in nero*, l'inizio; *in rosso*, la fine del movimento di rotazione del mascellare.

Fig. 7. Mesializzazione fisiologica dei denti dell'arcata sup. (movimento gnatico per 1/3, mov. dentario per 2/3). Inizio (*in nero*) e fine (*in rosso*) della mesializzazione fisiologica. In basso, a sin.: in *tratteggiato* il mov. gnatico, *in rosso* il mov. dentario.

La fig. 4 presenta un'inversione dentaria che ha comportato la comparsa di una laterodeviazione mandibolare. La posizione spaziale deviata della mandibola, a sua volta, comporta la partenza, a livello interdentario, di stimoli abnormi che, raggiunti i centri mesencefalici, ritornano a livello stomatognatico quali stimoli morfogenetici che possono dare luogo alla comparsa di una «asimmetria maxillofacciale».

Sul piano morfologico, il combaciamento dei denti, nella posizione di massima intercuspidazione, è caratterizzato dal contatto di tutti gli elementi dentari con i loro antagonisti (tutti i denti occludono contemporaneamente con *due* denti antagonisti, ad eccezione dell'incisivo centrale inferiore e del terzo molare superiore che occludono con un solo antagonista).

Una dettagliata descrizione morfologica, secondo i canoni classici, dei rapporti anatomici fra cuspidi e fossa dell'articolato dentario ha scarso significato diagnostico e terapeutico a causa: 1) dell'estrema varietà in numero, dimensioni e forma delle cuspidi; 2) dei diversi piani inclinati sviluppati dalla funzione; 3) del diverso tipo di crescita; 4) delle differenti caratteristiche biotipologiche del soggetto.

Il problema del combaciamento dentario, pertanto, va correlato più con gli aspetti funzionali della cinematica mandibolare che non con gli aspetti morfologici.

Il nuovo concetto sulla formazione dell'articolato può meglio chiarire il pensiero.

Nuovo concetto dell'articolato dentario

L'eruzione dentaria è influenzata dalla componente genetica e dalle caratteristiche biotipologiche del soggetto (E. Giannì, 1980).

Gli incisivi superiori erompono conservando la loro posizione assiale nei rapporti con il mascellare superiore: essi, infatti, non effettuano movimenti propri, la loro inclinazione assiale è strettamente dipendente dal movimento di rotazione del mascellare e dall'attività neuromuscolare biotipologica linguolabiogeniena (fig. 5).

Gli incisivi inferiori, a seguito del movimento rotazionale della mandibola, assumono una posizione di linguoversione che, successivamente, la muscolatura linguolabiale corregge mediante azione modellante sulla base ossea (fig. 6).

I molari, premolari e incisivi erompono mediante movimenti compositi tridimensionali, non obiettivabili con i comuni mezzi radiologici.

La mesializzazione fisiologica dei molari, premolari e canini superiori avviene, per 1/3 mediante movimento gnatico, per 2/3 mediante movimento dentario (fig. 7). La mesializzazione fisiologica dei molari, premolari e canini inferiori avviene, per 2/3 mediante movimento gnatico, per 1/3 mediante movimento dentario (fig. 8).

La mesializzazione fisiologica dentaria ha la funzione: 1) di ricomporre il divario spaziale dinamico tra posizione dei denti, tipo di crescita delle ossa mascellari, caratteristiche biotipologiche neuromuscolari del soggetto; 2) di chiudere gli spazi interdentari e mantenere i punti di contatto. La mesializzazione fisiologica dentaria, pertanto, è un fenomeno biologico del più grande significato. Essa può estrinsecarsi solo quando lo spazio «*leeway*» (differenza tra la somma dei diametri mesio-distali del canino e del primo e secondo molare decidui e la somma di quelli del canino e del primo e secondo premolare permanenti) è disponibile. Quindi, ostacolare la mesializzazione fisiologica dentaria, quando non esistano indicazioni cliniche, significa creare le premesse perché si instauri una «malocclusione».

Fig. 6. Ripristino dell'inclinazione assiale degli incisivi in armonia funzionale con la componente muscolare. Vengono indicati: *in nero* l'inizio; *in rosso*, il ripristino dell'inclinazione assiale degli incisivi (+ : apposizione ossea; — : riassorbimento osseo).

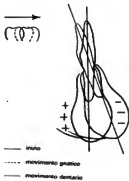



Fig. 8. Mesializzazione fisiologica dei denti dell'arcata inferiore (movimento gnatico per 2/3, movimento dentario per 1/3 (+ : apposizione ossea; — : riassorbimento osseo).

Digitized by Google

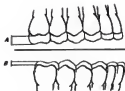



Fig. 9. Sul piano verticale la crescita dei molari, premolari e canini superiori (A) è più veloce di quella dei loro antagonisti (B).

Sul piano verticale, i molari, premolari e canini superiori crescono più velocemente dei loro antagonisti inferiori (fig. 9). La dinamica di eruzione verticale, differente nel tempo, offre la possibilità all'ortodontista di un controllo sulla crescita dei processi alveolari e sulle variazioni delle dimensioni verticali scheletriche.

Alterato combaciamento dei denti e artrosi cervicale

Allorché fattori esogeno-peristatici si inseriscono nell'evoluzione ortologica dell'articolato, comportando alterazioni del combaciamento dei denti, possono instaurarsi manifestazioni patologiche che superano i confini stomatognatici interessando strutture anatomiche vicine e, talvolta, coinvolgendo l'economia dell'intero organismo (M. M. Lieb, 1977).

Questo nuovo concetto correlativo tra fisiologia e patologia trova il suo substrato biologico soprattutto nella stretta interdipendenza tra posizione spaziale della mandibola e postura craniocervicale (fig. 10, *a sinistra*).

Infatti, un'alterazione del combaciamento dei denti può comportare una posizione spaziale abnorme della mandibola, che, a sua volta, può alterare la postura craniocervicale con comparsa di deviazioni della statica vertebrale (scoliosi, lordosi, iperestensioni) fino a manifestazioni patologiche di tipo « artrosi cervicale »: questa, quando si manifesta in tali condizioni, va interpretata quale conseguenza di uno squilibrio biodinamico neuromuscolare che si instaura a seguito dell'alterata postura cervicale; il suo meccanismo patogenetico va individuato in fattori di compressione che si instaurano localmente a seguito dell'alterata postura cervicale. Il persistere di tale situazione può comportare la comparsa di manifestazioni di tipo artrosico che aggravano la sintomatologia dolorosa. La fig. 10, *a destra*, evidenzia un caso clinico di lordosi cervicale quale compenso alla posizione spaziale abnorme della mandibola a seguito di interferenze a livello dentario.

Fig. 10. Si osservi la correlazione tra postura craniocervicale e posizione spaziale della mandibola (*a sinistra*) e la stretta interdipendenza tra lordosi cervicale e posizione spaziale abnorme della mandibola (*a destra*).

Alterato combaciamento dei denti e sindrome craniomandibolare

J. B. Costen (1934) è stato il primo A. a richiamare l'attenzione del mondo scientifico sulle interreazioni tra alterato combaciamento dei denti e manifestazioni algicodisfunzionali a livello dell'articolazione temporomandibolare.

Il meccanismo patogenetico era da correlare, secondo Costen, con la dislocazione posteriore del condilo, che comportava fenomeni diretti di compressione, specie a carico del nervo auricolotemporale. Successivamente, L. L. Schwartz (1956), E. Gianni (1958) e M. Martignoni (1967) individuavano il meccanismo patogenetico della sindrome nella comparsa dello spasmo muscolare, che si instaura quale manifestazione di difesa al collasso della dimensione verticale scheletrica. D. M. Laskin (1969) allargava il concetto patogenetico dello spasmo muscolare portando alla ribalta l'importanza anche del fattore psicologico nello scatenamento della manifestazione algica. L'A., pertanto, suggeriva il termine di « sindrome disfunzionale miofasciale ». Oggigiorno la sindrome disfunzionale è meglio definita con il termine di « sindrome craniomandibolare » (H. Gelb, 1977), e la giustificazione di questa nuova definizione va individuata soprattutto nella sintomatologia algica che, molto spesso, è multiforme nella sua estrinsecazione con localizzazioni che possono simulare altri quadri morbosi.

Recenti ricerche hanno evidenziato un'incidenza del 90% delle cefalee a tipo miogeno, dell'8% delle cefalee a tipo vascolare, del 2% delle cefalee a tipo infiammatorio.

L'etiologia della sindrome craniomandibolare è multifattoriale; si identificano: 1) un fattore predisponente; 2) un fattore determinante; 3) un fattore scatenante.

Il *fattore predisponente* s'identifica con « la condizione di particolare suscettibilità » del soggetto, suscettibilità che può essere genetica o acquisita: la prima può essere rappresentata da difetti congeniti scheletrici, muscolari, lassità di legamenti, etc.; la seconda può essere correlata con fattori carenziali, ormonali, metabolici, traumatici.

Il *fattore determinante* s'identifica con il substrato stomatognatico alterato (alterato combaciamento dei denti, posizione spaziale abnorme delle ossa mascellari, perdita dell'occlusione posteriore, danni iatrogeni, etc.).

Il *fattore scatenante* va identificato nella componente psicologica capace di aumentare la tensione muscolare e determinare la comparsa della sintomatologia algica.

Il *momento patogenetico* va identificato nello spasmo muscolare che si instaura a seguito di affaticamento.

Digitized by Google

La *genesi del dolore* va ricercata soprattutto nella compressione delle terminazioni nervose da parte dell'accumulo dei cataboliti (quali ioni K^+ e ac. lattico) a seguito dell'ostacolato deflusso capillare e dell'aumentata pressione idrostatica che lo spasmo muscolare determina con la contrazione delle sue fibre.

La sintomatologia della sindrome craniomandibolare può essere riassunta nel binomio: *dolore* e *alterata funzione*.

Il dolore può simulare, da un lato i diversi tipi e localizzazioni di cefalea; dall'altro, può arrivare a scatenare la comparsa anche di manifestazioni pseudoanginose. E, ancora, il dolore può simulare un'origine otogena a seguito dello spasmo dei muscoli tensore del palato e tensore del timpano.

Il muscolo tensore del palato è l'unico muscolo dei peristafilini che è innervato dal trigemino, alla stessa stregua dei muscoli masticatori: pertanto, è facile comprendere l'interessamento del muscolo tensore del palato quando i muscoli masticatori sono in spasmo. Se poi si pensa che il muscolo tensore del palato è il muscolo dilatatore della tromba di Eustachio ben si comprende allora la concomitanza, nella sindrome craniomandibolare, di disturbi quali vertigini, senso di pienezza auricolare, ronzii, etc.

Per quanto riguarda poi il muscolo tensore del timpano, esso si origina dallo stesso blastema da cui si origina il muscolo pterigoideo interno: pertanto, quando quest'ultimo è interessato, non può non essere interessato anche il tensore del timpano.

Da un punto di vista terapeutico il trattamento correttivo è finalizzato all'eliminazione dello spasmo muscolare e al riequilibrio morfofunzionale dell'apparato stomatognatico.

Concludendo: si può affermare che il combaciamento dei denti può essere valutato in tutta la sua importanza solo in chiave funzionale, di stretta correlazione con l'apparato stomatognatico e con l'intero organismo. Un alterato rapporto a livello dentario può comportare il punto di partenza non solo di quadri disgnatici,ma anche, e soprattutto, di manifestazioni patologiche che, anche se interpretate in un primo momento quali manifestazioni di compenso, possono io uo secondo momeoto dare luogo a quadri complessi di patologia con coinvolgimento dell'eutrofismo dell'intero organismo.

Il combaciamento dei denti, pertanto, non può più essere inteso in chiave di occlusione locale bensì in chiave di *occlusione ortopedico-biologica*, intendendo con tale locuzione le strette correlazioni tra rapporti interdentari, morfofunzioni dell'apparato stomatognatico, equilibrio delle regioni anatomotopografiche viciniori, stato di salute dell'intero organismo (E. Gianni, 1982).

Etiologia

Fattori genetici ed esogeni sono alla base della comparsa della malocclusione.

I fattori genetici sono da considerare nell'ambito della « direzione » di crescita e delle caratteristiche biotipologiche. È, pertanto, il *pattern* stomatognatico familiare, dinamico e biotipologico, che condiziona la comparsa e l'evolversi della malocclusione (E. Gianni, 1980).

Oggigiorno non si può più accettare, per es., il concetto genetico di una mandibola ipertrofica intesa quale unità strutturale a sé stante: la comparsa di una grossa mandibola è la risultante dinamica di una crescita sfavorevole tra le diverse componenti stomatognatiche, la cui componente genetica va ricercata nel *pattern* biotipologico e nel tipo dell'attività neuromuscolare.

I fattori esogeni, con il loro insediameoto nel circuito stomatognatico, comportano la comparsa della malocclusione attraverso un meccanismo patogenetico complesso, ma, comunque, sempre condizionato dal substrato stomatognatico biotipologico: iofatti, l'azione dei fattori esogeni si può estrinsecare, sia attraverso un ostacolo al potenziale di crescita, sia attraverso una deviazione del « vettore » della crescita stessa, sia, ancora, attraverso un'alterazione dei rapporti spaziali tra basi ossee e componente dentaria.

I fattori esogeni che, in fase dinamica, possono interferire nel circuito stomatognatico, possono essere riassunti nei seguenti.

1) Patologia dell'articolato.
2) Respirazione orale.
3) Abitudini e attitudini viziate.

Nell'ambito della *patologia dell'articolato* sono da coosiderare tutte quelle situazioni che si traducono in un'attività neuromuscolare deviata a seguito di ioterferenze interdentarie o di perdita unilaterale della dimeosione verticale posteriore. In entrambe le evenienze si instaura una *disreattività propriocettiva* che è alla base dell'instaurarsi della malocclusione (V. O. Lucia, 1961; N. F. Guichet, 1970; P. E. Dawson, 1974; H. Gelb, 1977).

Io chiave clinico-operativa sono particolarmente danoose, ai fini della comparsa della malocclusione, inversioni, rotazioni, perdite unilaterali dentarie, che, in ultima analisi, generano un'azione di torchio della mandibola con malposizioni condilari, spasmo muscolare, comparsa della malocclusione (N. A. Shore, 1976).

Per quanto riguarda la *respirazione orale*, è noto che la carenza di stimoli a livello della mucosa nasale, a seguito del diminuito flusso della corrente aerea, comporta ipoplasia della base apicale mascellare e, pertanto, l'instaurarsi della malocclusione (O. Hoffer, 1975; L. Lieberman, 1977).

Tale tipo di malocclusione può comportare, inoltre, la comparsa della *facies* adenoidea da squilibrio neuromuscolare, *open bite* scheletrico occluso-posizionale, crescita mandibolare in postrotazione, ipertrofia e iperplasia dell'anello del Valdeyer, alterazione della postura craniocervicale, iposviluppo toracico da ipostimolazione dell'innervazione trigeminosimpatica della mucosa nasale (E. Gianni, 1980).

Circa le *abitudini e attitudini viziate*, sono da ricordare anzitutto: l'azione protratta del succhiamento, la permanenza del riflesso di deglutizione infantile, l'azione della pressione costante e prolungata di un corpo estraneo a livello di un segmento dentario, la ripetizione protratta nel tempo di atteggiamenti abnormi (per es., l'azione prolungata di una posizione prona con il mento appoggiato sul palmo delle mani).

In conclusione, si può affermare che la genesi della malocclusione va ideotificata in uo composito di fattori esogeni, che esplicano la loro azione in stretta correlazione con il tipo di crescita nell'ambito delle caratteristiche biotipologiche del soggetto.

Classificazione tassonomica

La classificazione « tassonomica » delle malocclusioni acquista particolare significato, non solo sul piano concettuale, ma anche, e soprattutto, sul piano clinico-operativo, in quanto un inquadramento nosologico è necessario per l'orientamento diagnostico, la valutazione prognostica, l'approntamento del piano terapeutico.

Alla luce delle moderne acquisizioni la classificazione delle malocclusioni deve essere attuata in chiave tridimensionale: l'apparato stomatognatico, iofatti, è una

Digitized by Google

struttura tridimensionale e, pertanto, esso va valutato nelle tre dimensioni dello spazio (E. Giannì, 1982).

La suddivisione nosologica in prime, seconde e terze classi scheletriche individua, sul piano sagittale, il divario esistente tra base ossea maxillare e base ossea mandibolare, e più precisamente: *a*) le prime classi scheletriche sono caratterizzate da un rapporto sagittale delle basi mascellari tra loro, i cui limiti permangono nell'ambito della norma biologica; *b*) le seconde elassi scheletriche individuano un divario sagittale aumentato delle basi ossee; *c*) le terze elassi, invece, individuano un'inversione, sempre sul piano sagittale, delle stesse basi ossee.

Nell'ambito delle dimensioni verticali le classi scheletriche sono classificate in: *normoverti-bite* scheletrico; *open-bite* scheletrico; *deep-bite* scheletrico.

Tale classificazione riveste una particolare importanza in quanto orienta soprattutto sugli aspetti dinamici che la malocclusione ha seguito nella estrinsecazione evolutiva.

Prime classi scheletriche

1. *Normoverti-bite scheletrico*. – Sono prese in considerazione le forme: *a*) ipoplasica; *b*) macrodontica; *c*) mesializzata; *d*) biprotrusa.

a) *Forma ipoplasica*. – È caratterizzata dalla disarmonia dentobasale che si manifesta in uno squilibrio spaziale tra base ossea di supporto e componente dentaria. La sua genesi va correlata con un'insufficienza della base apicale mascellare.

La forma ipoplasica può essere *primaria* o *secondaria*; quella *primaria* evidenzia un substrato osseo meiopragico a stigmate eredocostituzionali: il soggetto è ectomorfo, dolicocefalo, leptoprosopo, a stigmate timolinfatiche; gli stimoli della crescita intrinseca sono carenti; quella *secondaria* dipende da un'insufficienza respiratoria nasale che si instaura a seguito di processi morbosi che interessano le vie nasali (stati infiammatori della mucosa nasale, manifestazioni allergiche, proliferazioni polipoidi, deviazione del setto nasale). La carenza di stimoli funzionali a livello della mucosa nasale comporta un iposviluppo che interessa prevalentemente la *maxilla*.

b) *Forma macrodontica*. – È caratterizzata dalla presenza, sull'arcata, di denti macrodontici: si ha affollamento da disarmonia dentobasale per eccesso della componente dentaria, e può essere localizzata al settore incisivo oppure interessare tutta l'arcata. La sua genesi va ricercata nella componente genetica.

c) *Forma mesializzata*. – È interessata solo l'arcata dentaria superiore.

La sua genesi va ricercata nell'inserimento di fattori esogeni (azione di succhiamento, interposizioni del labbro inferiore, etc.).

La mesializzazione può essere a carico di tutta l'arcata oppure limitata al settore incisale.

Le deviazioni della malocclusione sono da correlare con la direzione e l'intensità delle forze agenti, con la plasticità delle ossa mascellari, con la durata e il momento in cui le forze agiscono.

Particolarmente favorevole all'insediarsi della malocclusione è il periodo che va dall'impostazione dell'articolato deciduo alla comparsa di primi elementi sull'arcata dell'articolato permanente.

d) *Forma biprotrusa*. – È caratterizzata dalla presenza di una biproalveolia che interessa i settori frontali superiore e inferiore. La sua genesi va correlata con le caratteristiche biotipologiche e razziali del soggetto.

2. *Open-bite scheletrico*. – Sono considerate le forme: *a*) spinale; *b*) mandibolare; *c*) occluso-posizionale; *d*) mista.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE ORTOGNATODONTICA DINAMICO-TRIDIMENSIONALE
(secondo E. Giannì)

Classe	Rapporto verticale	Forma	
Prime classi scheletriche	*normoverti-bite* scheletrico	ipoplasica	primaria
			secondaria
		macrodontica	
		mesializzata	
		biprotrusa	
	open-bite scheletrico	spinale	
		mandibolare	
		occluso-posizionale	
		mista	
	deep-bite scheletrico	dentaria	microdontica
			agenesica
		dinamica	
		genetica (*morsus tectus*)	
Seconde classi scheletriche	*normoverti-bite* scheletrico	maxillare	
		mandibolare	
		mista	
	open-bite scheletrico	spinale	
		mandibolare-strutturale	
		occluso-posizionale	
		mista	
	deep-bite scheletrico	maxillare	
		mandibolare-dinamica	
		mista	
Terze classi scheletriche	*normoverti-bite* scheletrico	maxillare	
		mandibolare	
		mista	
	open-bite scheletrico	miste simmetriche	
		miste asimmetriche	
	deep-bite scheletrico	miste simmetriche	
		miste asimmetriche	

a) *Forma spinale*. – È caratterizzata da anteinclinazione del piano spinale in rapporto al piano craniale SN (centro geometrico della sella turcica-nasion). La sua genesi va ricercata nel *pattern* dinamico di crescita maxillo-facciale.

L'evoluzione di tale disgnazia comporta l'apertura del morso, e, pertanto, l'instaurarsi di una crescita mandibolare in postrotazione. È ad essa associato frequentemente l'*open-bite* dentario da interposizione della lingua.

b) *Forma mandibolare*. – È caratterizzata da postinclinazione del piano mandibolare in relazione al piano craniale SN (il valore medio è 32° ± 5°) e da aumento del valore dell'angolo goniaco inferiore (valore medio 70° ± 3°).

La previsione della crescita mandibolare è in postrotazione. Il momento patogenetico va ricercato nel biotipo portatore dell'anomalia, in cui la componente genetica ha un suo ruolo dominante.

È frequente l'associazione con la respirazione orale.

c) *Forma occluso-posizionale*. – È da correlare con l'estrusione dentaria a livello molare a seguito di fattori esogeni, quali l'azione di succhiamento, la respirazione orale, la persistenza del riflesso di deglutizione infantile.

d) *Forma mista*. – È da correlare con la coesistenza di due o più delle forme descritte.

3. *Deep-bite scheletrico*. – Sono considerate le forme: *a*) dentaria; *b*) dinamica; c) genetica (*morsus tectus*).

Digitized by Google

a) *Forma dentaria.* – Può essere correlata sia con una microdonzia che con agenesie dentarie. In entrambe le evenienze, la carenza di supporto a livello occlusale si estrinseca in una crescita deficitaria della dimensione verticale scheletrica. La sua genesi va ricercata nella componente genetica che è alla base, sia della microdonzia, sia delle agenesie dentarie.

b) *Forma dinamica.* – È da correlare con la crescita di tipo orizzontale che si estrinseca con movimento di anterotazione esagerata della mandibola. La forma più conclamata si ha quando coesiste una crescita in postrotazione del mascellare superiore.

Il momento patogenetico va correlato con il *pattern* biotipologico del soggetto portatore della disgnazia.

Sul piano clinico si osserva una progressiva chiusura del morso, aggravamento del *deep-bite* dentario, accentuazione della curva di Spee (v. DENTI, IV, 2127), affollamento incisale inferiore.

c) *Forma genetica* (*morsus tectus*). – La forma conclamata della disgnazia è caratterizzata da un'ampia base apicale superiore con impostazione verticale degli incisivi superiori e una notevole riduzione della regione inferiore della faccia (*morsus tectus*).

Dal punto di vista etiopatogenetico, l'atteggiamento neuromuscolare, che si estrinseca in un ipertono su base genetica, ha azione sfavorevole (R. Fränkel, 1967).

L'ipertono del labbro inferiore, agendo sulla faccia vestibolare degli incisivi superiori, sarebbe il fattore determinante dell'inclinazione verticale incisiva, con conseguente ostacolo allo sviluppo della mandibola verso l'avanti e comparsa di un apparente avanzamento morfologico della narice (profilo con narice ingrandita) in confronto del terzo inferiore della faccia.

Seconde classi scheletriche

1. *Normoverti-bite scheletrico.* – Sono considerate le forme: *a*) maxillare; *b*) mandibolare; *c*) mista.

a) *Forma maxillare.* – È caratterizzata dalla posizione avanzata del mascellare superiore, sia per crescita eccessiva verso l'avanti (variante strutturale), sia per anteposizione della base mascellare stessa (variante posizionale).

La variante strutturale è oggettivata dalla valutazione delle dimensioni maxillari sul piano sagittale (distanza lineare spina nasale posteriore-punto A); la variante posizionale, invece, dalla valutazione dell'angolo SN̂A (sella turcica-nasion-punto subspinale).

Il momento etiopatogenetico va ricercato in uno squilibrio biodinamico neuromuscolare in cui gioca l'azione combinata del *pattern* dinamico biotipologico e dei fattori esogeni, quali, in particolare, atteggiamenti e abitudini viziate.

b) *Forma mandibolare.* – La mandibola è ostacolata nel suo movimento fisiologico di mesializzazione, ma le sue caratteristiche morfologiche e dimensionali rientrano nell'ambito della norma. L'angolo SN̂B (sella turcica-nasion-punto sopramentale) è diminuito. La sua genesi va ricercata nell'ostacolo all'avanzamento della mandibola: ostacolo che può essere di tipo interferenziale a livello dentario oppure peristatico-esogeno.

c) *Forma mista.* – È correlata con l'associazione della forma maxillare e della forma mandibolare.

2. *Open-bite scheletrico.* – Si differenziano le forme: *a*) spinale; *b*) mandibolare-strutturale; *c*) occluso-posizionale; *d*) mista.

a) *Forma spinale.* – È caratterizzata da anteinclinazione del piano spinale in rapporto al piano craniale NS.

Il momento patogenetico va correlato con una crescita prevalentemente verticale della fossa cranica anteriore.

L'instaurarsi del fulcro a livello molare comporta la crescita in postrotazione della mandibola.

È frequente l'instaurarsi della respirazione orale.

L'interposizione della lingua in sede incisale è alla base della frequente associazione con l'*open-bite* dentario e la fonesi sibilante.

b) *Forma mandibolare-strutturale.* – È la risultante di una componente genetica, di una ipoplasia mandibolare, di un angolo goniaco superiore diminuito e di un angolo goniaco inferiore aumentato, di una crescita carenziale della regione mentoniera.

Il profilo dinamico del soggetto è convesso.

Il momento patogenetico è da correlare con il biotipo dinamico del piccolo paziente; la caratteristica saliente, infatti, è rappresentata dalla crescita intrinseca della mandibola in postrotazione.

c) *Forma occluso-posizionale.* – È caratterizzata da estrusione dentaria a livello molare.

La genesi è da ricercare in fattori esogeni che interferiscono nei rapporti interdentari, soprattutto nella dimensione verticale.

d) *Forma mista.* – Dipendente dall'interazione tra *pattern* dinamico sfavorevole e fattori esogeno-peristatici.

3. *Deep-bite scheletrico.* – Comprende le forme: *a*) maxillare; *b*) mandibolare-dinamica; *c*) mista.

a) *Forma maxillare.* – È caratterizzata dalla crescita in postrotazione del mascellare superiore. È presente una postrotazione del piano spinale con suprocclusia a livello dentario.

Il biotipo tende all'ipertono muscolare.

b) *Forma mandibolare-dinamica.* – È individuata da una crescita mandibolare in anterotazione esagerata, a carattere progressivo.

Il momento patogenetico è da correlare con la dimensione biotipologica mandibolare.

Il soggetto è ipertonico.

È presente *deep-bite* dentario.

Gli incisivi inferiori tendono all'affollamento e alla suprocclusia.

È frequente l'associazione di una gengivite marginale a livello incisale inferiore.

L'atteggiamento posturale craniovertebrale evidenzia un'accentuazione della lordosi.

c) *Forma mista.* – Interessa entrambi i mascellari, la cui crescita si svolge con direzionalità convergente intermascellare, con chiusura progressiva del morso e aggravamento della suprocclusia.

La curva di Spee è notevolmente esagerata.

L'atteggiamento lordosico craniocervicale è aumentato.

Terze classi scheletriche

1. *Normoverti-bite scheletrico.* – Sono da considerare le forme: *a*) maxillare; *b*) mandibolare; *c*) mista.

a) *Forma maxillare.* – È caratterizzata da una retrusione della base ossea maxillare.

Si oggettiva un valore diminuito dell'angolo SN̂A mentre il valore dell'angolo SN̂B è nell'ambito della norma biologica. Anche i valori dimensionali del mascellare superiore sono normali.

b) *Forma mandibolare.* – La mandibola si trova in una posizione avanzata mentre il mascellare superiore evidenzia una situazione spaziale ortologica.

Il divario tra le due basi ossee è, comunque, modesto.

c) *Forma mista.* – La situazione spaziale abnorme interessa entrambe le basi mascellari.

L'anomalia è di tipo quasi esclusivamente posizionale: infatti, i valori dimensionali, sia del mascellare che della mandibola, rientrano nell'ambito della norma biologica.

Digitized by Google

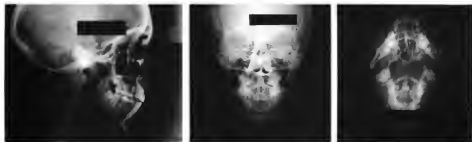



Fig. 11. Teleradiografie nelle tre dimensioni dello spazio. *A sinistra*: laterolaterale; *al centro*: postero-anteriore; *a destra*: assiale.

2. *Open-bite scheletrico.* – Tutte le forme cliniche sono per lo più di tipo misto in quanto l'anomalia interessa entrambi i mascellari.

L'anomalia è generalmente di tipo posizionale e strutturale, simmetrica o asimmetrica.

La crescita si svolge in postrotazione mandibolare. Tale evoluzione dinamica è favorevole alla III classe scheletrica; è, invece, sfavorevole all'*open-bite* scheletrico, che, in tali forme cliniche, raggiunge i massimi valori.

La genesi di questa forma va ricercata nel biotipo dinamico, portatore della disgnazia, cui si sommano fattori esogeni, quali: ipertrofia tonsillare, alterata postura della lingua, etc.

3. *Deep-bite scheletrico.* – Anche le disgnazie di tale gruppo sono quasi tutte di tipo misto, simmetriche o asimmetriche.

La crescita è prevalentemente orizzontale con anterotazione esagerata della mandibola. Tale dinamica di crescita è sfavorevole sia per la III classe scheletrica che per la dimensione verticale scheletrica.

Diagnosi

In qualsiasi disciplina medica la diagnosi è la risultante di un processo di analisi e di sintesi che permette l'oggettivazione dello stato morboso.

In o. il problema diagnostico è ancora più complesso perché è necessario valutare anche, e soprattutto, il tipo di crescita correlato con l'evoluzione dell'anomalia: esso, infatti, può essere favorevole o sfavorevole all'evoluzione dell'anomalia disgnatica. Inoltre la crescita può essere terminata: in tal caso, la terapia e la valutazione prognostica devono essere orientate in senso completamente diverso.

Sulla scorta dei principi esposti, la diagnosi ortognatodontica non può essere soltanto la conoscenza di una situazione statica, bensì l'individuazione locale dell'anomalia, valutata, però, nel contesto del processo dinamico della crescita individuale in stretta correlazione con il tipo maxillofacciale.

L'altro aspetto importante è la valutazione auxologica, che orienta sul particolare momento della curva di crescita relativo all'inizio del trattamento correttivo. Non valutare tale aspetto significa compromettere la validità della terapia, oltre che inficiare la validità del giudizio prognostico.

Sulla base di quanto esposto la diagnosi ortognatodontica acquista caratteristiche particolari, in quanto comporta: 1) l'oggettivazione statica dell'anomalia; 2) la valutazione dinamica nel contesto del tipo di crescita individuale; 3) il rilievo del momento auxologico.

In conclusione: la diagnosi ortognatodontica acquista significato solo se essa è di tipo « dinamico-auxologico » (E. Giannì, 1975; 1980).

Il raggiungimento di tale obiettivo è basato sull'esame clinico, sull'esame dei modelli, sull'indagine cefalometrica, sullo studio radiografico del polso e della mano.

L'*esame clinico* comprende: studio del biotipo, valutazione dello stato di salute generale, valutazione della maturazione psicofisica, esame facciale, delle parti molli, della funzione respiratoria, dell'atto della deglutizione, della fonazione, della componente buccodentaria, della cinematica mandibolare.

L'*esame dei modelli* valuta la classe dentaria, la presenza e la posizione degli elementi dentari sull'arcata, la curva di Spee, l'*overbite* e l'*overjet*, le distanze intercanina, interpremolare, intermolare, la presenza di asimmetria delle arcate, la presenza di disarmonie denti-arcata.

L'*indagine cefalometrica* illumina sull'evoluzione dinamica della disgnazia. Essa deve essere condotta nelle tre dimensioni dello spazio e valutata nel contesto dell'esame clinico ortognatodontico (fig. 11). Inoltre la valutazione cefalometrica deve essere attuata con rigore scientifico sulla base di un sistema valido sul piano clinico-operativo (fig. 12).

Lo *studio radiologico del polso e della mano* rivela la situazione auxologica (fig. 13) evidenziando la dinamica della crescita staturale, che, a sua volta, è strettamente correlata con la crescita stomatognatica. L'aspetto auxologico va pertanto interpretato quale elemento di studio della quarta dimensione.

L'individuazione del potenziale di crescita in funzione dell'età permette all'ortodontista di orientarsi, sia sul momento più favorevole d'inizio del trattamento, sia sul tipo di trattamento stesso da instaurare.

Sulla base degli elementi descritti si può concludere che la diagnosi ortognatodontica deve essere dinamico-auxologica, in armonia con le acquisizioni più recenti in tema di accrescimento, di fisiologia neuromuscolare stomatognatica, di cibernetica applicata.

Terapia ortognatodontica

L'obiettivo primario del trattamento correttivo ortognatodontico, in fase dinamica, deve comportare prioritariamente la correzione spaziale delle basi mascellari di supporto.

Digitized by Google

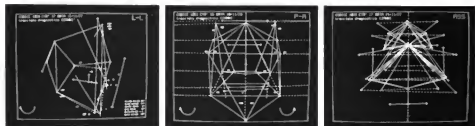



Fig. 12. Sistema Gianni di valutazione cefalometrica. *A sinistra*: proiezione laterolaterale; *al centro*: proiezione postero-anteriore; *a destra*: proiezione assiale.

Fig. 13. Radiografia del polso e della mano oggettivante la situazione auxologica.

Il trattamento ortodontico, a sua volta, acquista significato soltanto se finalizzato all'eliminazione delle interferenze dentarie che ostacolino il riposizionamento delle ossa mascellari.

La valutazione auxologica condiziona il tipo di trattamento correttivo e le sequenze operative nell'applicazione clinica.

Secondo lo scrivente, le varie fasi della terapia correttiva vanno così riassunte: 1) condizionamento psicologico dei familiari e del bambino; 2) bonifica del cavo orale; 3) applicazioni locali a scopo preventivo; 4) istruzioni sul controllo della placca batterica e sul tipo di alimentazione; 5) eliminazione delle interferenze occlusali; 6) trattamento ortognatodontico; 7) allineamento dentario sull'arcata in armonia con le basi mascellari e la componente neuromuscolare; 8) contenzione; 9) riequilibrio occlusale.

In chiave strettamente specialistica, sulla scorta della classificazione « tassonomica », l'orientamento correttivo può essere specificato come segue.

Prime classi scheletriche

1. *Normoverti-bite scheletrico.*

a) *Forma ipoplasica primaria.* – La problematica correttiva consiste essenzialmente nell'avulsione di 4 elementi dentari permanenti al fine di ricostituire l'armonia tra componente dentaria e base ossea di supporto.

L'allineamento sull'arcata è ottenuto successivamente mediante multibandaggio.

Infine, l'applicazione di un posizionatore, costruito sui dati cefalometrici, stabilizza il risultato ottenuto.

Il riequilibrio occlusale rappresenta la fase finale della terapia.

b) *Forma ipoplasica secondaria.* – Comporta l'indicazione clinica della disgiunzione rapida o lenta della sutura palatale.

Successivamente, multibandaggio, contenzione e riequilibrio occlusale completano il trattamento.

c) *Forma macrodontica.* – È indicata l'avulsione di 4 elementi dentari permanenti.

Il divario esistente tra eccesso della componente dentaria e base ossea di supporto giustifica, sul piano biologico, le avulsioni dentarie.

Le fasi successive di trattamento sono le stesse di quelle indicate nella forma ipoplasica.

d) *Forma mesializzata.* – La problematica consiste nella distalizzazione dell'arcata dentaria superiore mediante applicazione di trazione extraorale sui molari, di tipo cervicale (fig. 14, *a sinistra*).

Se la mesializzazione è localizzata al settore incisale, l'applicazione di un'apparecchiatura rimovibile rende possibile, mediante attivazione dell'arco vestibolare, la riposizione sull'arcata degli incisivi.

e) *Forma biprotrusa.* – Il trattamento deve consistere nell'avulsione di 4 elementi dentari e, successivamente, nella riposizione distale del settore frontale.

L'applicazione di trazioni extraorali e il multibandaggio rappresentano i presidi terapeutici più rispondenti al controllo dell'ancoraggio e alla correzione della biproalveolia.

2. *Open-bite scheletrico.*

a) *Forma spinale.* – Il trattamento terapeutico della

Digitized by Google

Fig. 14. *A sinistra*: trazione di tipo cervicale applicata sui molari superiori. *A destra*: trazione extraorale di tipo alto, applicata sui molari superiori.

variante spinale dell'*open-bite* scheletrico consiste nell'applicazione della trazione extraorale alta sui molari superiori (E. Giannì, 1976; fig. 14, *a destra*).

L'applicazione della forza alla parte posteriore dell'arco dentale postinclina il piano palatale (F. F. Schudy e G. F. Schudy, 1975).

A sua volta la postinclinazione del piano palatale sposta verso il basso gli incisivi con tendenza alla chiusura del morso.

b) *Forma mandibolare.* – In fase dinamica il problema terapeutico consiste nel modificare il vettore di crescita sfavorevole della mandibola dalla postrotazione in anterotazione.

I mezzi terapeutici comprendono le estrazioni, l'applicazione della trazione extraorale diretta (mentoniera a trazione verticale), l'applicazione nel vestibolo di un'apparecchiatura rimovibile.

Le estrazioni rappresentano un atto squisitamente terapeutico in quanto, con l'avanzamento del fulcro, favoriscono la crescita della mandibola in senso antiorario.

L'applicazione della trazione extraorale diretta verticale si giustifica in quanto la sua azione favorisce l'anterotazione della mandibola, lo spostamento verso l'avanti e verso l'alto del pogonion, l'aumento dell'angolo facciale.

L'inserimento nel vestibolo di un'apparecchiatura rimovibile trova la sua indicazione nell'azione di stimolo e di rimodellamento della funzione neuromuscolare stomatognatica.

c) *Forma occluso-posizionale.* – Il trattamento correttivo consiste nella eliminazione dei fattori peristatici e nella rieducazione muscolare mediante l'ausilio di un'apparecchiatura rimovibile inserita nel vestibolo, di tipo correttore morfofunzionale (E. Giannì, 1975; fig. 15).

d) *Forma mista.* – Il trattamento terapeutico va approntato in rapporto alle caratteristiche cliniche che la malocclusione presenta.

3. *Deep-bite scheletrico.*

a) *Forma dentaria.* – La problematica correttiva va oggettivata nella correzione della dimensione verticale scheletrica carenziale.

Il presidio terapeutico che meglio risponde è rappresentato dal monoblocco; tale tipo di apparecchio, infatti, permette, con l'ausilio dei piani inclinati, di aumentare la dimensione verticale scheletrica attraverso la crescita dei processi alveolari dei denti posteriori.

b) *Forma dinamica.* – Anche in questo caso l'applicazione del monoblocco rappresenta il mezzo terapeutico più rispondente, sia per contrastare la crescita orizzontale della mandibola, sia per aumentare la dimensione verticale scheletrica.

c) *Forma genetica* (*morsus tectus*). – La correzione della disgnazia consiste nella vestibolarizzazione degli incisivi superiori, nell'avanzamento della mandibola, nell'aumento della dimensione verticale scheletrica. L'applicazione di un monoblocco con molla a laccio, inserita a livello della faccia palatale degli incisivi superiori, trova la sua applicazione clinica nella correzione della disgnazia.

L'attivazione della molla a laccio determina la vestibolarizzazione degli incisivi superiori; la mesializzazione della mandibola è così favorita, mentre l'infragnazia posteriore è corretta con l'ausilio dei piani inclinati del monoblocco (E. Giannì, 1972 a; b).

Seconde classi scheletriche

1. *Normoverti-bite scheletrico.*

a) *Forma maxillare.* – Il trattamento terapeutico consiste nell'eliminazione del fattore esogeno e, soprattutto, dell'ostacolo alla crescita verso l'avanti del mascellare superiore.

Il presidio terapeutico che meglio risponde è rappresentato dall'applicazione di una trazione extraorale di tipo combinato (fig. 16).

b) *Forma mandibolare.* – Il trattamento correttivo deve essere teso all'eliminazione degli ostacoli interferenziali all'avanzamento della mandibola.

In questa forma trova applicazione l'apparecchio rimovibile tipo monoblocco.

c) *Forma mista.* – La terapia è orientata, sia a contrastare il potenziale di crescita del mascellare superiore mediante applicazione sui molari della trazione extraorale

Fig. 15. Correttore morfofunzionale Giannì.

Fig. 16. Trazione extraorale di tipo combinato applicata sui molari superiori.

di tipo combinato, sia a favorire la mesializzazione della mandibola mediante inserimento di un attivatore.

2. *Open-bite scheletrico.*

a) *Forma spinale.* – L'applicazione sui molari di una trazione extraorale di tipo alto trova la sua indicazione clinica in questa forma.

La trazione extraorale di tipo alto, applicata sui molari, postinclina il piano spinale; il fulcro, a livello della zona dentale posteriore, viene così a essere eliminato, mentre la mandibola riprende la sua crescita verso l'avanti.

Unitamente al *tipping* del piano spinale, gli incisivi subiscono un movimento di spostamento verso il basso: pertanto, tale tipo di trattamento è particolarmente indicato nei casi in cui l'*open-bite* scheletrico è associato all'*open-bite* dentario.

b) *Forma mandibolare strutturale.* – È la forma classica dell'*open-bite* scheletrico.

I mezzi terapeutici per modificare il vettore di crescita sfavorevole della mandibola comprendono: 1) le estrazioni; 2) l'applicazione della trazione extraorale diretta (mentoniera a trazione verticale); 3) l'applicazione nel vestibolo di un'apparecchiatura rimovibile.

Le estrazioni, secondo lo scrivente, rappresentano l'atto terapeutico più importante, e particolarmente indicato nelle seconde classi scheletriche. Le estrazioni dentarie, infatti, facendo avanzare il fulcro verso l'avanti, modificano in maniera irreversibile la dinamica biotipologica sfavorevole della postrotazione mandibolare.

L'applicazione della trazione extraorale diretta verticale si giustifica perché favorisce l'anterotazione della mandibola, lo spostamento verso l'alto e verso l'avanti del pogonion, l'aumento dell'angolo facciale.

L'inserimento nel vestibolo di un'apparecchiatura rimovibile trova la sua indicazione nell'azione di stimolo e di rimodellamento della funzione neuromuscolare stomatognatica.

È controindicato l'uso dell'attivatore, la cui applicazione, in questi casi, comporterebbe, un aggravamento della crescita sfavorevole in postrotazione.

c) *Forma occluso-posizionale.* – Il trattamento correttivo consiste nell'eliminazione dei fattori esogeno-peristatici che ostacolano l'avanzamento della mandibola.

L'applicazione di un correttore morfofunzionale tipo Gianni e l'eliminazione di interferenze interdentarie rappresentano i pilastri del trattamento correttivo.

La trazione extraorale alta indiretta, applicata sui molari, può anche essere indicata quando sono da intrudere molari estrusi.

d) *Forma mista.* – Il trattamento terapeutico va approntato in rapporto alle caratteristiche cliniche che la malocclusione presenta: pertanto, i presidi terapeutici già illustrati nelle altre forme cliniche possono trovare la loro applicazione clinico-operativa.

3. *Deep-bite scheletrico.*

a) *Forma maxillare.* – La problematica correttiva si incentra nell'applicazione di una trazione extraorale cervicale sui molari (Wieslander e Buck, 1975) e di un monoblocco.

La trazione extraorale ha la finalità di contrastare la crescita maxillare; il monoblocco, invece, di controllare la crescita verticale dei processi alveolari dei denti posteriori e, pertanto, correggere il *deep-bite* scheletrico.

b) *Forma mandibolare-dinamica.* – È la disgnazia classica che risponde *selettivamente* all'applicazione dell'attivatore (Woodside, 1973).

L'azione dell'attivatore, costruito con il morso in avanzamento, si estrinseca, sia stimolando la crescita condilare, sia eliminando le interferenze dentarie all'avanzamento della mandibola.

c) *Forma mista.* – Esiste l'indicazione clinica dell'applicazione della trazione extraorale e del monoblocco.

La trazione extraorale ostacola il potenziale di crescita verso l'avanti del mascellare superiore; il monoblocco favorisce l'avanzamento della mandibola.

Terze classi scheletriche

1. *Normoverti-bite scheletrico.* – Si tratta della III classe scheletrica meno grave: il divario sul piano sagittale è, invero, modesto.

La dimensione verticale scheletrica, che permane nell'ambito della norma biologica, evidenzia un tentativo di compenso alla disarmonia sagittale delle basi ossee.

Fig. 17. Teleradiografia postero-anteriore. Trazione postero-anteriore tipo Delaire.

a) *Forma maxillare.* – L'applicazione di una trazione posteroanteriore tipo « maschera Delaire » (fig. 17) permette il trattamento della disgnazia. L'applicazione della maschera Delaire, infatti, comporta trazione delle fibre suturali; la trazione delle fibre comporta, a sua volta, stimolazione osteoblastica, apposizione di nuovo osso, correzione della disgnazia.

b) *Forma mandibolare.* – Il potenziale sfavorevole della crescita mandibolare può essere contrastato dall'applicazione della mentoniera di tipo *obliquo* (passante a livello condilare; E. Giannì, 1975).

È anche indicato il ricondizionamento della postura linguale contro il palato: infatti, la postura linguale influenza l'espansione biologica della base apicale mascellare.

c) *Forma mista.* – Anche in questa forma trova indicazione la maschera Delaire, per la sua duplice azione di trazione in direzione posteroanteriore sul mascellare superiore e di ostacolo alla crescita verso l'avanti della mandibola.

2. *Open-bite scheletrico.* – Sono le disgnazie più gravi, a evoluzione progressiva, che interessano generalmente entrambi i mascellari. Possono essere simmetriche o asimmetriche.

La loro evoluzione si estrinseca prevalentemente sul piano verticale.

Le finalità terapeutiche, in fase di crescita, sono da individuarsi nella riposizione in direzione mesiale del mascellare superiore e nel contrasto al potenziale di crescita mandibolare; nella correzione dell'*open-bite* scheletrico, il presidio terapeutico è rappresentato dall'applicazione della maschera Delaire per un periodo di tempo di almeno 12 ore al giorno.

Il vettore degli elastici deve essere orientato verso il basso e verso l'avanti: non tener conto di tale accorgimento significa aggravare l'*open-bite* scheletrico invece di correggerlo.

La trazione posteroanteriore deve essere portata per tutto il periodo dinamico, con particolare impegno nei momenti più attivi della crescita.

3. *Deep-bite scheletrico.* – Sono disgnazie quasi sempre di tipo misto.

Il trattamento terapeutico può consistere inizialmente nell'applicazione di una placca superiore masticante, che permetta l'espansione del palato e l'aumento della dimensione verticale scheletrica (V. Sassouni, 1972) e di una mentoniera di tipo cervicale che ostacoli la crescita orizzontale della mandibola (E. Giannì, 1976).

L'eventuale successiva applicazione di una trazione posteroanteriore durante tutta la fase dinamica della crescita può completare il trattamento ortopedico della disgnazia.

Chirurgia ortognatodontica

Alla luce delle moderne acquisizioni, è oggi possibile affermare che la problematica chirurgica ortognatodontica troverebbe una modesta applicazione clinica se le disgnazie maxillofacciali fossero diagnosticate precocemente e trattate con mezzi ortognatodontici adeguati e validi.

Questa considerazione di fondo trova supporto nelle possibilità di controllo della crescita ortognatodontica dell'apparato stomatognatico mediante azione di ricondizionamento neuromuscolare e applicazione di semplici apparecchiature ortopediche.

Una volta esaurita la fase dinamica della crescita, la riposizione spaziale delle ossa mascellari può effettuarsi solo con metodiche chirurgiche.

Va, però, subito sottolineato che l'intervento chirurgico è solo una fase del piano terapeutico. Comunque, come premessa al trattamento chirurgico va formulata la diagnosi ortognatodontica in chiave dinamico-tridimensionale, diagnosi che, non solo deve evidenziare la sede o le sedi della disgnazia, ma anche, e soprattutto, i vettori che la disgnazia stessa ha seguito nella sua evoluzione formativa (C. Curioni ed E. Giannì, 1974). Infatti, l'evidenziazione della sede orienta su quale segmento osseo intervenire; invece, la conoscenza dei vettori permette di individuare le modalità della riposizione spaziale delle basi ossee.

Fig. 18. Programmazione dell'intervento chirurgico nei tre piani dello spazio.

La correzione chirurgica non può essere quindi uniplanare, ma deve estrinsecarsi nei tre piani dello spazio (E. Giannì, C. Curioni, A. Veicsteinas, 1975; fig. 18).

Non tenere conto di tali presupposti significa creare le premesse per la comparsa della « recidiva », che, forse, si potrebbe definire, in chiave critica, « carenza di conoscenza della problematica ».

Lo scrivente ha messo in evidenza la « diagnosi dinamica del passato » quale nuovo concetto di chirurgia ortognatodontica (E. Giannì, 1980; 1982). La « diagnosi dinamica del passato » ricerca e individua la dinamica che la disgnazia ha seguito nella sua evoluzione spaziale formativa.

Il *pattern* dinamico, così visualizzato, permette di programmare l'intervento nei tre piani dello spazio al fine di ripristinare la morfologia dell'apparato stomatognatico in armonia con la componente neuromuscolare, le multifunzioni che si estrinsecano a livello orale, la postura craniomandibolare.

Una volta programmata la riposizione spaziale delle ossa mascellari secondo i principi suesposti, si effettua successivamente il *check-up* ortodontico, di allineamento degli elementi dentari in armonia con la posizione spaziale che le ossa mascellari occuperanno al momento dell'intervento chirurgico.

La chirurgia ortognatodontica, una volta formulata la diagnosi dinamico-tridimensionale secondo i concetti suesposti, va articolata nelle seguenti fasi: 1) riposizione ortodontica degli elementi dentari in armonia con la posizione spaziale che le ossa mascellari occuperanno chirurgicamente secondo il piano terapeutico programmato; 2) intervento chirurgico ortognatodontico; 3) eventuale ulteriore trattamento ortodontico; 4) contenzione; 5) riequilibrio occlusale; 6) eventuale ripristino protesico.

Solo se saranno rispettate le fasi illustrate sarà possi-

Digitized by Google

bile ottenere un risultato valido in armonia con le leggi della biologia e della fisiologia neuromuscolare.

Da un punto di vista strettamente chirurgico le tecniche operative di elezione, secondo lo scrivente, sono: l'osteotomia « Le Fort 1 » e la *sagittal splitting technique* secondo Obwegeser-Dal Pont.

L'osteotomia Le Fort 1 interessa il mascellare superiore (H. Obwegeser, 1969). Le varianti osteotomiche della procedura chirurgica rendono possibile il riposizionamento del mascellare nei tre piani dello spazio.

La *sagittal splitting technique* interessa la mandibola: essa permette lo spostamento, non solo in senso anteroposteriore (come era stato impostato l'intervento), ma anche sul piano orizzontale (correzione, ad es., di laterodeviazioni) e sul piano verticale (abbassamento dell'arco mandibolare in sede posteriore con allungamento del ramo e innalzamento dell'arco mandibolare in sede anteriore). Questa tecnica permette la combinazione di qualsiasi movimento mediante una osteotomia sagittale (H. Obwegeser, 1971). La qualificazione di *sagittale* va quindi riferita solo alla direzione di conduzione del taglio osteotomico e non alla dinamica degli spostamenti che tale intervento permette. È pertanto lecito e giustificato definire sempre *sagittale* la *splitting technique* anche quando essa è divergente per l'obliquità dei rami. In questi casi, l'osteotomia non interesserà, ovviamente, il bordo posteriore (E. Gianni, C. Curioni, A. Veicsteinas, 1975).

Non è possibile terminare il capitolo della chirurgia ortognatodontica senza accennare ai nuovi orientamenti che sono alla base del trattamento precoce, con metodiche chirurgiche, delle *sindromi del I arco branchiale* e del *I e II arco branchiale*. La sintomatologia clinica della *sindrome del I arco branchiale* (sindrome oromandiboloauricolare) è rappresentata da: macrostomia, emignazia, malformazioni auricolari interessanti trago, radice, e tratto ascendente dell'elice, conca auricolare.

Invece, la sindrome che coinvolge il *I e il II arco branchiale*, è caratterizzata, oltreché dalla macrostomia e dall'emignazia, dalla partecipazione al quadro malformativo di tutto l'orecchio esterno.

La genesi formale va individuata in un difetto del mesoderma che va a costituire lo scheletro di un'emifaccia durante il periodo organogenetico.

La laterodeviazione mandibolare verso il lato malformato e l'alterazione occlusale rappresentano i fattori morfogenetici che aggravano progressivamente il quadro malformativo.

Non è pensabile, pertanto, in tali casi, istituire un trattamento ortopedico senza prima avere corretto chirurgicamente l'ipoplasia mandibolare e, pertanto, la laterodeviazione.

L'ipoplasia mandibolare può essere corretta chirurgicamente mediante innesto composito di costola, ossa e cartilagine (E. Gianni e G. Bortot, 1981).

Una volta ripristinato il rapporto interdentario e riportata in asse la mandibola, è attuabile la terapia ortopedica mediante l'applicazione di apparecchiature funzionali che rendono possibile una crescita ortologica stomatognatica.

Sulla base di tali considerazioni, lo scrivente è del parere che *non può più essere accettato il concetto di intervenire chirurgicamente, sempre e solamente, alla fine del periodo dinamico della crescita.*

Nelle sindromi malformative unilaterali l'intervento chirurgico trova la sua indicazione clinica *non appena la malformazione sia stata diagnosticata, indipendentemente dal periodo cronologico e dallo stato di maturazione ossea.*

Attendere la fine della crescita significherebbe permettere alla malformazione di esplicare sempre di più i suoi effetti negativi, complicando ulteriormente, e in parte anche compromettendo, il risultato finale della terapia.

In conclusione: è possibile affermare che la chirurgia ortognatodontica acquista significato solo se attuata nell'ambito del trattamento correttivo.

Il trattamento correttivo comprende varie fasi operative di cui *la fase chirurgica rappresenta solo un momento programmato sulla base della « diagnosi dinamica del passato ».*

Inoltre va sottolineato che la chirurgia ortognatodontica ha, sul piano operativo, limiti che le leggi biologiche non permettono di superare.

Infine, sul piano psicologico, non sempre, e comunque non completamente, il trattamento correttivo, effettuato dopo la fase dinamica della crescita, contribuisce a correggere gli aspetti psicologici negativi e le alterazioni caratteriali che l'evolversi e lo stabilizzarsi della malocclusione hanno comportato.

Bibliografia

Arlen H., *The Otomandibular Syndrome*, in Gelb H., *Clinical Management of Head, Neck and TMJ Pain and Dysfunction*, 1977, Saunders, Philadelphia.
Costen J. B., *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1934, **43**, 1.
Curioni C., Gianni E., *Minerva Stomatol.*, 1974, **23**, 175.
Dawson P. E., *Evaluation, Diagnosis and Treatment of Occlusal Problems*, 1974, Mosby, St. Louis.
Diamond S., Baltes B., *Chicago Med. Sch. Q.*, 1973, **32**, 41.
Diamond S., *Postgrad. Med.*, 1974, **56**, 54.
Fränkel R., *Funktions-Kieferortopädie und der Mundvorhof als apparative Basis*, 1967, Veb Verlag Volk und Gesundheit, Berlin.
Gelb H., *Clinical Management of Head, Neck and TMJ Pain and Dysfunction*, 1977, Saunders, Philadelphia.
Gianni E., *Rass. Int. Stomatol. Prat.*, 1958, 9, 72.
Gianni E., *Mondo Odontostomatol.*, 1972a, **14**, 402.
Gianni E., *Minerva Stomatol.*, 1972b, **21**, 149.
Gianni E., *Dental Cadmos*, 1975, **43**, 16.
Gianni E., *Ortognatodonzia clinica*, V, 1976, GMS, Milano.
Gianni E., *La nuova ortognatodonzia*, 1, 1980, Piccin, Padova.
Gianni E., *Ortognatodonzia e chirurgia ortognatodontica, comunicazione personale A.M.D.I.*, 1982, Milano.
Gianni E., Curioni C., Veicsteinas A., *Chirurgia gnato-ortopedica e risposta neuro-muscolare*, in *Relaz. II Congr. SIDO*, 1975, Ed. Soc. Tecn. Dent. Int., Milano.
Gianni E., Bortot G., *Potenzialità organogenetica e morfogenetica a livello dell'articolazione temporo-mandibolare*, in *Atti II Congr. Ital. Chirurgia maxillofacciale*, 1981, Monduzzi, Bologna.
Guichet N. F., *Principles of Occlusion*, 1970, Denar Corp., Anaheim.
Hoffer O., *Orthod. Fr.*, 1975, **26**.
Laskin D. M., *IADA*, 1969, **79**, 147.
Lieb M. M., *Oral Orthopedics*, in Gelb H., *Clinical Management of Head, Neck and TMJ Pain and Dysfunction*, 1977, Saunders, Philadelphia.
Lieberman L., *Am. J. Orthod. (Abstr.)*, 1977, **72**, 335.
Lucia V. O., *Modern Gnathological Concepts*, 1961, Mosby, St. Louis.
Martignoni M., *Riv. Ital. Stomatol.*, 1967, **22**, 845.
Obwegeser H., *Plast. Reconstr. Surg.*, 1969, **43**, 351.
Obwegeser H., *Deformities of the Jaws*, in Mustardé J. C., *Plastic Surgery in Infancy and Childhood*, 1971, Livingstone, Edinburgh.
Roux W., *Entwicklungsmechanik der Organismen*, I, II, 1895, Engelmann, Leipzig.
Sassouni V., *Am. J. Orthod.*, 1972, **61**, 255.
Schudy F. F., Schudy G. F., *Am. J. Orthod.*, 1975, **67**, 57.
Schwartz L. L., *J. Chronic Dis.*, 1956, **3**, 284.
Shore N. A., *Temporomandibular Joint Dysfunction and Occlusal Equilibration*, 1976, Lippincott, Philadelphia.
Wieslander L., Buck D. L., *Am. J. Orthop.*, 1975, **66**, 294.
Woodside D. G., *Trans. Eur. Orthop. Soc.*, 1973, **49**, 443.

ENNIO GIANNÌ

ORTOMIXOVIRUS

Genere di virus ad RNA (famiglia *Orthomyxoviridae*) che raggruppa tutti i virus influenzali (v. INFLUENZA).

Gli ortomixovirus erano genericamente inclusi, in passato, nel gruppo dei mixovirus (v.) insieme ai virus attualmente appartenenti alla famiglia *Paramyxoviridae* (v. PARAMIXOVIRUS), a causa della comune affinità per mucoproteine presenti sulla membrana dei globuli rossi di varie specie animali. La successiva definizione di numerose differenze, sia di ordine morfologico che di ordine biochimico, ha portato all'attuale classificazione di questi virus in famiglie distinte.

Dal punto di vista morfologico, gli o. consistono in particelle a struttura generalmente sferoidale con un diametro esterno di ca. 110 nm, anche se in talune condizioni si possono osservare forme filamentose; i virus sono costituiti da un nucleocapside a simmetria elicoidale circondato da una membrana esterna sensibile all'etere ricoperta da corte proiezioni spicolari con proprietà emoagglutinante o neuraminidasica. L'emoagglutinina virale è costituita da due molecole glicoproteiche di p. m. 75.000 ed è responsabile dell'agglutinazione dei globuli rossi di numerose specie animali da parte degli o. L'emoagglutinina interagisce con uno specifico recettore sulla membrana dei globuli rossi; questo recettore rappresenta anche il substrato per la neuraminidasi virale, costituita da 4 molecole polipeptidiche con p. m. di ca. 60.000, la cui azione risulta nel distacco del virus dai globuli rossi, che, successivamente, non possono più essere agglutinati dal virus.

L'antigene tipospecifico associato alla nucleoproteina virale (NP), che può essere dimostrato mediante reazione di fissazione del complemento, distingue i virus influenzali nei tre tipi A, B e C. Gli antigeni dell'emoagglutinina (HA) e della neuraminidasi (NA), dimostrabili mediante reazioni di inibizione dell'emoagglutinazione e di inibizione dell'attività neuraminidasica, distinguono i tipi di virus influenzale nei vari sottotipi e ceppi. La continua occorrenza, soprattutto per il virus di tipo A, di varianti antigeniche minori dell'emoagglutinina e della neuraminidasi (*antigenic drift*) e l'improvvisa occorrenza di varianti maggiori (*antigenic shift*) sono alla base del periodico ricorrere delle epidemie e delle pandemie influenzali (v. INFLUENZA).

Altri antigeni tipospecifici sono rappresentati dalla proteina M, associata alla parte interna della membrana pericapsidica, e dall'antigene associato alla RNA-polimerasi virale, entrambi dimostrabili mediante reazione di fissazione del complemento.

Il genoma degli o. consiste in 8 distinti segmenti di RNA lineare a singola elica con p. m. pari a $2\text{-}4 \cdot 10^6$.

La struttura segmentata del genoma virale facilita i fenomeni di ricombinazione tra diversi ceppi di virus influenzali appartenenti allo stesso gruppo, fenomeni che sono probabilmente alla base dell'emergenza di varianti antigeniche maggiori del virus influenzale di tipo A.

L'RNA degli o., che non è infettante, è dotato di polarità antimessaggera e viene utilizzato come stampo dalla RNA-polimerasi RNA-dipendente associata alla ribonucleoproteina virale per la sintesi della catena complementare.

Gli o. penetrano nelle cellule dopo l'adsorbimento a specifici recettori di membrana. Tutte le proteine virali sono sintetizzate nel citoplasma delle cellule anche se il nucleo è coinvolto nella sintesi della nucleoproteina. Il virus emerge dalla cellula ospite per gemmazione, trascinandosi via frammenti della membrana cellulare preventivamente modificata e contenente la emoagglutinina e la neuraminidasi virali.

Il furetto e il topo sono gli animali più sensibili alla infezione sperimentale con gli o. umani. Gli o. selvaggi vengono isolati usualmente su uova embrionate di pollo, anche se alcuni sistemi cellulari, come le colture di rene di cane, costituiscono un valido substrato alternativo.

Bibliografia

Davis B. D., Dulbecco R. *et al.* eds., *Microbiology*, 1980, 3 ed., Harper & Row, Hagerstown.
Luria S. E., Darnell J. E. jr. *et al.*, *General Virology*, 1978, 3 ed., Wiley, New York.

STEFANO VELLA & GIOVANNI ROCCHI

ORTORADIOGRAFIA

Sin.: ortodiagrafia. - F. *orthodiagraphie*. - I. *orthodiagraphy*. - T. *Orthodiagraphie*. - S. *ortodiagrafía*.

Procedimento radiologico ideato da Moritz per correggere l'ingrandimento e la deformazione dell'immagine radiologica del cuore e dei grossi vasi, quale risulta sia all'esame radioscopico che a quello radiografico eseguiti alle usuali distanze focali.

Più generalmente, però, il termine ortoradiografia si riferisce a ogni metodica e apparecchiatura radiologica che consenta di rilevare correttamente la forma e la grandezza di ogni struttura del corpo umano, evitando le deformazioni e gli ingrandimenti delle immagini.

Il metodo originario, che ha oggi solo valore storico, in quanto superato dalle moderne tecniche teleradiografiche, consisteva nel segnare con una matita su di un foglio di carta, o direttamente sullo schermo fluorescente, i singoli punti che formano il profilo dell'immagine cardiovascolare rilevabile radioscopicamente quando, per mezzo di un opportuno diaframma, di tutto il fascio conico di raggi emessi normalmente dal tubo radiologico, ci si serva soltanto del fascio centrale, o di un fascio estremamente piccolo di raggi centrali.

Il tracciato che si ricavava, *ortoradiogramma* od *ortodiagramma*, riproduceva fedelmente l'esatto profilo del contorno cardiaco nelle sue reali dimensioni, qualunque fosse la distanza dalla sorgente radiante e dal piano sensibile, per essere ottenuto con raggi paralleli e non divergenti, e indipendentemente dalle variazioni volumetriche legate alla fase cardiaca, prendendosi in considerazione durante l'esame soltanto la diastole dei singoli punti del cuore.

RED.

ORTOSIMPATICO: v. NEUROVEGETATIVO SISTEMA.

ORTOTTICA E PLEOTTICA

F. *orthoptique et pléoptique*. - I. *orthoptics and pleoptics*. - T. *Orthoptik und Pleoptik*. - S. *ortóptica y pléoptica*.

Definizioni e premesse

L'ortottica è la branca dell'oculistica che si occupa di diagnosticare e curare con metodi non chirurgici le alterazioni funzionali dello strabismo (v.).

La pleottica si prefigge di diagnosticare e trattare i vari tipi di ambliopie funzionali (donde il suo nome, composto col gr. *pleo-* '... in più').

Nello strabismo concomitante, ove non vi sono alterazioni muscolari e l'angolo è eguale in tutte le posizioni di sguardo, viene perduta la visione binoculare singola. Al-

Digitized by Google

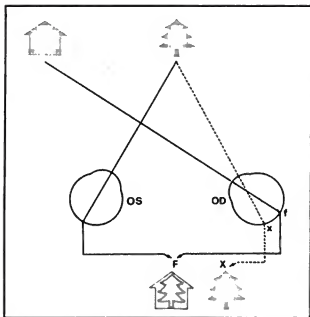
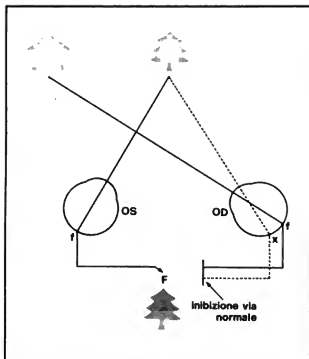



Fig. 1. Esotropia destra. Rappresentazione schematica della confusione (la fovea dell'occhio destro deviato vede una casa invece che un albero) e della diplopia (localizzazione errata dell'albero da parte dell'occhio deviato). L'occhio sinistro è quello fissante.

l'inizio il paziente ha *confusione,* poiché sulla fovea dell'occhio deviato cade un'immagine diversa da quella che raggiunge la fovea dell'occhio fissante (fig. 1); il paziente, inoltre, avverte il sintomo della *diplopia,* dovuto al fatto che l'immagine che cade sulla fovea dell'occhio fissante cade su un punto extrafoveale dell'occhio deviato che ha una localizzazione spaziale diversa (fig. 1). Pertanto il paziente percepisce due immagini dello stesso oggetto. Se lo strabismo si verifica nell'infanzia, sia la diplopia che la confusione possono essere eliminate mediante uno *scotoma* di *soppressione* (fig. 2). Le immagini che provengono dall'occhio deviato sono cancellate dalla corteccia visiva (soppressione).

Un altro meccanismo antidiplopico che si instaura nello strabismo è la *corrispondenza retinica anomala.* Per esso la localizzazione spaziale degli elementi retinici dell'occhio deviato si modifica quando entrambi gli occhi sono aperti. Essa si modifica in modo tale per cui, nonostante la deviazione strabica, il paziente può riuscire ad avere una percezione binoculare singola. Per es., il punto extrafoveale dell'occhio deviato ove cade la stessa immagine che colpisce la fovea dell'occhio fissante impara a localizzare tale immagine nella stessa direzione della fovea dell'occhio fissante, realizzando in tal modo un tentativo di riacquisire la visione binoculare nonostante un occhio deviato (fig. 3). Se questi meccanismi si prolungano nel tempo a carico dell'occhio deviato, quest'ultimo perde il suo potere risolutivo, o lo riduce notevolmente, instaurandosi così l'*ambliopia* (v.).

Pleottica

La p. si occupa, appunto, di curare l'ambliopia. A tal fine sono stati usati vari metodi, alcuni dei quali rivestono oggi solo un interesse storico. Prima di instaurare qualsiasi trattamento, è necessario porre una diagnosi certa di ambliopia. Ciò si farà nei soggetti collaboranti (al di sopra dei 2 anni di età) misurando il *visus* con degli ottotipi

Fig. 2. Scotomi da soppressione per evitare confusione e diplopia. L'occhio destro è deviato, l'occhio sinistro è quello fissante.

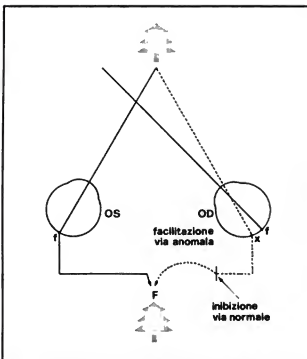



Fig. 3. Rappresentazione schematica della corrispondenza retinica anomala. L'occhio destro è deviato; l'occhio sinistro è quello fissante.

per illetterati. In generale *si definisce come ambliope un occhio il cui visus sia inferiore a quello dell'altro occhio di almeno 2/10 e non vi sia una giustificazione organica per tale calo visivo.* Esistono poi anche ambliopie bilaterali, per es. nell'ipermetropia elevata, nel nistagmo neuromuscolare, nei pazienti con cataratta congenita non operati subito dopo la nascita.

Se il soggetto non è cooperante (bimbi al disotto dei 2 anni di vita) la diagnosi di ambliopia verrà fatta in modo indiretto. Una forte anisometropia, una cataratta congenita, una lesione corneale centrale sono tutte situazioni che impediscono lo sviluppo visivo e pertanto foriere di ambliopia. Peraltro, la causa più frequente di ambliopia è lo strabismo. Se un paziente presenta una deviazione costante a carico di un occhio, questo sarà verosimilmente ambliopico e si dovrà instaurare un trattamento, per lo meno a scopo profilattico. Si dovrà escludere ogni patologia organica (distrofie maculari, atrofie ottiche, etc.), la cui presenza renderebbe il trattamento inefficace. Prima di iniziare un trattamento sarà bene valutare l'età del paziente. Le possibilità di successo decrescono con l'età: un'ambliopia profonda con *visus* inferiore ai 2/10 e perdita della capacità di fissare con la foveola può essere curata a 1-2 anni di vita, mentre a 6-8 anni sarà assai difficile normalizzare il *visus*; praticamente impossibile ogni trattamento oltre questa età.

Nei soggetti ove vi sia sufficiente collaborazione, è indicato l'esame della fissazione. Si vede, cioè, se il paziente usa, per fissare con l'occhio ambliope, la foveola (fissazione centrale) o una zona periferica (fissazione eccentrica). Non entriamo qui nel complesso problema della diagnosi differenziale tra fissazione eccentrica reale o apparente. Diciamo solo che la prognosi è molto più infausta in caso di fissazione eccentrica. La fissazione si studia con uno strumento, detto *visuscopio* (fig. 4), che consiste in un oftalmoscopio modificato che proietta sul fondo oculare varie mire, visibili dal paziente e dall'esaminatore.

Il metodo più antico, e ancora valido, per la terapia dell'ambliopia è l'*occlusione* dell'occhio normale. Essa va attuata facendo portare al paziente una benda da applicare sulla pelle, che va portata per tutta la giornata. Tale occlusione va protratta per alcune settimane, talora per mesi. È però indispensabile esaminare periodicamente il paziente, poiché il prolungato non uso dell'occhio normale, potrebbe favorire l'instaurarsi nello stesso di un'ambliopia di origine iatrogena.

Negli anni '50 ebbe molto successo una terapia dell'ambliopia definita *p. attiva.* Essa si basava, sostanzialmente, sul principio di stimolare in vario modo la fovea dell'occhio ambliope e di scoraggiare la fissazione con la zona periferica in caso di fissazione eccentrica (metodi di Bangerter e Cüppers). Tali tecniche hanno dato dei risultati immediati assai positivi; si è visto, però, che con l'andare del tempo le recidive erano numerose, per cui furono praticamente abbandonate dalla maggior parte degli oculisti, anche per l'impegno di tempo e danaro che esse richiedevano.

Negli ultimi vent'anni sono state messe a punto delle tecniche cosiddette di *penalizzazione ottica.* Con questi sistemi si favorisce la funzione dell'occhio ambliope, sfuocando con lenti, invece che occludendo, l'occhio normale. È così possibile avere una penalizzazione *per vicino* (che stimola la funzione dell'occhio ambliope solo nella visione per vicino) o *per lontano.* Infine si può prescrivere una penalizzazione *totale*, che fa usare, sia per vicino che per lontano, soltanto l'occhio ambliope. La penalizzazione per vicino può essere ottenuta, in modeste

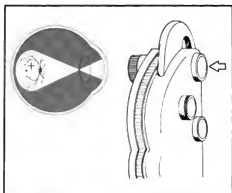



Fig. 4. Rappresentazione schematica del funzionamento di un visuscopio.

ambliopie, anche mediante la sola cicloplegia dell'occhio normale (penalizzandone cioè l'accomodazione onde la visione rimane nitida solo per lontano).

La penalizzazione ottica va usata quando il bambino non sopporta la benda e per motivi psicologici. Quando la visione dell'occhio ambliope è piuttosto bassa e l'occlusione dell'occhio fissante disturba la vita di relazione del bambino, si prescriverà una penalizzazione per vicino, che gli consentirà di usare l'occhio normale per lo meno nella visione per lontano. Indicazione assoluta per la penalizzazione è l'ambliopia nel nistagmo. Occludendo un occhio di un soggetto strabico con nistagmo, si aumenta l'intensità delle scosse, mentre una penalizzazione agisce spesso, in tal senso, in modo insignificante. Il nistagmo per motivi oculari e non neurologici è frequente nei bambini e può essere, a sua volta, causa di strabismo. Ancora, la penalizzazione va prescritta quando si debba trattare un'ambliopia in un soggetto che ha una visione binoculare normale. Qui l'occlusione, interrompendo la fusione, può creare uno strabismo.

La p. viene applicata, non solo all'ambliopia strabica, ma anche a quella anisometropica (in cui lo stato refrattivo dei due occhi è molto diverso [v. ANISOMETROPIA]) o da afachia chirurgica dovuta a cataratta congenita.

In quest'ultimo caso si usano, in genere, lenti a contatto e i risultati sono spesso poco soddisfacenti.

In conclusione: è importante sottolineare che la cura di un'ambliopia non sottintende sempre una guarigione, in quanto sono spesso possibili delle recidive e il paziente deve essere tenuto sotto controllo fino a 10-12 anni d'età.

Ortottica

L'o. si prefigge la diagnosi e la terapia delle alterazioni sensoriali della visione binoculare che si hanno nello strabismo concomitante, in cui l'angolo è uguale nelle varie posizioni di sguardo. Lo strabismo concomitante non è dovuto a deficit muscolari, ma a una perdita della coordinazione tra i due occhi per motivi numerosi e ancora non ben chiariti (v. STRABISMO).

L'o. si occupa anche della diagnostica dello strabismo paralitico, in cui uno o più muscoli sono deficitari e l'angolo varia nelle differenti posizioni di sguardo.

Digitized by Google

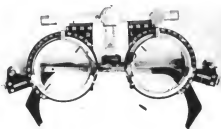
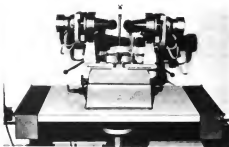



Fig. 5. Vetri striati di Bagolini.

Fig. 7. Sinottoforo.

La funzione dell'o. si è andata restringendo negli ultimi anni più alla diagnosi che alla terapia. Infatti tutte le terapie note fino a oggi si sono rivelate inefficaci per una normalizzazione della visione binoculare in tutti gli strabismi congeniti e in quelli acquisiti che siano insorti parecchio tempo prima dell'inizio della terapia. Se, da una parte, è quasi impossibile reinstaurare una visione binoculare normale nel paziente strabico, in termini di corrispondenza retinica normale, fusione motoria e stereopsi, se lo strabismo è insorto da tempo, d'altra parte si è visto, negli ultimi 10-15 anni, che si può instaurare, nel paziente con uno strabismo opportunamente ridotto con mezzi ottici o chirurgici a strabismo a piccolo angolo esteticamente irrilevante, una cooperazione binoculare piuttosto elevata anche se non normale. Tale cooperazione è stata definita da Bagolini *visione binoculare anomala* ed è sostenuta da una corrispondenza retinica anomala. In questi pazienti non vi è quasi mai soppressione, ma la stereopsi è quasi sempre assente.

La diagnostica ortottica è molto importante, poiché, insieme a un'attenta anamnesi, consente una valutazione prognostica del paziente. Quasi tutti i test che studiano la cooperazione binoculare si basano su sistemi in cui gli stimoli per i due occhi vengono presentati separatamente (metodi aploscopici). In tal modo è possibile rendersi conto se entrambi gli occhi partecipano alla visione in maniera normale (corrispondenza retinica normale) o anomala (corrispondenza retinica anomala) o se vi è soppressione dell'immagine di un occhio. Esistono vari test per tale esame. È importante però sottolineare che per

Fig. 6. Test per la stereopsi.

avere risposte qualitativamente valide, che rispecchino, cioè, la visione abituale del paziente, bisogna usare test che non introducano elementi artificiali nell'esame stesso. Pertanto bisogna usare stimoli che siano sufficientemente eguali per i due occhi (cioè che siano passibili di fusione) ed elementi di controllo per la binocularità. Test che seguono questi principi sono i vetri striati di Bagolini (fig. 5) e l'aploscopio a differenza di fase di Aulhorn. Altri test, che si discostano in maniera crescente dalla condizione di visione abituale, sono il sinottoforo, le luci di Worth e le immagini postume. Per brevità non ci addentriamo sui motivi per i quali tali test risultano più artificiali. Chi fosse interessato ai dettagli del problema può ricorrere alle indicazioni bibliografiche. Questi test sono peraltro utili quando si voglia valutare *quantitativamente* lo stato sensoriale di un paziente. Se un'anomalia sensoriale si è instaurata da poco, si avranno risposte anomale solo con i vetri striati, mentre agli altri test il paziente risulterà ancora normale. D'altronde, in corso di terapia, quando ancora tutti i test artificiali danno risposte anomale, saranno i vetri striati i primi a dare risposte normali.

Sempre con metodi aploscopici è importante misurare la *stereopsi*, cioè la capacità di apprezzare il senso della profondità o la terza dimensione. Tale esame si compie facendo indossare al paziente degli occhiali con lenti polaroidi o con lenti rosso-verdi (fig. 6) e sottoponendogli particolari test a difficoltà crescente. È importante notare che l'esame della stereopsi è utile per stabilire rapidamente la presenza o assenza della visione binoculare normale.

L'o. si preoccupa anche di misurare l'entità di una deviazione strabica, per consentire una corretta valutazione dell'entità dell'atto chirurgico che deve essere pianificato. L'*angolo di strabismo* viene misurato usando sia l'amblioscopio maggiore (*sinottoforo*) che i prismi. Il sinottoforo (fig. 7) è, essenzialmente, un aploscopio in cui gli stimoli da presentare ai due occhi — costituiti da diapositive di vario tipo — possono essere mossi sia dall'esaminatore che dal paziente (fig. 8). Si può così fare in modo che le immagini siano dirette sulle due fovee, dell'occhio fissante e di quello deviato, per misurare l'angolo obiettivo, poiché l'entità dello spostamento degli stimoli viene indicata in gradi su un'apposita scala. Si può anche, come accennato sopra, usare tale strumento per valutare lo stato sensoriale del paziente: in questo caso gli stimoli saranno mossi dal paziente stesso.

Digitized by Google

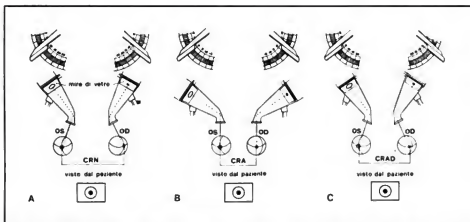



Fig. 8. Rappresentazione schematica del sinottoforo per lo studio dello stato sensoriale binoculare. In *A* si ha un caso di esotropia destra con corrispondenza retinica normale (CRN). Affinché il paziente abbia una percezione binoculare singola è necessario che i bracci dello strumento siano mossi fino a che le mire cadano sulle fovee di entrambi gli occhi (cioè sull'angolo obiettivo di strabismo). Se i bracci restassero a 0°, il paziente vedrebbe doppio. In *B* si ha un'esotropia destra con corrispondenza retinica anomala (CRA) armonica. La percezione binoculare singola si ha con i bracci dello strumento posti a 0°. Non è necessario portare gli stimoli all'angolo obiettivo. Il paziente ha instaurato una compensazione soggettiva dell'angolo di strabismo, eliminando la diplopia. In *C* si ha una CRA di tipo disarmonico. Vi è stato un adeguamento soggettivo parziale della deviazione strabica. Per avere una visione binoculare singola i bracci del sinottoforo devono essere mossi a metà strada tra la posizione 0° e la posizione in cui sarebbero se vi fosse una CRN cioè quando l'angolo obiettivo fosse uguale a quello soggettivo.

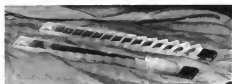



Fig. 9. Stecche di prismi a potere scalare a base orizzontale e verticale.

I prismi anteposti agli occhi consentono, anch'essi, la misurazione dell'angolo di strabismo. In tal caso si cercherà quel prisma che corregge l'angolo stesso e a tal fine si useranno: per lo strabismo convergente, prismi a base esterna, per quello divergente, prismi a base interna. Per gli strabismi verticali si useranno apposite stecche di prismi verticali (fig. 9). Tale metodo si avvicina più del sinottoforo alla condizione di visione abituale del paziente ed è quindi a esso preferibile dando valori migliori dell'angolo di strabismo e pertanto più attendibili per la correzione chirurgica.

Nello *strabismo paralitico* non si verificano le sequele sensoriali tipiche dello strabismo concomitante. Il paziente continuerà ad avere confusione e diplopia. La diagnostica ortottica qui si occuperà di evidenziare il muscolo o i muscoli deficitari. Si misurerà la deviazione strabica nelle nove posizioni di sguardo, per ricercare l'angolo di deviazione massima, che si avrà nel campo di azione del muscolo paralizzato o paretico. Viene fatto ricorso, inoltre, a tecniche di indagine soggettiva, come la *coordimetria* che si esegue con lo schermo di Hess-Lancaster (fig. 10), o di Lees. La coordimetria consente di rilevare, non solo il muscolo paralizzato, ma anche il suo antagonista che si sia contratturato come conseguenza della lesione iniziale (fig. 11). Tale esame va ripetuto periodicamente per seguire l'evoluzione di una paralisi e decidere quando essa sia stabilizzata (in genere dopo circa 6 mesi) per poter pianificare un intervento chirurgico.

Fig. 10. Coordimetro di Hess-Lancaster.

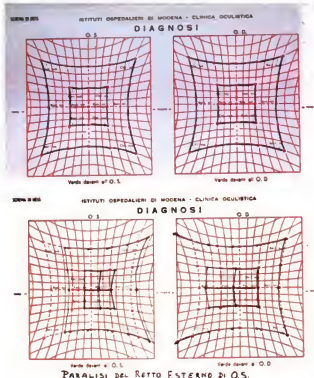



Fig. 11. Schema di Hess, realizzato con il coordinamento di Hess-Lancaster. Con tale apparecchio si mettono in rilievo i deficit muscolari e le contratture dei muscoli antagonisti. L'esame si esegue dissociando la visione del paziente, mediante anteposizione di occhiali rosso-verdi. Gli stimoli luminosi sono rossi e verdi e vengono mossi rispettivamente dall'esaminatore e dal paziente. *In alto* si osserva uno schema di Hess ottenuto in un soggetto normale. Le linee nere sovrapposte al reticolo rosso indicano la risposta del soggetto in esame. *In basso* è rappresentata la risposta di un paziente con un deficit del muscolo retto laterale sinistro e che presenta anche contrattura dei muscoli retti mediali di entrambi gli occhi. Si nota infatti come le linee nere, che corrispondono alla risposta del paziente, siano spostate rispetto a quelle del soggetto normale. Sullo schema sono stampati i campi d'azione dei vari muscoli oculari.

La *terapia ortottica*, come accennato sopra, trova al giorno d'oggi solo alcune indicazioni. Fino ad alcuni anni fa si è tentato, con vari strumenti (quello più usato dalla maggior parte degli oftalmologi è il sinottoforo), di normalizzare lo stato sensoriale del paziente strabico. Si è visto, però, che se anche era possibile normalizzare una corrispondenza retinica anomala o eliminare una soppressione, non si riusciva a reinstaurare una fusione motoria normale. Pertanto, ogni qualvolta non si fosse riusciti a riportare gli occhi in una condizione di assoluto parallelismo (ortotropia) il paziente sviluppava, o una diplopia, o una soppressione, o una nuova anomalia di corrispondenza. In taluni casi, in particolare nello strabismo residuo postoperatorio a piccolo angolo, può trovare la sua indicazione una terapia prismatica. Si prescrive una correzione prismatica dell'angolo di strabismo, secondo varie tecniche. Tale correzione, incorporata negli occhiali del paziente, deve essere portata il più a lungo possibile nel corso della giornata. Quando non porta i prismi, il paziente deve occludere alternativamente un occhio. L'occlusione ha lo scopo di scoraggiare sia la soppressione che la corrispondenza retinica anomala. I prismi normalizzano la corrispondenza retinica, riducendo, nel contempo, l'angolo di deviazione strabica. La terapia prismatica ha l'indubbio vantaggio, rispetto alle tecniche strumentali classiche, di stimolare una visione normale per molte ore durante la giornata e in condizioni di visione abituale, ma richiede frequenti controlli del paziente e un'attenta collaborazione da parte dei genitori. Pertanto, solo un ridotto numero di pazienti, nei quali sia l'anamnesi che la diagnosi sensoriale forniscano buone speranze prognostiche, può essere trattato efficacemente con tale terapia.

I prismi possono essere usati nell'attesa di un intervento chirurgico, o per migliorare l'esito di un'operazione, o in casi di torcicollo oculare, dovuto a varie situazioni, tra cui paralisi di muscoli oculomotori e il nistagmo.

Infatti il nistagmo, soprattutto quello di origine oculare, può essere meno evidente, o addirittura sparire, in una determinata posizione di sguardo. Se questo accade, il paziente manterrà logicamente questa posizione di sguardo (o di blocco del nistagmo) ruotando automaticamente il capo, producendo così un torcicollo. Spesso, in tal modo, è mantenuta la visione binoculare. Vi sono però dei pazienti che bloccano il nistagmo in convergenza, sviluppando uno strabismo convergente definito da Cüppers come «sindrome da nistagmo bloccato»: in essa

Digitized by Google

non vi è torcicollo, ma è perduta la visione binoculare. Peraltro, possono coesistere in uno stesso paziente un blocco in convergenza e in lateralità, per cui, oltre ad avere perso la binocularità, il paziente avrà un torcicollo oculare: in tale condizione il paziente tiene il capo ruotato o inclinato. In pazienti con torcicollo è possibile prescrivere prismi che, in presenza di nistagmo e quando sia mantenuta la visione binoculare, vanno posti con base omonima davanti ai due occhi. Ad es., un paziente che abbia gli occhi in sinistroversione, poiché in essa le scosse di nistagmo sono minime, necessiterà di prismi a base destra per raddrizzare il capo. Se il torcicollo è dovuto a paralisi muscolare ed è accompagnato da strabismo, sarà sufficiente anteporre un prisma davanti all'occhio fissante, con base verso il muscolo paralizzato.

Vi sono, infine, delle indicazioni assolute per la terapia ortottica. Esse si riferiscono: 1) alla dissociazione tra *accomodazione* e *convergenza*; 2) all'aumento dell'*ampiezza fusiva* motoria; 3) alla prescrizione di prismi per pazienti con strabismo paralitico.

1) I pazienti con una esotropia accomodativa necessitano di lenti positive per eliminare lo strabismo. Se, raggiunta l'età di 10-12 anni, essi non riescono a mantenere diritti gli occhi senza occhiali, è possibile insegnare loro ad accomodare senza convergere in modo esagerato. Praticamente, con opportuni esercizi, si dissociano questi due meccanismi.

2) La fusione motoria è la capacità che un individuo ha di portare immagini eguali da punti retinici disparati (con localizzazione spaziale diversa), che danno, cioè, diplopia, su punti corrispondenti, mediante movimenti disgiuntivi. L'ampiezza fusiva definisce il limite all'interno del quale questo movimento è efficace. Se la disparità è maggiore dell'ampiezza fusiva, permane la diplopia. L'ampiezza fusiva ridotta, particolarmente in pazienti con exodeviazioni (strabismi divergenti latenti), cioè exoforie, porta spesso a disturbi astenopeici e al sintomo della diplopia. Considerando che la fusione motoria fa sì che tale strabismo rimanga latente, è possibile spesso, con esercizi al sinottoforo o con prismi, far sì che l'ampiezza fusiva sia aumentata e che lo sforzo per mantenere gli occhi dritti sia diminuito.

3) Talune forme di strabismo paralitico, particolarmente nei casi di deficit di un solo muscolo, possono giovarsi di prismi per eliminare il sintomo della diplopia, almeno in posizione primaria. È utile prescrivere tali prismi, sia nei pazienti in cui la paresi sia insorta recentemente, nei quali, cioè, l'intervento chirurgico deve essere procrastinato, che in quelli nei quali, per varie ragioni, non si possa intervenire chirurgicamente. Questi prismi, a differenza di quelli usati per lo strabismo concomitante, non hanno effetto curativo, ma prostetico. In altre parole, il paziente vedrà nuovamente doppio al momento in cui i prismi vengano rimossi.

In questi ultimi anni è stato possibile prescrivere prismi anche di potere elevato abbastanza ben tollerati, poiché si trovano in commercio delle membrane prismatiche molto sottili basate sul principio di Fresnel.

Bibliografia

Bagolini B., *Doc. Ophthalmol.*, 1967, **23**, 346.
Bagolini B., *Doc. Ophthalmol.*, 1976, **41**, 1; 23.
Bagolini B., Campos E., *Doc. Ophthalmol.*, Proc. Ser. 14, 1977, p. 405.
Campos E., *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*, 1978, **15**, 8.
Noorden G. K. von, *Burian-von Noorden's Binocular Vision and Ocular Motility. Theory and Management of Strabismus*, 1980, Mosby, St. Louis.

BRUNO BAGOLINI ED EMILIO C. CAMPOS

ORZAIOLO

F. *orgelet.* - I. *hordeolum; sty.* - T. *Gerstenkorn; Hordeolum.* - S. *hordéolum; hordéolo; orzuelo.*

L'orzaiolo è un'infiammazione suppurativa delle ghiandole di Zeiss, ghiandole pilosebacee delle palpebre annesse alle ciglia. È l'equivalente del foruncolo della cute.

Si manifesta come una formazione nodulare sul margine palpebrale, dolente, edematosa e iperemica, che col tempo suppura e si apre spontaneamente con eliminazione del tessuto necrotico del follicolo pilifero. La causa abituale è un'infezione stafilococcica. La terapia, negli stadi iniziali, si basa sull'uso di pomate antibiotiche e di impacchi caldi che accelerano la risoluzione della lesione. In alcuni casi possono essere indicati l'incisione e il drenaggio (v. PALPEBRA).

PAOLA PIVETTI PEZZI

ORZO

F. *orge.* - I. *barley.* - T. *Gerste.* - S. *cebada.*

È il frutto, o cariosside, di diverse varietà di *Hordeum* (famiglia Graminacee).

La composizione chimica dell'orzo è simile a quella degli altri cereali. Appena raccolto, contiene il 10-20% di umidità. Allo stato secco contiene il 60-80% di amido, l'8-12% di pentosani, il 7-14% di sostanze azotate, il 4-5% di cellulosa, il 4% ca. di lignina, l'1,5-2,5% di saccaroso, lo 0,1-0,5% di zucchero invertito, lo 0,5-1% di pectina, il 2-3% di estratto etereo e il 2-3% di ceneri.

L'*o. mondo* (*semen hordei decorticatum*) è il frutto privato delle glume e costituisce il 18,75% ca. dell'intero grano di o. L'*o. perlato* (*hordeum perlatum*) è il frutto privato di ogni tegumento e ridotto al solo endosperma amilaceo. È formato da piccoli grani, rotondi od ovali, e contiene molto amido con poco glutine, zucchero e gomma. L'o. si usa anche come *malto*, od o. tallito, che è costituito dai frutti germogliati ed essiccati (v. MALTO).

L'o., mondo o perlato, si usa specialmente sotto forma di decotto, sia come alimento e come medicamento emolliente, sia come veicolo mucillaginoso di farmaci attivi (v. MUCILLAGINOSE SOSTANZE).

RED.

OSCILLOMETRIA E OSCILLOGRAFIA

F. *oscillométrie et oscillographie.* - I. *oscillometry and oscillography.* - T. *Oszillometrie und Oszillographie.* - S. *oscilometría y oscilografía.*

Definizione

Per *oscillometria* si intende, letteralmente, « misura di oscillazioni ». In campo semeiologico tali oscillazioni, sono, per antonomasia, quelle compiute dalle pareti arteriose. Gli oscillometri oggi in uso danno quasi tutti il grafico delle misurazioni e sono perciò detti oscillografi.

La misura delle oscillazioni e la loro registrazione grafica consentono di esplorare tre fattori: efficienza del cuore, stato anatomico e stato funzionale delle pareti arteriose.

Apparecchi e tecnica di esecuzione

Il principio metodologico alla base dell'oscillometria e dell'oscillografia, posto dal Pachon, consiste nel rilevare le ritmiche modificazioni di volume di una porzione del corpo in cui sia contenuta un'arteria pulsante. Evidente-

Digitized by Google

mente ciò può ottenersi solo negli arti, a forma grossolanamente cilindroconica, percorsi longitudinalmente dalle arterie.

Le modificazioni suddette sono risentite da un sistema pneumatico costituito da un manicotto in gomma, foderato di tela inestensibile e ripieno d'aria, che si applica intorno all'arto in esame e all'interno del quale si verifica, a ogni pulsazione arteriosa, una piccola e transitoria variazione di pressione. Il manicotto è in comunicazione con una capsula aneroide, che comanda una penna scrivente (oscillografia e morfoscillografia) o una lancetta oscillante su un quadrante (oscillometria). Il tutto è contenuto in una scatola metallica a tenuta di gas che funge da serbatoio per l'aria. Nel sistema si può creare, per insufflazione di aria, una certa pressione. Essa può essere misurata da un manometro annesso e anche espressa graficamente, in parallelo con gli oscillogrammi. Il serbatoio e l'interno della capsula sono in comunicazione indiretta per mezzo di un tubo che è pervio solo durante l'insufflazione o la fuga dell'aria: ciò permette che la pressione creata nel serbatoio si equilibri con l'interno dell'aneroide. Durante la registrazione la comunicazione viene interrotta da un bottone separatore.

Le piccole variazioni di pressione che avvengono nel bracciale a ogni pulsazione si trasmettono all'interno dell'aneroide, producendo nel sistema uno squilibrio che determina l'oscillazione (sistema a sensibilità manometrica costante). Quando la pressione creata nel sistema dall'operatore supera la pressione sistolica vigente nell'arteria in esame, la circolazione e tutte le attività arteriose che vi sono connesse si bloccano: in queste condizioni la lancetta è ferma. Decomprimendo gradualmente, si osservano le prime oscillazioni quando la pressione nel manicotto uguaglia quella arteriosa (*criterio di pressione massima*). Continuando a decomprimere, in corrispondenza della pressione media dinamica, l'ampiezza delle oscillazioni diviene massima. In seguito l'ampiezza oscillatoria diminuisce finché si stabilizza (*criterio di pressione minima*). La registrazione d'insieme consta di un tracciato lineare discendente (riferibile alla pressione nel manicotto) e di una serie di oscillazioni, dapprima progressivamente crescenti, poi decrescenti, che viene chiamata *curva oscillografica*: la più ampia oscillazione è chiamata *indice oscillografico*. La curva e l'indice sono le due espressioni tradizionalmente più studiate dell'oscillogramma. Sul tracciato si possono anche leggere, servendosi della curva di pressione, le pressioni sistolica, media e diastolica.

Il tipo di apparecchio qui descritto è assai perfezionato e rappresenta un ottimo oscillografo a registrazione meccanica. Esistono anche oscillometri, nonché oscillografi, a registrazione ottica o elettrica. Tali apparecchi presentano il vantaggio di una minore inerzia dei dispositivi di trasmissione, e permettono quindi una più accurata misurazione e una più fedele registrazione grafica delle oscillazioni arteriose.

CD1 CS1
CD2 CS2
CD3 CS3
GD1 GS1
GD2 GS2
PD PS
tempo tempo

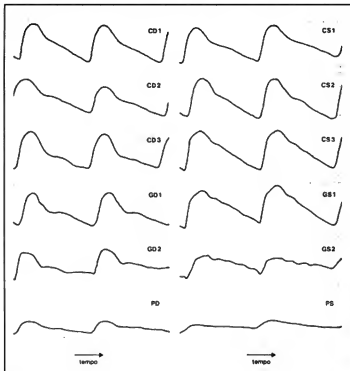



Fig. 1. Morfoscillografia degli arti inferiori. Obliterazione dell'arteria poplitea sinistra. CD1 e CS1) Coscia destra e sinistra al terzo superiore; CD2 e CS2) coscia destra e sinistra al terzo medio; CD3 e CS3) coscia destra e sinistra al terzo inferiore; GD1 e GS1) gamba destra e sinistra alla metà superiore; GD2 e GS2) gamba destra e sinistra alla metà inferiore; PD e PS) piede destro e sinistro.

Digitized by Google

Di particolare interesse è l'*oscillografo piezoelettrico di Ejrup*. Esso sfrutta la proprietà dei cristalli di quarzo di polarizzarsi elettricamente quando siano sottoposti a compressione in determinate direzioni cristallografiche. Le differenze di potenziale che così si creano sono raccolte da un conduttore che le convoglia, sotto forma di corrente, a sistemi rivelatori che possono essere galvanometrici o elettromagnetici. Ovviamente le differenze di potenziale sono direttamente proporzionali alla pressione esercitata sui cristalli. Tale pressione è creata nell'oscillografo dalle espansioni arteriose, i cui effetti sono opportunamente raccolti (ancora da un sistema pneumatico) e convogliati sui quarzi.

Applicazioni cliniche

Le indicazioni di impiego clinico discendono dalle caratteristiche del fenomeno oscillatorio e da quelle dell'apparecchio.

L'oscillografia è utilizzata nello studio della funzionalità circolatoria in senso lato (efficienza del cuore e dell'albero arterioso *in toto* o in alcuni distretti). Rientra quindi nella semeiotica di alcuni vizi valvolari (insufficienza aortica) e delle cardiopatie in genere (valutazione dei poteri di riserva con prove ortostatiche o da sforzo), dell'ipertensione e dell'ipotensione arteriose generalizzate.

L'oscillometria e l'oscillografia trovano peraltro la loro più importante applicazione clinica nella diagnosi e nello studio delle arteriopatie periferiche, organiche e funzionali. La scomparsa delle oscillazioni, infatti, accompagna sempre l'obliterazione di un'arteria e spesso anche le gravi lesioni parietali senza obliterazione. Dall'oscillogramma normale si arriva a questo aspetto estremamente patologico attraverso tutta una gamma di modificazioni delle curve, di alterazioni morfologiche e di variazioni d'ampiezza delle singole oscillazioni, ben evidenti soprattutto nei tracciati morfoscillografici (fig. 1). Restano comunque esclusi dall'indagine oscillografica quei territori in cui le arterie non danno più segno della loro attività, o hanno perduto, per esiguità di calibro e tipo di circolazione, la possibilità di superare la soglia di sensibilità dell'apparecchio. Perciò il circolo collaterale, cui, nelle obliterazioni delle grandi arterie, non si trasmette l'onda sfigmica, sfugge all'esplorazione oscillografica.

Nella valutazione clinicofunzionale della circolazione arteriosa delle estremità, gli esami oscillometrici e oscillografici possono essere integrati da altre indagini strumentali come la pletismografia (v.), la fotopletismografia (v. PLETISMOGRAFIA), la reografia (v.), la sfigmografia (v.), oltre che, naturalmente, dai dati anamnestici e dai reperti della semeiotica clinica (v. CIRCOLATORIO APPARATO, *semeiotica della circolazione degli arti*, III, 2364).

EDMONDO MALAN *

OSCILLOSCOPI E OSCILLOGRAFI: v. GRAFICI METODI, VII, 633; STRUMENTAZIONE BIOMEDICA.

OSGOOD-SCHLATTER, MORBO DI: v. OSTEOCONDRITI E OSTEOCONDROSI; OSSO.

OSLER-LIBMAN, MALATTIA DI: v. ENDOCARDITI, *endocardite poliposa o batterica subacuta* (V, 1903).

OSLER-RENDU, MALATTIA DI: v. EMORRAGICHE MALATTIE (V, 1516).

OSMIO

F. *osmium*. - I. *osmium*. - T. *Osmium*. - S. *osmio*.

Elemento chimico appartenente al gruppo VIII del sistema periodico (v. ELEMENTI CHIMICI). Simbolo: Os; n. a. 76; p. a. 190,2; *d* 22,48, a + 20 °C; p. f. + 2700 °C; p. e. > +5300 °C. Fra tutti i metalli, l'Os presenta il più ampio intervallo di stati di ossidazione, da 0 a 8 inclusi. Stati più comuni: 3, 4, 6. L'Os che si trova in natura è una miscela di 7 isotopi, di cui quello presente in percentuale più elevata è il ^{192}Os (41%).

Metallo della famiglia del platino, scoperto da Tennant nel 1803, l'Os si trova, in genere, nelle miniere di platino (Urali, Nord e Sud America, Australia) in combinazione con l'iridio, nei minerali *iridosmina* e *osmiridio*. È un metallo di colore bianco-bluastro, che allo stato compatto non viene attaccato dagli acidi.

Tra i composti dell'Os particolare interesse ha il *tetrossido*, detto anche impropriamente *ac. osmico* (OsO_4; p. m. 254,20; *d* 4,906, a + 22 °C; p. f. + 39,5 °C; p. e. + 130 °C). Si presenta in cristalli monoclini incolori o leggermente giallognoli, solubili in acqua (la soluzione non ha reazione acida), in alcol, in etere e, soprattutto, in tetracloruro di C. Ha energiche proprietà ossidanti. È una sostanza molto volatile, che emette vapori irritanti e che deve, quindi, essere usata con cautela. All'odore (gr. *osmè* ódore') pungente caratteristico di questo composto il metallo deve il suo nome. Il tetrossido di Os trova impiego in istologia come *fissatore* e per evidenziare alcune sostanze e strutture.

Tra i fissatori, il tetrossido di Os è il migliore, perché, in assenza di acidi, conserva e indurisce i tessuti senza coartare e senza determinare la formazione di agglomerati proteici microscopicamente visibili. L'unico svantaggio del suo impiego è costituito dal fatto che la diffusibilità della sostanza nell'interno dei tessuti è scarsa e quindi rimangono ben fissati solo gli strati superficiali. Per gli studi sul nucleo sono ottime le miscele contenenti ac. acetico, mentre per le strutture citoplasmatiche (mitocondri, apparato reticolare) si prestano bene le soluzioni senza tale acido. Strisci di sangue o di altro materiale, colture *in vitro*, protozoi, possono essere ottimamente fissati per esposizione diretta ai vapori di ac. osmico in un recipiente chiuso. Oltre che come fissatore, l'ac. osmico viene usato elettivamente per evidenziare i lipidi, che riducono il tetrossido a *biossido di Os* (OsO_2) determinando alcuni un imbrunimento, altri un annerimento; le zone brune diventano nere per successivo trattamento con alcol al 70%. Per altre applicazioni dell'Os in istochimica, v. ISTOCHIMICA, *istochimica ultrastrutturale*.

Il metallo non è molto impiegato allo stato puro, principalmente per il suo alto costo, per l'estrema difficoltà della sua lavorazione e per la relativa facilità con cui si ossida. Il metallo in polvere ha un impiego limitato nella catalisi eterogenea per le idrogenazioni in fase gassosa. In lega con l'iridio o con il platino, ha, in effetti, alcune applicazioni industriali per i contatti elettrici e per perni di strumenti.

L'Os non trova impiego in terapia.

GIOVANNI CERIOTTI *

OSMOSI E PRESSIONE OSMOTICA

F. *osmose et pression osmotique*. - I. *osmosis and osmotic pressure*. - T. *Osmose und osmotischer Druck*. - S. *osmosis y presión osmótica*.

SOMMARIO

Digitized by Google

Principi fisici e leggi fondamentali

L'esperienza ha dimostrato l'esistenza di membrane che godono di particolari proprietà selettive nei riguardi delle molecole che possono attraversarle. Queste membrane, note come membrane semipermeabili, oltre che esistere in natura, sia nel regno vegetale che in quello animale, possono essere preparate anche artificialmente (v. MEMBRANE).

Si indica con il termine di *osmosi* [o.] l'insieme dei processi di diffusione che hanno luogo attraverso le membrane semipermeabili, quando queste agiscono quale elemento di separazione fra un solvente puro e una sua soluzione, o fra due soluzioni dello stesso solvente aventi, però, diverse concentrazioni. Nei casi in questione la semipermeabilità si estrinseca nel fatto che esse si lasciano attraversare dal solvente ma non dal soluto.

Una semplice esperienza, mostrata in fig. 1, permette di visualizzare gli effetti dell'o. e di giungere a una definizione operativa della *pressione osmotica* [p. o.]. Un bicchiere (B), chiuso sul fondo mediante una membrana semipermeabile (m) e dotato di un tubo manometrico (S), viene parzialmente riempito con una soluzione, per es. zucchero in acqua; se si immerge il bicchiere in un recipiente contenente acqua pura (A) in modo che, inizialmente, il livello interno della soluzione corrisponda a quello esterno dell'acqua, dopo breve tempo si osserva un innalzamento (h) del livello della soluzione all'interno del tubo manometrico. Se ne deve dedurre che del solvente diffonde, attraverso il setto semipermeabile, dal recipiente esterno verso l'interno del bicchiere. Il processo di diffusione si mantiene finché il dislivello h non abbia raggiunto un valore caratteristico, legato alla concentrazione finale della soluzione. Diversamente da quanto avviene per i vasi direttamente comunicanti, per raggiungere l'equilibrio è necessario che la pressione idrostatica non risulti la stessa sulle due pareti della membrana semipermeabile. La differenza di pressione idrostatica, direttamente misurata dal dislivello h, prende il nome di p. o. della soluzione considerata, e rappresenta l'eccesso di pressione che si deve esercitare sulla soluzione più concentrata perché, malgrado la differenza di concentrazione esistente, non si verifichi l'o. del solvente.

È interessante osservare che alcune proprietà della p. o. sono esprimibili attraverso leggi molto simili a quelle valide per i gas; si tratta, in ogni caso, di un'analogia molto più formale che sostanziale, che si limita al calcolo della p. o. in funzione della concentrazione e della temperatura, perché, per il resto, il soluto presenta le proprietà tipiche dello stato liquido, non quelle dello stato gassoso.

Fig. 1. Semplice esperienza che permette di spiegare gli effetti dell'o. (per la spiegazione v. testo).

Pfeffer, attraverso lo studio di soluzioni diluite di zucchero di canna di varia concentrazione c, ha potuto verificare, a temperatura costante, la validità della legge di Boyle (v. GASSOSO STATO), per cui:

$$\Pi \ V = \text{cost}, \ \frac{\Pi}{c} = \text{cost} \qquad (1)$$

dove $c = \frac{1}{V}$ e Π rappresenta la p. o. Alla p. o. è anche applicabile la legge di Gay-Lussac, per cui la pressione di un gas, a volume costante, varia nella proporzione di $\frac{1}{273}$ per ogni variazione di un grado nella temperatura. Van't Hoff ha, inoltre, dimostrato l'esistenza dell'identità numerica fra il valore della p. o. e quello della pressione gassosa, a parità di numero di molecole in un determinato volume. Vale, cioè, l'affermazione: la p. o. di una certa quantità di sostanza sciolta in un determinato volume di liquido è numericamente uguale alla pressione gassosa che questa sostanza eserciterebbe se fosse gassificata, alla sua stessa temperatura, in un volume uguale a quello occupato dal liquido. Vale, quindi, anche per le soluzioni diluite, l'equazione:

$$\Pi V = \text{n} R T \qquad (2)$$

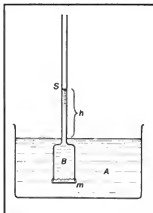
dove Π è la p. o., V il volume in cui sono disciolte n moli di soluto, alla temperatura T, mentre R ha il medesimo significato e valore numerico che nei gas (v. GASSOSO STATO), pari a:

$$\text{R} = 0{,}082 \frac{\text{litri} \times \text{atm}}{\text{grado} \times \text{mole}} = 8{,}314 \ \frac{\text{joule}}{\text{grado} \times \text{mole}} \quad (3)$$

Come un gas tende a occupare il massimo volume a disposizione, così le soluzioni tendono a diluirsi sempre più: ciò è dimostrato, appunto, dall'o. del solvente, che si attua, attraverso la membrana semipermeabile, verso la soluzione. Dalla equazione (2) si deduce, inoltre, che, a parità di temperatura, la Π di una soluzione è indipendente dalla natura del soluto come da quella del solvente, mentre dipende soltanto dal numero di molecole sciolte nell'unità di volume della soluzione. Le leggi finora esposte, come quelle dei gas, sono leggi limite e valgono per soluzioni sufficientemente diluite, in cui il solvente non ha altra funzione che allontanare fra loro le molecole di soluto. Se le soluzioni presentano concentrazioni elevate, occorre introdurre nell'equazione (2), come nel caso dei gas reali, dei termini correttivi. Si presta molto bene l'equazione di van der Waals, nella forma semplificata:

$$\Pi \ (V\text{-b}) = \text{n} R T \qquad (4)$$

in cui b esprime il covolume. L'analogia fra p. o. e pressione gassosa cade in difetto per quei soluti che presentano il fenomeno della dissociazione elettrolitica (v. ELETTROLISI ED ELETTROLITI). In questo caso, tutte le particelle del soluto (e quindi anche gli ioni) contribuiscono alla p. o. e questa risulta numericamente più elevata che per una soluzione di uguale concentrazione, ma indissociata.

Nel 1809 Reuss osservò, per la prima volta, il fenomeno per cui un liquido acquista un moto relativo rispetto a un solido,

Digitized by Google

quando viene sottoposto all'azione di un campo elettrico. Questo fenomeno, oggi noto con il nome di elettrosmosi o elettroendosmosi, si attua, di regola, in presenza di sistemi solidi porosi. La velocità di spostamento dell'unità di volume di liquido per unità di area interfacciale, causata dall'applicazione di un campo elettrico esterno unitario (1 V/m) prende il nome di *permeabilità elettrosmotica* del liquido stesso. L'elettrosmosi ha importanza nello studio della stabilità dei colloidi e, naturalmente, nell'analisi di molti problemi di membrana.

Come le soluzioni, anche i colloidi, sistemi materiali allo stato di estrema suddivisione, possono determinare una p. o. su una membrana non permeabile alle particelle colloidali. Nel caso di p. o. dovuta a colloidi, però, l'entità del fenomeno, per es., il dislivello delle colonne di liquido, è sempre molto inferiore a quello provocato dalle vere soluzioni usando una membrana semipermeabile (v. ONCOTICA PRESSIONE).

La misura della p. o. si può effettuare, sia direttamente, attraverso opportuni manometri (nel caso di valori molto elevati), sia indirettamente (specialmente per soluzioni molto diluite), attraverso tecniche crioscopiche. La crioscopia è la misura dell'abbassamento del punto di congelamento di un solvente quando si sciolga in esso un soluto. L'abbassamento ottenibile sciogliendo una mole di sostanza in 1 kg di solvente si definisce come *costante crioscopica* del solvente e si indica, generalmente, con la lettera k. Nel caso di soluzioni piuttosto diluite, quindi obbedienti alla legge di Raoult, un abbassamento del punto di congelamento pari alla costante crioscopica k corrisponde a una p. o. di 22,4 atm. Dalla conoscenza di k e dall'abbassamento della temperatura di congelamento della soluzione rispetto a quella del solvente puro si può, quindi, facilmente dedurre il valore della p. o., Π.

Bibliografia

Mohlo N., Gilberti A. M., Bianchi A., *Fondamenti di fisica per scienze medico-biologiche*, 1976, Monduzzi, Bologna.
O'Connor R. F., *Chemical Principles and Their Biological Implications*, 1974, Wiley, Santa Barbara.
Rothfield L. J. ed., *Structure and Function of Biological Membranes*, 1971, Academic Press, New York.

MARTINO GRANDOLFO

Osmosi in biologia

Gli organismi viventi hanno un ambiente interno separato da quello esterno da membrane selettive. Se il vivente è una semplice cellula, la barriera selettiva è costituita dalla sua membrana plasmatica; se, invece, il vivente è un insieme di cellule, la membrana è fornita da una parte delle cellule stesse che si dispongono a tappeto a coprire tutte le altre, formando un epitelio. Queste barriere sono più o meno permeabili all'acqua, e ciò fa sì che i viventi si comportino come osmometri. A seconda della concentrazione di soluti dell'acqua interna ed esterna, si creano flussi osmotici verso o dall'ambiente interno, che, di conseguenza tende al turgore o al raggrinzimento. I soluti interni vengono diluiti o iperconcentrati, il che provoca alterazioni del normale funzionamento cellulare.

Per tali ragioni, un organismo, o vive in un ambiente che ha costantemente la sua stessa osmolarità, oppure è costretto a reagire alle variazioni di questa (positive o negative che siano), osmoregolando. Il problema dell'o. in biologia si pone dunque sotto due diversi aspetti, sintetizzabili in due domande: *a*) come l'ambiente esterno tende a modificare passivamente l'osmolarità dell'organismo; *b*) come reagisce attivamente l'organismo per mantenere la sua osmolarità costante.

Gli organismi che vivono in mare possono avere un'osmolarità uguale a quella ambientale (per es. molti protozoi); molto spesso, però, la loro osmolarità è inferiore a quella marina (per es., nei teleostei). Gli organismi di acqua dolce sono, invece, sempre iperconcentrati in soluti rispetto all'ambiente.

Qualora l'osmolarità interna ed esterna siano uguali, generalmente l'animale non osmoregola, bensì subisce le variazioni dell'ambiente esterno (*animali pecilosmotici*). È chiaro che ciò è accettabile quando l'ambiente esterno ha un'osmolarità normalmente costante (come succede per il mare), perché un animale osmoticamente passivo non può tollerare grosse variazioni (è *stenosmotico*). Qualora l'animale, invece, abbia una p. o. diversa da quella ambientale, oppure la mantenga attivamente uguale, tenendo bassa la concentrazione salina ed elevando il tasso di urea (selaci) o di aminoacidi (crostacei), si ha a che fare con organismi capaci si osmoregolare (*omeosmotici*) e che, per tale ragione, possono vivere in ambienti a pressione molto variabile (*animali euriosmotici*). È da notare che tutti gli animali che vivono in un ambiente aereo sono omeosmotici per reagire all'ambiente esterno, che tende inesorabilmente a disidratarli: essi incontrano gli stessi problemi dei teleostei marini che vivono in un ambiente a osmolarità più elevata della loro e che, benché vivano in mare, paradossalmente tendono a disidratarsi.

Resta vero, comunque, che l'osmoregolazione, né è universale, né rappresenta una necessità così stringente come può essere la regolazione dei rapporti tra le concentrazioni dei vari ioni (omeostasi ionica). Persino quando l'organismo è capace di osmoregolare, l'osmolarità interna può variare entro notevoli limiti: per es., gli anfibi, pur essendo omeosmotici, vanno incontro a forti disidratazioni quando vivono nell'ambiente aereo e, prima di morire, resistono a elevati incrementi della loro osmolarità.

Perché l'osmolarità sia mantenuta il più possibile costante malgrado le differenze o le variazioni esterne, l'organismo opera, a seconda delle necessità, attraverso l'assorbimento o l'espulsione di acqua o di ioni o di anelettroliti. Se l'osmolarità interna è inferiore a quella esterna (ad es. teleostei marini) o se l'animale vive in ambiente aereo (ad es. rettili, uccelli e mammiferi), l'animale tende a perdere passivamente acqua e ad acquistare soluto; per reagire, assorbe attivamente acqua ed espelle soluto. Se l'osmolarità interna è superiore all'esterna (ad es. teleostei d'acqua dolce e anfibi), l'animale perde passivamente soluti e acquista acqua; a ciò reagisce attivamente riassorbendo soluti ed espellendo acqua (urina ipotonica). Quando la concentrazione salina interna è mantenuta inferiore all'esterna, ma la differenza in osmolarità è compensata con urea (selaci) o aminoacidi (crostacei marini), non si hanno flussi netti passivi di acqua; malgrado ciò, devono essere espulsi attivamente sali e riassorbiti urea o aminoacidi. In questo caso, dunque, l'assenza di movimenti di acqua è pur sempre ottenuta attivamente, operando sui sali e sugli anelettroliti.

La conclusione è che l'osmoregolazione implica sempre un lavoro osmotico da compiere a spese di energia metabolica. L'entità di tale lavoro (L) dipende, sia dalla quantità di materiale in moli (n) da trasportare (soluti e acqua), sia dai dislivelli di potenziale chimico o elettrochimico (nel caso di ioni) da superare:

$$L = nRT \ln \frac{c_1}{c_2} \pm nzF\Delta E$$

dove R è la costante generale dei gas, *T* è la temperatura

Digitized by Google

assoluta, z è la valenza dello ione; F (faraday) è il numero di cariche trasportate da un equivalente di ione; ΔE è la differenza di potenziale elettrico tra ambiente interno ed esterno; c_1 e c_2 sono le concentrazioni esterne e interne dello ione o dell'anelettrolita o dell'acqua. È chiaro che il termine $nzF\Delta E$ compare solo se il lavoro si riferisce a uno ione. Per es., il lavoro che l'organismo della rana deve compiere per trasportare n moli di Na^+ dall'acqua dolce dello stagno (concentrazione del $Na^+ = c_2$) verso il suo ambiente interno (concentrazione del $Na^+ = c_1$), a livello della pelle, è uguale a n volte $RT \ln(c_1/c_2)$. A ciò è da sommare la componente elettrica del lavoro, dovuta al fatto che il Na^+ pompato verso l'interno porta dentro cariche positive e crea ai due lati della pelle una differenza di potenziale elettrico positiva verso il sangue; perciò il Na^+ viene trasportato sia da una concentrazione inferiore a una superiore, sia da un potenziale elettrico minore a uno maggiore. La componente elettrica del lavoro è pari a n volte il lavoro elettrico compiuto per una mole ($zF\Delta E$): quest'ultimo, a sua volta, è pari al lavoro elettrico da compiere per trasportare una carica (ΔE), moltiplicato per tutte le cariche presenti in una mole (zF).

Gli organi devoluti a compiere lavori osmotici sono numerosi e, ovviamente, variano a seconda delle classi animali e dell'ambiente in cui l'animale vive. I più importanti sono: l'intestino, il rene, la vescica, la pelle e le branchie. Tralasciamo qui i lavori osmotici compiuti da questi organi nel trasporto di soluti e descriviamo invece brevemente i lavori osmotici effettuati trasportando acqua. Essenzialmente, essi possono essere divisi in due categorie: *a*) trasporto di acqua per o. locale; *b*) trasporti di acqua secondo gradienti osmotici creati da moltiplicatori in controcorrente. L'assorbimento di acqua lungo l'intestino dei teleostei marini e degli animali terrestri, nella vescica degli anfibi che vivono in ambiente aereo, nel tubulo prossimale e distale del rene, si compie per o. locale. Si tratta di un processo (v. ASSORBIMENTO) che si realizza localmente tra il lume dell'organo e i canali intercellulari: la cellula assorbe Na^+ dal lume e lo pompa attivamente nei canali, creando così un gradiente osmotico locale che aspira acqua dal lume per o. L'acqua, gonfiando i canali, crea una differenza di pressione che provoca una fuoruscita di soluzione verso il connettivo, il liquido interstiziale e il sangue. In tal modo l'assorbimento di acqua è solo indirettamente metabolicodipendente, perché connesso col trasporto attivo di Na^+: di per sé è un normale processo osmotico.

Processi osmotici altrettanto normali sono quelli che portano a un'iperconcentrazione dell'urina nei mammiferi a livello dei dotti collettori. Il tessuto che circonda il collettore è iperconcentrato rispetto al sangue, e lo è sempre più a mano a mano che ci si approfonda nella midollare renale. In questo modo, l'urina che arriva isotonica nel collettore dal tubulo convoluto distale perde acqua per o. e si concentra; malgrado il suo concentrarsi, può continuare a perdere acqua, perché, scendendo nel dotto collettore, si trova in un tessuto sempre più iperconcentrato. In questo modo, i mammiferi possono eliminare molti cataboliti (essenzialmente urea), pur risparmiando acqua. Il meccanismo che provoca l'iperconcentrazione del tessuto circostante al collettore è fondato sul moltiplicatore in controcorrente costituito dall'ansa di Henle (v. RENE E BACINETTO). Come già si è detto, anche i teleostei marini incontrano gli stessi problemi osmotici dei mammiferi: essi, necessitando di acqua, dovrebbero produrre, a loro volta, urina ipertonica. Tuttavia, ciò non succede perché sono privi dell'ansa di Henle.

Bibliografia

Davson H., *Fisiologia generale*, 1980, USES, Firenze.
Pitts R. F., *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, 1964, Year Book, Chicago.
Wilson J. A., *Principles of Animal Physiology*, 1972, Macmillan, New York.

DARIO CREMASCHI

OSPEDALE

F. *hôpital.* - I. *hospital.* - T. *Krankenhaus*; *Hospital.* - S. *hospital.*

SOMMARIO

Cenni introduttivi

La genesi delle istituzioni ospedaliere, almeno nei Paesi dell'area mediterranea, ha una matrice di carattere essenzialmente etico-religioso, legata alla necessità di fornire una forma di assistenza generica nei confronti degli strati sociali più modesti e bisognosi e degli stranieri.

Compaiono significativamente nell'alto medioevo gli *xenodochi*, situati lungo le vie percorse dai pellegrini e legati prevalentemente alle iniziative di ordini religiosi, cavallereschi e delle *scholae*. Già, comunque, nell'evo antico sono individuabili istituzioni a tipo ospedaliero, quali, ad es., i *valetudinaria* riservati agli schiavi, le infermerie esistenti presso gli accampamenti fortificati romani e i luoghi di culto dedicati a divinità guaritrici, quali Esculapio, Serapide, la dea Febbre, Giunone Lucina, etc.

Un'ulteriore componente che interviene nella caratterizzazione delle istituzioni ospedaliere, è quella dettata dalla necessità di isolamento e di segregazione per i malati affetti da forme contagiose e altamente diffusive o da malattie mentali.

In un periodo successivo, il maggior affinamento delle conoscenze e delle tecniche nel campo medico ha favorito la costituzione di unità operative specializzate che hanno rappresentato i nuclei di aggregazione di forme e di strutture edilizie più complesse ed organizzate.

A questo fenomeno di accentramento si è accompagnato un processo di isolamento e di chiusura, che ha contribuito a segregare l'ospedale dal contesto del territorio con il conseguente allentamento dei legami della struttura centralizzata nei confronti della comunità.

In seguito l'o. si è istituzionalizzato e ha assunto il carattere di unità di ricovero e cura ad alta specializzazione sia per quanto riguarda la professionalità del personale impiegato che per quello che concerne la dotazione delle

Digitized by Google

attrezzature e degli impianti tecnologici installati. A questa concezione tecnicistica dell'o., oggi si va sovrapponendo una nuova immagine più umanizzante, caratterizzata da una dinamica evolutiva che proietta l'o. stesso verso l'ambiente esterno. L'attuale indirizzo della pianificazione ospedaliera postula pertanto l'intensificazione dei rapporti tra o. e strutture extramurali, per ottenere condizioni favorevoli al conseguimento di un'integrazione dei servizi di assistenza e di un miglioramento della qualità delle prestazioni, anche in armonia con gli obiettivi fissati nel nostro paese dalla L. 23 dicembre 1978, n. 833, relativa alla *Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale* (S.S.N.) (fig. 1).

Ruolo, classificazione e ordinamento interno degli ospedali

Ruolo dell'ospedale

Secondo la definizione data dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'o. rappresenta l'elemento qualificante di un'organizzazione a carattere medico e sociale la cui funzione consiste nell'assicurare alla popolazione assistenza medica completa in senso preventivo, curativo e riabilitativo. Esso deve essere dotato di servizi esterni che siano in grado di raggiungere i singoli nuclei familiari all'interno del loro ambiente di vita e di lavoro. All'o. sono anche affidati compiti formativi, educativi, di insegnamento e di ricerca, con particolare riferimento ai problemi medici, epidemiologici, sociali e organizzativi.

Gli o. secondo quanto disposto dalla citata L. 23 dicembre 1978, n. 833, sono strutture delle Unità Sanitarie Locali (U.S.L.) e devono possedere i requisiti minimi fissati dalla L. 12 febbraio 1968, n. 132, relativa a *Enti ospedalieri e assistenza ospedaliera.*

La programmazione sanitaria è disciplinata dalle Regioni attraverso provvedimenti legislativi specifici che stabiliscono l'ordinamento degli o. in rapporto alle esigenze di definiti ambiti territoriali.

Gli o. sono organismi pubblici i quali istituzionalmente provvedono alla cura ed al ricovero dei malati. Essi forniscono cure mediche, di chirurgia generale, e specialistiche, partecipando alla difesa attiva della salute in coordinamento con le attività delle altre istituzioni sanitarie locali, promuovono la preparazione professionale del personale sanitario e tecnico e contribuiscono all'educazione igienico-sanitaria del malato e del suo nucleo familiare, avvalendosi di personale sanitario appartenente agli o. stessi.

Classificazione degli ospedali

Secondo i dettami delle norme che regolano l'ordinamento degli o. italiani (L. 12 febbraio 1968, n. 132) questi sono classificati in: o. generali (di zona; provinciali; regionali); o. specializzati (provinciali; regionali); o. per lungodegenti e per convalescenti (di zona; provinciali).

Tutti gli o., a qualsiasi categoria appartengano, devono possedere i seguenti presidi:

a) un servizio di accettazione (fornito di apprestamenti per l'igiene personale dei malati e l'osservazione dei ricoverati);

b) locali di degenza distinti a seconda della natura delle prestazioni, del sesso e dell'età dei malati;

c) locali di isolamento per ammalati di forme diffusive;

d) servizi speciali di radiologia e di analisi;

e) servizi speciali di trasfusione e di anestesia;

f) biblioteca e sala di riunione per i sanitari;

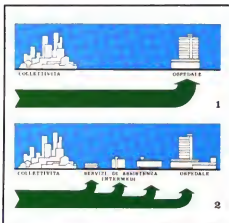



Fig. 1. Schema del collegamento tra o. e comunità: 1) secondo la tradizione; 2) secondo i moderni orientamenti.

g) servizi di disinfezione, lavanderia, guardaroba, fardelleria, bagni, cucine e dispensa;

h) servizio di pronto soccorso;

i) poliambulatori, da utilizzarsi anche per le cure postospedaliere dei dimessi, per la medicina preventiva e per l'educazione sanitaria;

l) servizio di assistenza religiosa;

m) sala mortuaria e di autopsie.

Gli o. generali di zona debbono possedere distinte divisioni di medicina e di chirurgia e almeno una sezione di pediatria, una sezione di ostetricia e ginecologia, con i relativi servizi speciali e poliambulatori per le più comuni specialità mediche e chirurgiche.

Negli o. generali di zona, possono essere anche istituite, là dove il piano regionale ospedaliero ne ravvisi la necessità, sezioni di ortopedia e traumatologia.

Negli o. generali provinciali debbono essere istituite distinte divisioni di medicina generale, di chirurgia generale, di ostetricia e ginecologia, di pediatria, di ortopedia e traumatologia, nonché distinte divisioni, o almeno sezioni, di oculistica, di otorinolaringoiatria, di urologia, di neurologia, di dermosifilopatia, di odontoiatria e stomatologia, di malattie infettive, di geriatria e per ammalati lungodegenti, salvo che a queste specialità non provvedano o. specializzati viciniori. Gli o. provinciali debbono inoltre essere dotati di distinti servizi di radiologia e fisioterapia, di anatomia e istologia patologica, di analisi chimicocliniche e di microbiologia, di anestesia e rianimazione con letti di degenza, e di una farmacia interna. Possono altresì prevedersi servizi di recupero e di rieducazione funzionale, di neuropsichiatria infantile, di dietetica, di assistenza sanitaria e sociale, di medicina legale e delle assicurazioni, scuole per infermieri professionali e generici e per il personale ausiliario e tecnico. Quando l'assistenza ai convalescenti non venga esercitata dagli o. generali provinciali, questa può essere affidata a istituzioni viciniori.

Gli o. generali regionali, su cui gravita una popolazione di almeno un milione di abitanti, per la loro organizzazione, dotazione e tipo di prestazioni operano prevalen-

Digitized by Google

temente con caratteristiche di alta specializzazione. Essi, oltre a possedere le unità di ricovero e cura e i servizi previsti per gli o. provinciali, debbono disporre di almeno tre divisioni di alta specializzazione medica o chirurgica, quali cardiologia, ematologia, cardiochirurgia, neurochirurgia, chirurgia plastica, chirurgia toracica o altre specializzazioni indicate nel piano regionale ospedaliero.

Gli o. regionali debbono inoltre possedere servizi di virologia, di prelevamento e conservazione di parti di cadavere, di medicina legale e delle assicurazioni. Debbono anche essere dotati di attrezzature per la ricerca scientifica, per la preparazione professionale e l'aggiornamento del personale medico, nonché di scuole per il personale ausiliario e tecnico.

Gli o. specializzati e quelli per lungodegenti e per convalescenti sono classificati nelle corrispettive categorie in base alle indicazioni del piano regionale ospedaliero, tenuto conto del numero dei posti letto, del territorio servito, della specifica organizzazione tecnica e della dotazione strumentale, diagnostica e terapeutica posseduta.

Principi e obiettivi per la pianificazione ospedaliera

Il principio di base su cui deve fondarsi la pianificazione ospedaliera è legato alla finalità di assicurare la tutela della salute come fondamentale diritto dell'individuo e della collettività nel rispetto della dignità e della libertà della persona umana.

Tenuto conto della complessità e dell'onerosità della realizzazione di una rete di servizi ospedalieri, è necessario prevedere uno sviluppo razionale e armonico del sistema.

Il programma di pianificazione non può prescindere dalla preventiva acquisizione di elementi generali di informazione sulla popolazione, accompagnati da statistiche demografico-sanitarie (mortalità generale, mortalità infantile, cause di morte, morbosità, dati sulla ospedalizzazione, etc.). Devono inoltre essere conosciuti elementi relativi alle istituzioni sanitarie pubbliche e private già esistenti, dati sull'economia e sulle risorse locali e sulla disponibilità di fonti di finanziamento per la realizzazione del piano ospedaliero.

Sono ovviamente indispensabili dati statistici ospedalieri relativi alla consistenza e distribuzione dei posti letto, al numero dei ricoveri, alla durata media delle degenze, risultati di indagini epidemiologiche, elementi relativi alla viabilità, alle comunicazioni, alla densità della popolazione e all'eventuale esistenza di strumenti urbanistici o territoriali nell'ambito dell'area di intervento.

Il processo di pianificazione si sviluppa secondo uno schema logico articolato in una successione di fasi: 1) valutazione dei bisogni; 2) bilancio delle risorse; 3) determinazione delle priorità; 4) analisi continua dei progressi conseguiti.

In particolare, per la determinazione dei bisogni, possono essere distinte due procedure di approccio basate, rispettivamente, sul metodo prospettivo e su quello retrospettivo. Il primo metodo stabilisce le correlazioni esistenti tra la situazione demografica, la distribuzione della popolazione, le condizioni economiche, i fattori socioculturali, la morbosità e l'evoluzione delle acquisizioni e delle conoscenze nel campo diagnostico, terapeutico e sociosanitario. Il metodo retrospettivo consiste essenzialmente nell'analisi dei presidi esistenti in rapporto alla loro effettiva utilizzazione, basandosi sui dati relativi alle ammissioni e dimissioni dei malati, sulla durata media delle degenze, sul numero delle giornate di ospedalizzazione per abitante, sui tempi medi di attesa per il ricovero, sul numero di esami diagnostici praticati, sul numero di prestazioni effettuate dai servizi ambulatoriali, etc.

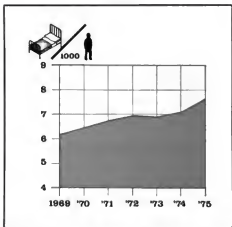



Fig. 2. Evoluzione della disponibilità dei posti letto/1000 abitanti nelle strutture pubbliche in Italia dal 1969 al 1975 (o. generali e specializzati).

I due metodi descritti possono essere usati in parallelo per ottenere un quadro più completo e obiettivo del fabbisogno di strutture ospedaliere.

Per quanto attiene ai valori di base da prendere in considerazione in un programma di pianificazione ospedaliera, si forniscono alcuni dati orientativi per valutare il fabbisogno di posti letto in rapporto alla popolazione servita.

Secondo gli orientamenti ufficiali del piano ospedaliero italiano di primo intervento, gli standard da adottare sono i seguenti:

— posti letto per acuti: 5‰;
— posti letto per lungodegenti e per cronici: 4‰;
— posti letto per psichiatrici: 3‰.

È da tener presente, tuttavia, che secondo la normativa vigente il fabbisogno di posti letto per psichiatrici dovrà riversarsi nelle prime due categorie.

Il fabbisogno totale risulta pertanto di 12 posti letto per 1000 abitanti. Tale standard, comunque, deve essere considerato con un ragionevole grado di flessibilità in rapporto a fattori modificativi che possono esercitare la loro influenza in funzione della dislocazione, della qualità e dell'evoluzione temporale delle strutture ospedaliere.

A titolo di confronto, si citano due diversi limiti di valutazione: quello britannico e quello sovietico, che sembrano definire un campo di accettabilità dei bisogni in differenti condizioni ambientali e di programmazione. Il Ministero della Sanità inglese prevedeva infatti, per il 1975, un fabbisogno di 8,45 posti letto per 1000 abitanti, così ripartito: 3,4‰ per acuti; 1,3‰ per geriatrici; 0,55‰ per maternità; 1,9‰ per psichiatrici; 1,3‰ per minorati psichici. Nell'Unione Sovietica, invece, il Ministero della Sanità aveva previsto, per il 1965, una disponibilità di 9 posti letto per 1000 abitanti, con una proiezione futura che avrebbe dovuto raggiungere il traguardo del 15‰.

Digitized by Google

Alla fine del 1975 l'Italia disponeva di un totale di 558.103 posti letto, dei quali 418.099 in o. pubblici e 139.004 in case di cura private, su una popolazione di 56.014.166 abitanti. La corrispondente incidenza totale era di 9,94 posti per 1000 abitanti e le incidenze parziali erano, rispettivamente, del 7,46‰ in o. pubblici e del 2,48‰ in case di cura private (fig. 2). Dati statistici più recenti forniscono, per il 1979, una disponibilità di 413.350 posti letto in o. pubblici su una popolazione di 56.999.047 abitanti con una incidenza di 7,25 posti letto per 1000 abitanti.

Per una più dettagliata valutazione proiettiva dei fabbisogni è necessario disporre, oltre che dei dati relativi alla consistenza delle strutture già esistenti, di informazioni concernenti l'utilizzazione delle risorse e la qualità delle cure.

Per quanto attiene all'utilizzazione delle risorse, le analisi più importanti riguardano le statistiche sul movimento dei malati, quelle sulla durata delle degenze e quelle di carattere complementare, quali il numero delle analisi di laboratorio, degli esami radiologici, delle operazioni chirurgiche, dei parti, delle consultazioni ambulatoriali, etc.

I dati di maggior interesse, conformemente anche a quanto riportato nell'annuario statistico-sanitario ISTAT, riguardano il movimento dei malati e comprendono::

il *numero dei ricoverati nell'anno* = presenti all'inizio dell'anno + entrati durante l'anno;

il *numero dei presenti a fine anno* = ricoverati nell'anno − usciti e deceduti durante l'anno.

Altri dati statistici da prendere in considerazione si riferiscono in particolare all'o. e alla popolazione servita.

Gli indici relativi all'o. comprendono:

la *durata media della degenza*;
il *numero medio dei ricoverati giornalieri*;
il *tasso di occupazione media*;
il *tempo medio di non occupazione*;
l'*indice di rotazione media annuale dei letti*.

Gli indici relativi alla popolazione si riferiscono invece:

al *coefficiente di frequenza ospedaliera*;
al *tasso di spedalizzazione per abitante*;
al *rapporto occupazione-popolazione*;
all'*indice letto-popolazione*.

Durata media della degenza (Dm): corrisponde alla permanenza media in o. per ogni ammalato ammesso. Essa può essere calcolata come rapporto tra il numero delle giornate annue di degenza (G) e la media tra numero dei pazienti entrati durante l'anno (E) e numero dei pazienti usciti, per dimissione o morte, nello stesso periodo di tempo (U).

$$Dm = \frac{G}{0,5\ (E + U)}$$

(Valore medio in Italia: negli o. generali 12,5 giorni; negli o. specializzati 20,5 giorni).

Numero medio dei ricoverati giornalieri (Nm): è espresso dal rapporto fra il numero dei pazienti ricoverati durante l'anno (presenti all'inizio dell'anno + entrati durante l'anno) e il numero dei giorni (365) dell'anno stesso.

Tasso di occupazione media (Om): è il valore percentuale del rapporto tra il numero medio dei ricoverati giornalieri (Nm) e il numero dei posti letto esistenti (L).

$$Om = \frac{Nm}{L}\ 100$$

(Valore medio in Italia: negli o. generali 73,6%; negli o. specializzati 71,1%).

Tempo medio di non occupazione (Tm): viene calcolato sottraendo il numero delle giornate annue di degenza (G) dal numero massimo di giornate di degenza possibili (L × 365) e dividendo questa differenza per il numero totale delle uscite e dei decessi annui (U).

$$Tm = \frac{(L \times 365) - G}{U}$$

Indice di rotazione media annuale dei letti (Im): esprime il numero dei malati che un letto riceve durante un anno e si calcola come rapporto tra il numero dei ricoverati nell'anno (presenti all'inizio dell'anno + entrati durante l'anno) e il numero dei posti letto esistenti.

Coefficiente di frequenza ospedaliera o tasso di ammissione (Fo): è il rapporto tra il numero annuale degli entrati (E) e la popolazione servita (P) moltiplicato per 1000.

$$Fo = \frac{E}{P}\ 1000$$

Tasso di spedalizzazione per abitante (Gp): è il rapporto tra il numero delle giornate annue di degenza (G) e la popolazione servita (P).

Rapporto occupazione-popolazione (Op): rappresenta la relazione esistente tra il numero medio dei ricoverati giornalieri (Nm) e la popolazione servita (P) moltiplicato per 1000.

$$Op = \frac{Nm}{P}\ 1000$$

Indice letto-popolazione (Ilp): è l'indice più comunemente usato per la valutazione della disponibilità dei posti letto e si calcola dividendo il numero dei posti letto esistenti nel territorio (L) per la popolazione servita (P) e moltiplicando successivamente il quoziente ottenuto per 1000.

$$Ilp = \frac{L}{P}\ 1000$$

Per una valutazione delle prestazioni fornite dall'o. dal punto di vista qualitativo, intervengono elementi connessi con il funzionamento e con l'efficienza delle strutture.

I dati relativi al funzionamento si riferiscono al livello qualitativo e quantitativo delle attrezzature dei laboratori

Fig. 3. Distribuzione percentuale dei posti letto in o. pubblici generali e specializzati in Italia nel 1975.

Digitized by Google

clinici, microbiologici, di fisiopatologia, di istopatologia, delle unità di radiodiagnostica e di radioterapia, dei servizi di trasfusione e di anestesia, dei gruppi operatori, ete.

I dati relativi all'efficienza, invece, riguardano il movimento degli ammalati, il tipo di prestazioni sanitarie e i risultati dei trattamenti eseguiti.

Dal punto di vista dell'indagine retrospettiva, è utile fornire alcune notizie statistiche sulla ripartizione dei posti letto negli istituti di cura pubblici italiani generali e specializzati, desunti dall'annuario dell'Istituto Centrale di Statistica, con riferimento alla situazione esistente nell'anno 1975.

Nella fig. 3 sono riportate le incidenze percentuali riferite ai vari settori delle attività ospedaliere. Si può notare come i settori della medicina generale (20,6% dei posti letto), della chirurgia generale (17,5%), dell'ostetricia e ginecologia (8,8%) e della pediatria (9,5%), che costituiscono la dotazione di base degli o. generali di zona, rappresentano nel loro complesso il 56,4% della dotazione nazionale di posti letto negli istituti pubblici, mentre il residuo 43,6% è distribuito fra le altre specialità.

Requisiti urbanistici e costruttivi degli ospedali

Dal punto di vista normativo si ricorda che con decreto del Capo del Governo 20 luglio 1939 sono state emanate le *Istruzioni per le costruzioni ospedaliere* contenenti elementi tecnico-costruttivi relativi alle caratteristiche edilizie degli o. pubblici.

Nel 1969 una commissione di studio nominata dal Ministro della Sanità ha redatto una *Proposta di aggiornamento di norme per le costruzioni ospedaliere.* Questo schema di proposta, tuttavia, non ha trovato attuazione, non essendo stato trasformato in disposizioni di legge. Successivamente il Ministro della Sanità, con D.M. 5 agosto 1977, ha stabilito le norme relative ai *Requisiti tecnici sulle case di cura private.*

In definitiva, per quanto riguarda i requisiti tecnico-costruttivi degli o. pubblici le uniche disposizioni di legge attualmente esistenti sono costituite dalle citate norme del 1939 le quali, peraltro, sono almeno in parte superate e spesso disattese, tenuto anche conto dell'evoluzione dell'ordinamento e della struttura interna degli o. pubblici che si è verificata in Italia nell'ultimo quarantennio; esse, non di meno, rappresentano un criterio di riferimento ancora abbastanza valido per alcuni elementi relativi all'edilizia ospedaliera.

Scelta dell'area

La scelta dell'area ospedaliera deve essere effettuata nell'ambito delle previsioni del *piano regionale ospedaliero,* tenendo conto, non soltanto della collocazione dell'o. nella rete dei presidi sanitari locali, ma anche dei requisiti urbanistici, igienici, morfologici e dimensionali dell'area interessata.

I requisiti urbanistici, oltre che riferirsi agli strumenti dei piani regolatori, devono anche considerare il raggio di fruizione del servizio, la distribuzione territoriale degli utenti, il sistema di viabilità, la rete dei trasporti pubblici e i tempi massimi di percorrenza.

I requisiti igienici, fra l'altro, fanno riferimento alle caratteristiche meteoroclimatiche, alla disponibilità di un adeguato approvvigionamento idrico, alle modalità di allontanamento e smaltimento delle acque di rifiuto, nonché all'assenza di rumorosità molesta e di altre cause di disturbo.

L'estensione dell'area ospedaliera viene di norma commisurata al rapporto superficie totale/numero dei posti letto (p. l.). Anche se le citate *Istruzioni* del 1939 richiedono per gli o. la disponibilità di un'area non inferiore a 75 m²/p. l., gli attuali orientamenti assegnano un minimo di 100 m²/p. l. per o. con elevata recettività (oltre 500 posti letto), mentre valori più alti sono richiesti per o. di minore capacità recettiva. Il rapporto fra superficie coperta e superficie totale dell'area disponibile, comunque, non dovrebbe mai essere superiore a 1/5. Nell'ambito dell'area non occupata da edifici, oltre agli spazi per la viabilità interna, devono essere previsti spazi da destinare a verde e aree per parcheggio. Le aree di parcheggio dovrebbero essere calcolate in ragione di 1 m² per ogni 15 m³ di volume costruito, il che corrisponde, in base ai più comuni indici di compattezza (rapporto tra cubatura dell'o. e numero dei posti letto) a ca. 15-20 m² di area di parcheggio per posto letto.

Tipologie e tecnologie nell'edilizia ospedaliera

I sistemi edilizi impiegati nella costruzione degli o. possono essere essenzialmente ricondotti a tre schemi tipologici identificabili: nella struttura a sviluppo orizzontale estensivo o a *padiglioni*; nella struttura a sviluppo verticale intensivo o *monoblocco*; nella struttura a sviluppo verticale semiestensivo o *misto.*

Il *sistema estensivo a padiglioni* è costituito da numerosi fabbricati isolati, a uno o due piani, ciascuno dei quali è destinato ad accogliere gruppi di degenti ripartiti secondo criteri di suddivisione nosologica omogenea. Oltre ai suddetti fabbricati, possono essere previsti altri edifici per servizi generali e amministrativi. Gli edifici del complesso ospedaliero possono, a volte, essere collegati fra loro da passaggi protetti o da gallerie sotterranee.

Questo tipo di struttura ha trovato grande diffusione soprattutto nello scorso secolo e agli inizi del novecento; esempi caratteristici sono il Policlinico Umberto I (fig. 4) e l'Ospedale San Camillo di Roma, l'Ospedale Sant'Andrea di Genova e il Policlinico San Giovanni Battista di Torino.

Attorno agli anni '30 ha cominciato a delinearsi la tendenza ad accorpare tutti i settori di degenza e tutti i servizi di diagnosi e cura, nonché i servizi generali, in un unico edificio con un elevato numero di piani, collegati da razionali comunicazioni verticali. Questo *sistema edilizio a sviluppo verticale intensivo, definito monoblocco,* consente di utilizzare, a parità di cubatura, aree edificabili di dimensioni inferiori a quelle necessarie per un analogo o. a padiglioni; esso presenta, inoltre, un più elevato grado di compattezza, con benefici di ordine economico e funzionale, sostituendo ai più lunghi e disagevoli percorsi orizzontali più rapidi e comodi trasporti verticali. È possibile altresì ridurre in misura notevole lo sviluppo delle canalizzazioni degli impianti tecnologici e contenere le dimensioni delle superfici esterne, con evidente diminuzione delle dispersioni termiche.

Gli schemi costruttivi più frequenti negli o. monoblocco si riconducono a configurazioni del tipo a rettangolo, a T, a doppio T, ad U, ad H, a blocchi paralleli con collegamenti trasversali, a pettine, e del tipo ramificato con tre o più lobi. Attualmente è più diffusamente affermata la struttura edilizia *a piastra e torre,* nella quale, ordinariamente, il piano terreno o alcuni piani in elevazione, hanno uno sviluppo molto esteso (*piastra*) rispetto al blocco multipiano (*torre*).

Di norma nella piastra sono contenuti tutti i servizi di diagnosi e terapia che interessano sia la collettività esterna che gli ammalati interni (ambulatori, pronto soccorso, laboratori, fisiochinesiterapia, servizi di accettazione, ete.); nel blocco multipiano sono prevalentemente ubicati i settori di degenza con i relativi presidi di assi-

Digitized by Google

Fig. 4. Planimetria (nel 1960) di un complesso ospedaliero a padiglioni (Policlinico Umberto I di Roma).

stenza medica e infermieristica. I gruppi operatori, le sale parto, etc., possono essere dislocati a livello delle relative unità di degenza di ciascuna specialità oppure possono essere accorpati in blocchi centralizzati, talvolta collegati, attraverso percorsi preferenziali, con i settori di degenza. Al piano seminterrato trovano conveniente sistemazione la cucina e la lavanderia centrale, magazzini e depositi, le centrali tecnologiche, etc.

Esempi caratteristici di o. monoblocco italiani sono l'Ospedale Maggiore di Bologna, il Centro Traumatologico Ortopedico di Roma, l'Ospedale Bassini di Cinisello Balsamo e il nuovo Ospedale dello Spirito Santo di Pescara.

Il *sistema a sviluppo verticale semiestensivo o misto* rappresenta una soluzione intermedia tra il tipo a padiglioni e quello a monoblocco puro; esso comprende complessi ospedalieri multipiano, variamente disposti e uniti tra loro da collegamenti estesi su tutti i piani o su parte di essi, così da costituire un insieme unitario ed organico.

A questa tipologia ospedaliera appartengono, ad es., il Nuovo Ospedale Maggiore di Milano e l'Ospedale Carlo Forlanini di Roma.

Criteri relativi alla disposizione, al dimensionamento e allo sviluppo dell'ospedale

La *disposizione* dell'edificio ospedaliero nell'area di insediamento deve rispettare vincoli più severi di quelli relativi all'edilizia civile, in ragione di specifiche esigenze igienico-ambientali. In particolare è opportuno che il fronte dell'edificio abbia un idoneo distacco dalla sede stradale, valutabile, orientativamente, in non meno della metà della larghezza della strada. La fascia di distacco è utile sia dotata di alberature e di sistemazioni a verde tali da esercitare una certa azione protettiva dalle emissioni inquinanti del traffico stradale. Ai fini dell'insolazione sulle facciate, il distacco fra i corpi di fabbrica dovrebbe essere non inferiore a 2-2,5 volte l'altezza dell'edificio più alto.

L'*orientamento* del complesso edilizio, anche in osservanza delle istruzioni ufficiali, dovrebbe essere tale che le

Digitized by Google

degenze risultino volte verso il settore compreso fra sud e sud-est.

Lo *sviluppo in altezza* dell'o., sempre secondo le norme del 1939, non dovrebbe superare i sette piani fuori terra; il piano terreno deve inoltre risultare sopraelevato di 0,60 m sopra il piano di campagna.

La *capacità massima* degli o. è fissata nel limite di 750 posti letto per i complessi monoblocco e di 1500 posti letto per i complessi costituiti da più edifici distaccati.

Il posizionamento dell'o. nell'ambito dell'area a disposizione, deve altresì consentire eventuali futuri ampliamenti.

Si può osservare che attualmente esiste una tendenza di progettazione che, derogando da alcuni dei vincoli già citati, si orienta verso tipologie costruttive capaci di realizzare un maggior grado di compattezza, incrementando il numero dei piani fuori terra e consentendo altresì una maggiore libertà dai vincoli di orientamento fissati dalle norme del 1939.

Uso degli elaboratori nelle strutture ospedaliere

La moderna concezione dell'assistenza sanitaria in senso preventivo, curativo e riabilitativo, comporta l'acquisizione di un numero sempre più grande di informazioni. Il controllo pronto ed efficace del sistema può essere realizzato solo ricorrendo a tecniche avanzate, basate sull'uso di elaboratori che siano in grado di acquisire, elaborare, archiviare e fornire dati relativi alla programmazione e alla gestione dell'assistenza sanitaria. A tal fine sarebbe utile predisporre una rete di terminali che faccia capo alle unità di prevenzione, di diagnosi, di cura e di riabilitazione del S.S.N.

Una prima fase attuativa del programma potrebbe consistere nella gestione integrata di tutte le attività, sia cliniche che amministrative ed economali dei centri ospedalieri. In particolare, per quel che riguarda le attività cliniche, l'automazione consentirebbe di ottenere un *profilo medico registrato del paziente* che comprenda la diagnosi di accettazione, i dati anamnestici, la sintomatologia evidenziata, i dati relativi all'esame obiettivo, i risultati delle analisi di laboratorio e degli altri esami diagnostici, la terapia medica o chirurgica effettuata, la diagnosi e le prescrizioni di uscita.

Il complesso dei dati raccolti nelle unità periferiche può essere trasmesso alle *stazioni terminali di informazione* e opportunamente utilizzato dagli *Osservatori Epidemiologici Regionali* per le indagini in campo epidemiologico e biostatistico.

Altre possibilità di utilizzazione degli elaboratori consistono nella realizzazione di una banca dati, collegata, ad es., con il centro antiveleni o utilizzabile per altri scopi, quali la trasmissione di informazioni scientifiche e bibliografiche (MEDLINE), la diagnostica automatica, l'individuazione di procedure diagnostiche tipo, etc.

L'automazione trova il suo impiego anche nel campo della diagnostica di laboratorio (*autoanalyzer*, spettrofotometria, cromatografia, elettroforesi, etc.), dell'analisi automatica di segnali bioelettrici (ECG, EEG, EMG, etc.), della radiodiagnostica e della radioterapia (T.A.C., analisi *in vivo* e *in vitro* con radionuclidi, rappresentazione tridimensionale di organi esaminati con gammacamera, pianificazione dei trattamenti in radioterapia, etc.), delle tecniche di monitoraggio a distanza, delle tecniche di analisi termografica, ecografica, etc.

Un recente campo di applicazione dell'automazione riguarda la regolazione della dialisi extracorporea, di quella peritoneale e dei procedimenti di circolazione extracorporea in genere.

V. anche: AUTOMAZIONE (II, 1612); BIOINGEGNERIA (II, 2277); CALCOLATORI IN MEDICINA (III, 519); DIAGNOSI (IV, 2445); MODELLI MATEMATICI (IX, 1834); STRUMENTAZIONE BIOMEDICA.

Organizzazione funzionale dell'ospedale

Settori fondamentali dell'organizzazione ospedaliera

Nell'ambito dell'organizzazione ospedaliera possono essere distinti, dal punto di vista funzionale, tre fondamentali settori: *a*) di degenza, *b*) di diagnosi e cura, *c*) dei servizi generali.

Il *settore di degenza* è costituito dalle camere per gli ammalati e dagli annessi servizi per l'igiene degli ammalati stessi, nonché dalle medicherie, dalle sale di visita, dalle cucinette, dal guardaroba, dai locali per il personale medico e paramedico, dalle sale di soggiorno. Fanno parte del settore di degenza le sezioni di assistenza neonatale.

Il *settore di diagnosi e cura* comprende gli ambulatori, i servizi di accettazione, il pronto soccorso, i laboratori per gli esami chimicoclinici e microbiologici, i reparti di radiodiagnostica e radioterapia e di medicina nucleare, i gruppi operatori e le sale da parto, i servizi di fisiochinesiterapia, di trasfusione, di anestesia e rianimazione, di emodialisi.

Il *settore dei servizi generali* comprende la direzione sanitaria, l'amministrazione, l'economato, la biblioteca, il servizio di anatomia e istologia patologica, il servizio di medicina legale, il servizio di dietetica, la farmacia interna, i centri per le malattie sociali, i servizi di assistenza sanitaria e sociale, il servizio di fisica sanitaria, il servizio di assistenza religiosa, la cucina generale, la lavanderia, le centrali tecnologiche, l'ufficio tecnico, gli alloggi del personale, l'autorimessa, i servizi di manutenzione e riparazione, le centrali di sterilizzazione, il servizio mortuario, l'asilo nido.

Organizzazione dei percorsi interni dell'ospedale

I traffici interni dell'o. sono distinti e classificati in base alle loro caratteristiche (puri, impuri e infetti) e in base alla loro natura (malati, personale medico e paramedico, visitatori, altro personale, vitto, biancheria, salme, materiali vari, rifiuti solidi, etc.).

In base a criteri di igiene, di sicurezza e di razionalità è necessario raggruppare i traffici secondo percorsi distinti ed eventualmente separati (evitando in quest'ultimo caso incroci e commistioni).

Per quanto riguarda il traffico delle persone, i percorsi dei visitatori debbono essere distinti, ma non necessariamente separati da quelli dei malati e del personale, fatta eccezione per i reparti di isolamento nei quali deve esistere sempre la separazione dei percorsi. I percorsi dei malati interni debbono essere distinti da quelli degli ambulatoriali, a eccezione di quelli per i malati infettivi per i quali deve realizzarsi la completa separazione.

Per quello che si riferisce ai materiali in genere, possono essere raggruppati, almeno lungo tratti parziali, i percorsi di tipo puro (biancheria pulita, vitto, medicinali, etc.) e analogamente quelli di tipo impuro (salme, biancheria sporca, rifiuti solidi, etc.) e quelli infetti (salme infette, biancheria e vitto di ritorno dai reparti di isolamento).

Ovviamente i percorsi puri, quelli impuri e quelli infetti debbono comunque essere tra loro separati.

Settore di degenza

Il settore di degenza, sia dal punto di vista organizzativo che da quello strutturale, si articola in sezioni, divisioni e servizi speciali.

La sezione costituisce l'unità funzionale del settore di degenza; essa comprende da 15 a 30 posti letto, in rela-

zione alle specifiche esigenze dettate dal tipo e dall'intensità delle cure da prestare.

Nell'ambito della sezione, è consigliabile la distribuzione dei malati in camere di degenza da 2 a 6 posti letto, prevedendo sempre un certo numero di degenze singole (non meno di una per sezione).

Ogni sezione deve comprendere altresì i seguenti locali di servizio:
una stanza per il personale di assistenza infermieristica, preferibilmente suddivisa in una zona destinata al lavoro e in una zona per la sorveglianza dei malati;
servizi igienici dimensionati in modo da comprendere una latrina ogni 8 posti letto o frazione. Le latrine debbono essere precedute da un'anti-latrina munita di lavabi e fornita, nelle sezioni maschili, di orinatoi;
un servizio igienico per il personale;
un locale per lo smaltitoio, fornito di attrezzature per il lavaggio ed il deposito delle padelle;
un locale con vasca di immersione, accessibile anche alle lettighe, fornito di vani per docce;
un locale dotato di lavabi (1 ogni 5 malati) nel caso che questi non siano già collocati nelle sale di degenza;
un locale per il deposito temporaneo della biancheria sudicia, della spazzatura e delle medicature usate;
un ripostiglio per gli attrezzi e i materiali di pulizia;
un locale per la distribuzione del vitto, fornito di cucinetta per l'eventuale riscaldamento del vitto stesso e di bevande, e dotato di lavello;
un locale di soggiorno e refettorio per i malati.

Negli o. generali la divisione è costituita dall'aggregazione di 2 o più sezioni; essa comprende da 50 a 100 posti letto. Le divisioni di specialità possono comprendere anche un numero minore di posti letto, mai comunque inferiore a 30.

Nella divisione debbono essere previsti, oltre ai citati servizi di sezione, anche:
un locale di sosta e di pulizia per il personale infermieristico;
un locale per guardaroba e ufficio per il caposala;
un locale per visita medica e medicazioni;
un laboratorio per le ricerche cliniche più semplici e urgenti;
una camera di riposo per il medico interno, provvista di servizi;
locali complementari comprendenti: stanze per il primario, per gli aiuti e per gli assistenti, fornite di servizi igienici; un locale di attesa per il pubblico, che possa servire anche da parlatorio; un vano per il deposito delle barelle, sedie a rotelle e carrelli; locali per segreteria, archivio e riunioni. Eventualmente possono essere previsti locali per radioscopia o altri accertamenti diagnostici immediati o speciali, un locale per la sosta temporanea delle salme e, nelle specialità chirurgiche, un locale per l'esecuzione di piccoli interventi.

Due sezioni possono abbinarsi con blocchi di servizi in comune comprendenti la cucinetta e i locali di soggiorno e refezione.

Nel caso di una sezione isolata, la necessità di conferire a questa unità una sufficiente autonomia funzionale, comporta una maggiore dotazione di servizi; pertanto, in aggiunta a quelli già elencati per le sezioni ordinarie, dovranno essere previsti i seguenti servizi:
un locale guardaroba e ufficio per il caposala;
un locale per visita medica e medicazioni;
un vano per il deposito di barelle, sedie a rotelle e carrelli.

La *dotazione organica del personale medico* comprende, in base alle direttive del D.P.R. 27 marzo 1969, n. 128, un primario per ogni divisione, uno o più aiuti se la divisione è costituita da due o più sezioni, e almeno un assistente per sezione.

La *dotazione organica del personale sanitario ausiliario* deve assicurare un tempo minimo di assistenza effettiva per malato di 120 min nelle 24 h; essa prevede per ogni divisione un caposala, un infermiere professionale per ogni turno di lavoro in ogni sezione e un adeguato numero di infermieri professionali e generici. Le divisioni di ostetricia e ginecologia debbono essere dotate di un'ostetrica capo, di altre ostetriche diplomate, nella proporzione di una ogni 10 posti letto, e di una puericultrice ogni 5 culle per neonati.

La *disposizione planimetrica* delle sezioni di degenza, secondo le citate istruzioni per le costruzioni ospedaliere e i criteri diffusamente impiegati anche in altri paesi, prevede l'adozione del doppio corpo di fabbrica costituito da sale di degenza da un lato e da un corridoio dall'altro, sulla cui parete libera si attestano parzialmente i servizi: in tal modo si può realizzare una naturale aerazione e illuminazione del corridoio a giusti intervalli. L'orientamento delle degenze è preferibile sia rivolto verso i settori da sud a sud-est. La fig. 5 esemplifica una rappresentazione schematica di una sezione di degenza.

I *requisiti costruttivi delle sale di degenza* riguardano elementi dimensionali (superficie per posto letto, altezza minima dei locali, cubatura unitaria, ampiezza delle finestre) e costruttivi (posizioni delle finestre e delle porte, agibilità interna, caratteristiche dei materiali di finitura).

Fig. 5. Schema planimetrico di una sezione di degenza. m.l.) Montalettighe; m.v.) montavivande; b.s.) biancheria sporca; b.p.) biancheria pulita; v.) vuotatoio.

65 - X

Fig. 6. Schemi dimensionali e distributivi di alcuni tipi di camere di degenza.

La superficie minima del pavimento non deve essere inferiore a 6-7 m² a posto letto per le stanze a più letti, e a 9 m² per le stanze singole. L'altezza netta delle camere deve essere di almeno 3,20 m; corrispondentemente, la cubatura minima è di 19,20 m³ a posto letto. La superficie delle finestre dovrebbe essere compresa fra 1/5 e 1/7 della superficie del pavimento, con un minimo di 2 m². È opportuno che la finestra sia contrapposta alla porta: questa dovrebbe essere munita alla sommità di dispositivo per la ventilazione trasversale della stanza di degenza.

La disposizione dei letti, la collocazione e la luce netta delle porte devono consentire l'agevole accesso delle lettighe e l'assistenza dell'ammalato a letto. Le porte delle sale di degenza, e comunque quelle destinate al passaggio di letti, debbono avere una luce netta compresa fra 1,10 e 1,20 m. Gli orientamenti più recenti consigliano porte a due battenti di larghezza differente, pari, rispettivamente, a 80 e a 40 cm. Tutte le porte dei servizi igienico-sanitari devono avere dispositivi di sblocco all'esterno; le loro ante devono parimenti aprirsi verso l'esterno. La fig. 6 mostra alcune esemplificazioni della distribuzione interna di camere di degenza.

I materiali di finitura dei pavimenti devono rispondere a requisiti di resistenza meccanica, compattezza, isolamento termico e acustico e resistenza all'impiego di detersivi e di leggeri disinfettanti. È desiderabile che i pavimenti siano raccordati alle pareti con elementi a sguscio. Le pareti devono comunque avere il bordo inferiore fornito di uno zoccolo alto almeno 7,5 cm, a filo o rientrante rispetto al piano verticale della parete. È necessario che le pareti stesse siano rivestite da materiali lavabili, resistenti agli urti e all'impiego di detersivi e di disinfettanti leggeri, fino all'altezza di 1,70 m. Gli infissi, e in genere tutte le strutture murarie, debbono possedere adeguati requisiti di isolamento termico e acustico.

I corridoi delle sezioni di degenza non possono avere una larghezza inferiore a 2 m.

Settore di diagnosi e cura

Secondo la normativa italiana, in tutti gli o. è obbligatoria l'istituzione dei servizi di accettazione, pronto soccorso, radiologia, analisi chimicocliniche, trasfusione, anestesia e rianimazione, di gruppi operatori, di sale da parto e di poliambulatori.

Negli o. generali o specializzati, sia provinciali che regionali, debbono essere istituiti anche servizi di fisioterapia, di microbiologia, ed eventualmente di virologia, nonché servizi di anatomia e istologia patologica (questi ultimi compresi comunemente anche nel settore dei servizi generali).

Sono facoltativi, per gli o. generali e per quelli specializzati, sia provinciali che regionali, i servizi di recupero e rieducazione funzionale. Negli o. predetti, possono essere organizzati in modo autonomo, o aggregati a divisioni analoghe o affini, i servizi di neuropsichiatria infantile, neurofisiopatologia, emodialisi, medicina nucleare, fisica sanitaria, fisiopatologia respiratoria, cardiologia. Possono inoltre essere presenti altri servizi diagnostici per esami funzionali e servizi di endoscopia.

I *servizi di accettazione* si articolano in differenti settori destinati all'espletamento delle pratiche sanitarie e amministrative per il ricovero del malato (visita medica e registrazione dei malati), alla pulizia e alla vestizione dei malati, alla raccolta e conservazione degli indumenti personali e alle eventuali operazioni di bonifica. Il servizio di accettazione può essere dotato altresì di un reparto di « astanteria » per la temporanea osservazione dei malati in entrata.

I locali che costituiscono il servizio di accettazione comprendono: un atrio, uffici amministrativi, sale di visita, servizi igienici separati per i malati e per il personale, locali di deposito, eventuali stanze di degenza temporanea. Dal punto di vista distributivo, il servizio accettazione deve essere direttamente accessibile dall'esterno, anche per i barellati, e deve essere collegato con il pronto soccorso, con i servizi diagnostici e con le degenze. Dal punto di vista dimensionale, l'accettazione viene proporzionata in base al numero medio di ricoveri giornalieri, assumendo un tempo di ca. 20 min per ciascuna operazione di visita, pulizia e vestizione. Ipotizzando che ciascuna sala visita possa essere utilizzata per 8 h al giorno, si può quindi risalire al numero minimo di locali di visita necessari. Ordinariamente, in questo caso come in altri analoghi, occorrerà applicare ai valori teorici un coefficiente maggiorativo per tener conto dei picchi di affluenza che si possono verificare in certe ore della giornata.

Il *pronto soccorso* deve provvedere all'accoglimento, alla visita e al trattamento di urgenza dei malati; esso dovrebbe essere in grado di far fronte a qualsiasi emergenza medica, chirurgica o specialistica.

Il pronto soccorso comprende locali per l'arrivo dei pazienti con « camera calda » (locale munito di chiusure automatiche e riscaldato, atto a contenere una o più autolettighe in arrivo), un atrio centrale, un locale di attesa per familiari accompagnatori, fornito di servizi igienici e box telefonico, un locale per l'ufficio di polizia, camere per i medici di guardia con i relativi servizi, locale preparazione malati e bagno medico per la pulizia dei feriti, ufficio dell'assistente sociale, ufficio registrazione, informazioni e cassa, ufficio del caposala, archivio, uno o più locali per le visite mediche, un locale per piccoli interventi chirurgici, sala gessi e locali accessori, un piccolo laboratorio polivalente per esami di urgenza, una sezione di radiodiagnostica con camera oscura, locale deposito di attrezzature mediche e materiale sanitario, locale per il lavoro delle infermiere, deposito lettighe e sedie a ruote, locale sosta portantini, deposito della biancheria pulita, deposito della biancheria sporca, camera mortuaria, ripostiglio degli attrezzi di pulizia, servizi igienici distinti per il personale e per i pazienti. Qualora non sia possibile un agevole e rapido collegamento con i gruppi operatori centrali, è necessario prevedere anche una sala operatoria con annessi servizi. Un limitato numero di posti letto o locali di sosta possono altresì essere previsti all'interno del pronto soccorso.

I servizi di pronto soccorso devono essere collegati con l'accettazione e con l'astanteria; deve egualmente essere previsto un collegamento diretto con le unità di rianimazione, qualora queste non siano già inserite nel complesso del pronto soccorso stesso. È inoltre necessario che i servizi di pronto soccorso siano connessi con i laboratori centrali, con i servizi di indagini dia-

Digitized by Google

gnostiche e, eventualmente, con il reparto per ustionati e il centro antiveleni. La fig. 7 mostra uno schema funzionale di un servizio di pronto soccorso.

I *laboratori di analisi* degli o. debbono svolgere un'attività ampia e complessa in relazione alla delicatezza e alla varietà dei compiti che sono a essi affidati. È necessario tener presente che, in conseguenza della costante evoluzione qualitativa e del continuo incremento del numero delle prestazioni richieste, i laboratori debbono essere concepiti utilizzando criteri di progettazione che tengano conto dei fattori influenti sopra ricordati, allo scopo di poter fronteggiare le esigenze future della diagnostica e della medicina preventiva.

I compiti affidati ai laboratori sono essenzialmente riferibili agli accertamenti chimicoclinici ed a quelli microbiologici.

Dal punto di vista organizzativo, solitamente devono essere previste sezioni separate di biochimica, di ematologia, di sierologia, batteriologia e parassitologia, eventualmente di virologia, di fisiodiagnostica ed esplorazione funzionale, dotata, se necessario, di lettini per la sosta temporanea dei pazienti, e di istopatologia, quando questa non costituisca una unità aggregata ai servizi di anatomia patologica.

In aggiunta ai laboratori veri e propri devono essere previsti studi per il personale medico, un locale per la ricezione dei prelievi, un locale per il lavaggio e la sterilizzazione delle vetrerie, salette per i prelievi con spogliatoi e servizi igienici, locali di attesa per ricoverati e per pazienti esterni, un ufficio per la trascrizione dei referti analitici, con segreteria e archivio, locali di deposito per vetrerie, attrezzature, materiali d'uso, biancheria, etc., un locale per la preparazione di terreni di coltura, un locale per la preparazione di reattivi, spogliatoi e servizi igienici per il personale, celle frigorifere e celle termostatiche. Può essere altresì prevista la presenza di uno stabulario per ricerche su animali. La fig. 8 mostra una pianta schematica dei laboratori centrali di un o.

Il *reparto di radiologia* costituisce, come è noto, uno dei più importanti presidi ospedalieri per gli accertamenti diagnostici, per gli esami funzionali e per le cure effettuati con il ricorso all'azione delle radiazioni ionizzanti.

Negli ultimi anni si sono sviluppate nuove tecniche radiologiche (angiografia, stratigrafia, scintigrafia, T.A.C., etc.) e si sono registrati notevoli progressi sul piano tecnologico con l'introduzione di nuovi apparecchi e sistemi

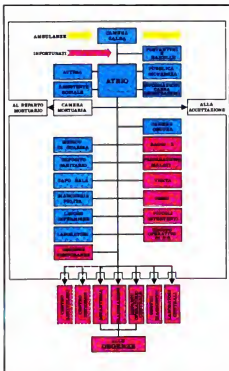



Fig. 7. Schema funzionale di un servizio di pronto soccorso.

(cinescopia, sviluppo automatico, amplificazione di brillanza, etc.), determinando un incremento del numero delle prestazioni e un aumento della loro complessità.

Strutturalmente, un reparto di radiologia può com-

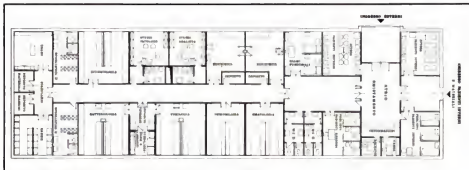



Fig. 8. Pianta schematica di un laboratorio centrale.

Digitized by Google

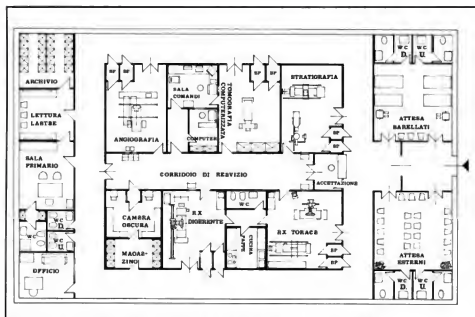



Fig. 9. Esemplificazione della organizzazione interna di un reparto di radiodiagnostica. SP.) Spogliatoio.

prendere i seguenti settori: radiodiagnostica, radioterapia, medicina nucleare, degenze per malati sottoposti a trattamenti.

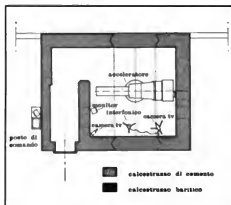
Dal punto di vista compositivo, il settore di *radiodiagnostica* dovrà essere costituito, oltre che dalle sale per gli apparecchi radiologici, da una o più camere oscure, da una segreteria archivio, da sale di attesa per gli ammalati, da studi medici, locali accessori, spogliatoi e servizi. La fig. 9 esemplifica l'organizzazione interna di un reparto di radiodiagnostica.

Fig. 10. Schema di un sistema di protezione per un acceleratore lineare da 20 MeV.

Il proporzionamento del reparto radiodiagnostico può essere effettuato prevedendo, orientativamente, 50 prestazioni radiologiche per anno e per posto letto; distribuendo il totale delle prestazioni in 300 giorni lavorativi si ottiene la media giornaliera delle prestazioni; è da tener presente che ogni sala di radiologia può mediamente effettuare 14 prestazioni per ogni giornata lavorativa, presumendo di utilizzare la sala stessa per 7 h al giorno, prevedendo per ogni esame un tempo medio di 20 min e assumendo un fattore di punta pari a 1,5.

Il settore di *radioterapia* esegue trattamenti che utilizzano apparecchi generatori di radiazioni ionizzanti o sorgenti radioattive. In un grande o. esso comprende i servizi di röntgenterapia convenzionale, curieterapia (con impiego di radio, di iridio-122 o di altri radionuclidi artificiali), teleterapia con fonti che utilizzano isotopi radioattivi come cobalto-60 e cesio-137 e megavoltterapia con l'impiego del betatrone o del ciclotrone. Gli impianti ad alta energia richiedono particolari barriere protettive per la schermatura delle sorgenti radioattive; è pertanto buona norma collocare gli impianti suddetti in ambienti staccati dall'edificio principale o in locali sotterranei. La fig. 10 mostra lo schema di un sistema di protezione per un acceleratore lineare da 20 MeV.

Il settore di *medicina nucleare* utilizza radionuclidi che vengono introdotti nell'organismo per eseguire studi metabolici o ricerche diagnostiche; in dosi più elevate, tali radionuclidi possono svolgere attività terapeutica in alcuni processi morbosi di tipo neoplastico.

I laboratori nei quali vengono eseguite le attività del reparto di medicina nucleare debbono essere suddivisi in distinti comparti in base all'attività manipolata: laboratorio di alta attività, laboratorio per radioisotopi e laboratorio chimico attrezzato. Bisogna altresì tener conto della suddivisione dei radionuclidi in

rapporto alla loro radiotossicità e alle operazioni che vengono generalmente effettuate nei laboratori stessi. Sulla base di queste premesse, la struttura interna di un reparto di medicina nucleare comporta l'istituzione di distinti laboratori caratterizzati da livelli differenziati per attività manipolata; devono essere inoltre previsti locali per la somministrazione dei radioisotopi agli ammalati, per le misure di radioattività nei pazienti, per le apparecchiature di sorveglianza fisica, per studi, uffici, archivi ed elaborazione dati, per il deposito di rifiuti radioattivi, per docce di emergenza e per servizi igienici.

Orientativamente, il settore di *degenza* di un reparto di radioterapia deve disporre di posti letto in ragione del 3-5% della capacità totale dell'o. Esso deve rispondere a requisiti di isolamento completo degli ammalati per evitare effetti di irradiazione fra i singoli pazienti. Devono pertanto essere previste camere a un solo letto o box schermati. Occorre inoltre predisporre locali schermati per la biancheria contaminata.

Per quanto concerne la sicurezza degli impianti e la protezione sanitaria del personale e della popolazione si richiamano le vigenti disposizioni in materia (D.P.R. 13 febbraio 1964 n. 185; D.M. 6 giugno 1968, n. 220; D.P.R. 24 settembre 1968, n. 1428; D.M. 2 febbraio 1971, n. 58).

La sorveglianza fisica dei reparti di radiodiagnostica e di radioterapia è attualmente affidata ai servizi di igiene pubblica delle U.S.L.

I *gruppi operatori* sono costituiti dall'insieme di locali e servizi necessari per l'esecuzione di interventi di chirurgia generale o di chirurgia specialistica e in genere richiedono, oltre alla realizzazione delle sale operatorie, anche distinti locali per la preparazione dei chirurghi, del personale ausiliario e degli operandi, sale di risveglio e di rianimazione postoperatoria, locali per il deposito dell'armamentario e dei materiali di medicazione, locali per il lavaggio dei ferri e per la sterilizzazione, locali per attrezzature radiologiche, ambienti per la sosta dei sanitari, del personale infermieristico e tecnico, nonché locali complementari per gli impianti speciali e per le attrezzature.

Il complesso operatorio, pur costituendo un settore che gode di una specifica autonomia funzionale, deve essere agevolmente connesso con altri settori dell'o.; è opportuno, peraltro, che il complesso operatorio stesso sia ubicato lontano, o sia comunque ben isolato, da zone che possano essere causa di contaminazioni e, pur essendo decentrato rispetto alla maggior parte dei percorsi interni dell'o., deve possedere rapporti di contiguità con le degenze di chirurgia o di specialità chirurgiche, con il reparto di cure intensive, con il centro di rianimazione, con il servizio trasfusionale e con il pronto soccorso.

I gruppi operatori possono essere riuniti in complessi centralizzati o possono essere decentrati in prossimità delle zone di competenza.

La centralizzazione consente, in genere, un più elevato grado di utilizzazione delle strutture e degli impianti, una più efficace sorveglianza e un migliore impiego del personale; d'altro canto, il decentramento facilita il funzionamento delle unità di specializzazione chirurgica attraverso la più stretta contiguità con i rispettivi servizi di degenza e di diagnosi e riduce i rischi di infezioni crociate. Non esiste, però, identità di vedute per quanto concerne i vantaggi offerti da ciascuna delle due soluzioni proposte e quindi l'opportunità di una ben definita scelta.

I percorsi interni dei complessi operatori debbono essere studiati in modo da differenziare quelli puliti da quelli sporchi, avviandone i transiti in distinti canali; inoltre deve essere previsto un ragionevole coordinamento delle varie categorie di flussi interni per evitare incroci o frammischiamenti che potrebbero intralciare l'ordinato e sicuro svolgimento dell'attività all'interno del reparto. Si distinguono, a questo riguardo, le seguenti categorie di traffici:

percorso dell'operando dalla sala di degenza alla preparazione, all'anestesia, all'intervento chirurgico, al risveglio, alla sosta temporanea e successivo ritorno alla sezione di degenza o in altri reparti per il decorso postoperatorio;

percorso del personale, distinto in quello dei chirurghi (con spogliatoi, docce, vestizione, preparazione con lavabi, accesso in sala operatoria e ritorno a intervento ultimato, con possibilità di controllo del malato, soprattutto nella fase di preparazione e durante il trattamento di preanestesia e di induzione) e in quello del personale paramedico e ausiliario (anche questo con spogliatoi, docce, preparazione e ritorno);

percorso dei materiali, consistente nel ciclo pulito (biancheria sterile, materiale di medicazione, strumenti sterilizzati che dalla sterilizzazione devono raggiungere la sala operatoria) e nel ciclo sporco (strumenti, materiali e biancheria usata che devono essere smaltiti o riciclati dopo le operazioni di lavaggio e di sterilizzazione);

eventuale percorso degli spettatori esterni, da prevedersi so-

Fig. 11. Rappresentazione schematica del flusso del personale, dei pazienti e dei materiali in un gruppo operatorio.

Digitized by Google

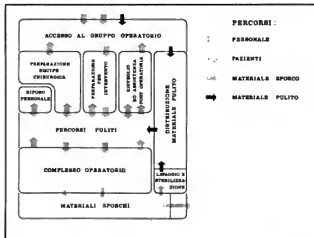
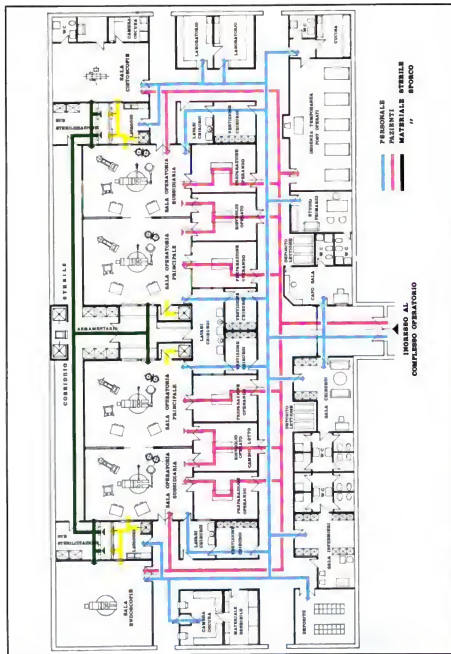



Fig. 12. Esemplificazione della organizzazione interna di un complesso operatorio.

prattutto negli ospedali che svolgono attività di ricerca o di insegnamento.

La fig. 11 mostra uno schema di flusso del personale, dei pazienti e dei materiali in un gruppo operatorio. La fig. 12 riproduce la pianta di un complesso operatorio con la caratterizzazione dei vari settori e con la indicazione delle differenti categorie di percorsi.

Il proporzionamento del complesso operatorio viene effettuato tenendo presente che, mediamente, ogni malato chirurgico dovrà subire durante la sua degenza un intervento operatorio. Partendo dal numero dei posti letto di chirurgia, dalla durata media della degenza (12-15 giorni) e dal numero dei giorni di possibile utilizzazione annua delle sale operatorie (ca. 300), è possibile ottenere il numero medio di interventi giornalieri per ciascun centro ospedaliero. In condizioni ottimali di funzionamento, in ogni sala operatoria possono essere effettuati dai 6 agli 8 interventi al giorno; è buona norma prevedere inoltre una sala operatoria di emergenza, da tenere sempre a disposizione per eventuali urgenze.

I reparti operatori hanno particolari esigenze impiantistiche (di illuminazione, di condizionamento dell'aria, di approvvigionamento di gas medicali) e di sicurezza. Si rimanda alla successiva trattazione generale sugli impianti ospedalieri per quanto riguarda le esigenze del primo tipo.

Ai fini della sicurezza, vengono adottati particolari provvedimenti atti a evitare possibilità di incendi o di esplosioni derivanti dall'impiego di anestetici infiammabili o di altri gas medicali, o rischi dovuti a difetti di funzionamento delle attrezzature. Tali provvedimenti comprendono criteri costruttivi (pavimenti di tipo antielettrostatico, particolari accorgimenti per la sicurezza degli impianti elettrici e degli strumenti elettromedicali, circuiti speciali per l'alimentazione elettrica connessi a gruppi di continuità con batterie e a sistemi di emergenza con gruppi elettrogeni), nonché criteri relativi all'esercizio del reparto operatorio, essenzialmente basati su norme di comportamento del personale e di uso delle apparecchiature e degli impianti.

V. anche: ANTISEPSI E ASEPSI, *ambienti asettici*, *sala operatoria asettica*.

I *complessi per il parto* comprendono nel loro insieme le sale di travaglio, le sale da parto, le sezioni di assistenza prenatale e postnatale, i locali per i medici, per le ostetriche e per il personale infermieristico, nonché i relativi servizi. Dal punto di vista distributivo le sale da parto debbono essere collegate con le sezioni di ricovero prenatale e postnatale in modo da assicurare una diretta e continua assistenza medica e infermieristica sia per la partoriente che per i neonati.

Le sale da parto debbono essere dimensionate in modo che sia possibile eseguirvi interventi in anestesia totale; è buona norma, inoltre, che per gli interventi più impegnativi si possa disporre, nell'ambito del complesso per il parto, di una sala operatoria ostetrica.

Le sale da parto debbono essere fornite di apparecchiature per gli accertamenti funzionali, di dispositivi per trasfusioni a perfusioni e di tavoli per eseguire tutti gli interventi necessari sul neonato (dalla semplice fasciatura ombelicale, alla rianimazione, alla trasfusione di scambio, agli interventi chirurgici più urgenti).

Le sale di travaglio, che non si discostano da una normale sala di degenza se non per il fatto di essere preferibilmente del tipo a un solo letto, devono essere proporzionate nel numero di due unità per ogni sala da parto; è opportuno altresì che siano isolate acusticamente tra loro per evitare reciproci disturbi tra le gestanti.

La sezione postnatale comprende ambienti per il ricovero delle puerpere e per la degenza dei neonati. Questi possono essere tenuti nelle stesse stanze delle madri, o riuniti in un unico nido, o ancora raggruppati in un locale compreso tra due sale di degenza e separato da queste con parete a vetri.

Nell'ambito della sezione postnatale è utile sia previsto un reparto per prematuri che deve soddisfare particolari esigenze di isolamento allo scopo di proteggere i neonati prematuri da rischi di infezioni. A questo scopo è necessario istituire filtri di bonifica per il personale in ingresso, mantenere un elevato grado di asepsi ambientale (condizionamento dell'aria, lampade a raggi U.V., etc.), realizzare gallerie vetrate per visitatori. Ogni camera di degenza non dovrebbe contenere più di due o tre lettini con possibilità di installazione di un'incubatrice.

Secondo alcuni AA. il reparto dovrebbe essere suddiviso in sottosezioni per prematuri ammessi immediatamente dopo il parto (da considerarsi non infetti), per prematuri ammessi 24 h dopo la nascita (per i quali non è esclusa la possibilità di infezione) e per nati precoci che abbiano raggiunto il peso di 2500 g e che stiano per essere trasferiti altrove.

Il reparto per prematuri dovrà comprendere, oltre alla cucina del latte (che fa parte anche delle ordinarie sezioni di assistenza neonatale), un locale per la raccolta, l'analisi, la sterilizzazione e la conservazione del latte materno, nonché un settore per la disinfezione finale delle incubatrici.

I *servizi di fisioterapia* si articolano nei due settori, della fisioterapia propriamente detta e della rieducazione funzionale. Il primo settore, a sua volta, si compone di tre sottosezioni: la chinesiterapia, l'idroterapia e la fisioelettroterapia.

Da un punto di vista funzionale, il reparto deve essere facilmente accessibile sia da parte dei degenti che da parte dei pazienti esterni; una percentuale non trascurabile degli utenti, inoltre, può avere difficoltà di deambulazione; per tali motivi è oppottuno ehe il reparto suddetto sia preferibilmente ubicato al piano terreno del complesso ospedaliero.

Nell'ambito della fisioterapia propriamente detta devono essere previsti una serie di box per le diverse terapie impiegate (marconiterapia, radarterapia, termoterapia, raggi U.V., terapia inalatoria, massoterapia, etc.), locali con vasche o attrezzature specifiche per le idroterapie e una palestra per ginnastica, oltre a eventuali altri locali accessori, come, ad es., deambulatori, salette da riposo, etc. Nell'ambito della rieducazione funzionale è necessario realizzare locali attrezzati per l'esercizio di attività e lavori manuali per una terapia occupazionale.

Il *servizio trasfusionale* ha il compito di provvedere alla raccolta del sangue, alla esecuzione delle relative indagini di laboratorio, alla conservazione del sangue stesso e alla sua separazione in emocomponenti. Dal punto di vista distributivo i centri trasfusionali sono distinti in due sottosezioni: quella destinata ai prelievi dai donatori e quella deputata alla conservazione e alla lavorazione del sangue raccolto. Il laboratorio del centro deve a sua volta comprendere settori per la immunoematologia, per la sierologia e per gli esami ematochimici.

La superficie complessiva del centro trasfusionale, a norma del D.P.R. 24 agosto 1971, n. 1256, deve essere non inferiore a 200 m² per un centro che esegua non più di 1000 prelievi al mese.

Le *emoteche*, ordinariamente presenti negli o. di minori dimensioni, a norma della L. 14 luglio 1967, n. 592, provvedono alla semplice conservazione delle scorte di sangue per far fronte alle richieste urgenti.

Il *servizio di rianimazione* provvede nel suo complesso a fornire tutte le prestazioni terapeutiche di urgenza che si rendono necessarie per il sostegno del paziente in imminente pericolo di vita; esso comprende, oltre alla dotazione specialistica di personale qualificato, mezzi terapeutici e farmacologici, attrezzature e sussidi profilattici in genere, necessari a ristabilire la regolarità delle funzioni fisiologiche vitali o, quantomeno, a renderle compatibili con la sopravvivenza del malato.

In una prima schematica classificazione, i quadri sintomatologici prevalenti nei pazienti ricoverati presso le unità di rianimazione sono riconducibili, essenzialmente, all'insufficienza della funzione respiratoria e a quella della funzione circolatoria.

Nondimeno sono compresi nel campo della terapia di

Digitized by Google

rianimazione altri squilibri funzionali di importanza vitale, quali, ad es., quelli connessi con l'equilibrio termico, idrosalino, endocrino, renale, epatico e delle funzioni encefaliche.

I servizi di rianimazione, dal punto di vista organizzativo e funzionale, sono una filiazione di quelli di anestesia; sul piano normativo e giuridico il loro ordinamento è disciplinato dagli artt. 12 e 18 del D.P.R. 27 marzo 1969, n. 128, che prevede l'istituzione di servizi di anestesia e rianimazione per tutti gli o. pubblici. Negli o. regionali e provinciali le dotazioni di posti letto di rianimazione sono fissate nella misura del 2% della capacità ricettiva totale; questa percentuale scende all'1% negli o. di zona.

Il centro di rianimazione deve possedere caratteristiche strutturali e organizzative tali da conseguire un'assoluta autonomia, con personale selezionato, a turni continuativi; deve avere disponibilità di attrezzature tecniche e di presidi terapeutici e farmacologici a carattere specifico; l'accessibilità del centro deve essere improntata alle esigenze della urgenza nelle prestazioni, con particolari costruttivi, impiantistici e di isolamento del tutto peculiari.

Normalmente il servizio di rianimazione è strutturato attorno a un nucleo centrale costituito da un'unità di cure intensive, con 6-8 posti letto contenuti in un unico grande ambiente nel quale il caposala dal suo posto di lavoro, collocato in posizione centrale, può controllare tutti i degenti e l'attività del personale infermieristico.

Adiacenti al nucleo centrale, possono essere previste stanze separate per malati che richiedano condizioni di isolamento. Il centro di rianimazione deve essere altresì dotato di servizi per la sua autonoma funzionalità e per assicurare la massima urgenza delle prestazioni; questi servizi comprendono: un laboratorio di analisi per ricerche da effettuare con carattere di urgenza o a frequenza molto ravvicinata, una sala operatoria per piccoli interventi, un locale deposito per apparecchiature radiologiche portatili, filtri di ingresso per il personale, ambienti di servizio, di deposito per le attrezzature, di disbrigo, etc.

Le condizioni termoigrometriche di un centro di rianimazione debbono essere controllate con particolare rigore e attenzione avendo presente la necessità di tenere in sovrappressione le sale di degenza rispetto agli altri locali per un efficace controllo delle condizioni di asepsi ambientale.

Attorno a ogni letto della sala di degenza deve essere assicurata la massima accessibilità anche per collocare le apparecchiature necessarie al controllo e alla cura del malato, a integrazione di quelle che sono le attrezzature di base per ogni unità letto di rianimazione (ossigeno, aspirazione, aria compressa, prese elettriche, attrezzature per rianimazione respiratoria).

Si tende attualmente a realizzare sistemi di controllo a distanza delle principali funzioni fisiologiche, con monitoraggio dei dati in un posto centralizzato. La fig. 13 illustra uno schema della composizione di un reparto di rianimazione.

Fig. 13. Esemplificazione della organizzazione interna di un reparto di rianimazione.

Il *servizio di emodialisi* è destinato alla terapia di ammalati con grave insufficienza renale.

L'art. 29 del D.P.R. 27 marzo 1969, n. 128, prevede l'istituzione di servizi di emodialisi presso gli o. generali e specializzati, organizzati come sezioni aggregate a una divisione affine o come sezioni autonome.

L'emodialisi comporta trattamenti di durata compresa tra le 6 e le 14 h, da ripetersi 2 volte la settimana. I posti di emodialisi vengono spesso raggruppati in una unica sala che comprende da 3 a 10 posti letto, calcolando una superficie di circa 20 m² per posto letto.

Nei centri di maggiori dimensioni, oltre alla sala di emodialisi per ammalati esterni, precedentemente descritta, viene istituito un settore per forme acute (pazienti interni) ed eventualmente uno o più box di isolamento per pazienti sottoposti a trapianti renali. È comunque buona norma disporre sempre di uno o più posti letto per eventuali emergenze.

Alle sale di dialisi debbono essere connessi i seguenti ambienti: un piccolo laboratorio chimico, una sala operatoria per piccoli interventi, un laboratorio per la preparazione delle soluzioni per dialisi, una sala di visita, uno spogliatoio e camere di riposo per esterni, dotate di servizi, locali per il personale medico e infermieristico, locali di deposito e servizi igienici. Il centro di emodialisi deve essere provvisto di un ingresso indipendente dall'esterno, ma deve essere altresì collegato con le degenze e in particolare con le sezioni di nefrologia e di rianimazione.

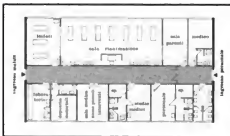
Il principio, cui si è già fatto cenno nelle premesse, in base al quale l'o. non solo deve svolgere un'attività intramurale, ma deve proiettarsi verso forme di assistenza esterna, trova il suo riconoscimento giuridico e istituzionale in quelle strutture ospedaliere che si identificano nel nucleo di aggregazione costituito dal complesso dei *servizi poliambulatoriali.*

Secondo gli esperti dell'OMS, il poliambulatorio deve far parte di ogni o. generale e, non solo deve prestare assistenza ai malati non degenti, ma deve anche essere un centro di attività preventiva, di recupero e di assistenza medico-sociale in ordine al conseguimento dei fini istituzionali in base ai quali viene oggi intesa l'assistenza ospedaliera.

La L. 12 febbraio 1968, n. 132 sulla riforma ospedaliera e il D.P.R. 27 marzo 1969, n. 128, confermano questi principi, precisando altresì che questo servizio costituisce uno « strumento per la difesa attiva della salute del cittadino » in coordinamento con le altre istituzioni sanitarie.

I poliambulatori dovrebbero essere presidi correlati con tutte le branche specialistiche presenti nell'o.: questa corrispondenza comporterebbe il beneficio di utilizzare lo stesso personale sia nell'attività clinica che in quella ambulatoriale con vantaggi operativi e funzionali che si riflettono nella qualificazione, nella professionalità, nell'unitarietà degli indirizzi terapeutici e nell'economia di gestione.

Peraltro, la normativa italiana prevede la possibilità di istituire anche specialità diverse da quelle delle divisioni di diagnosi e cura attivate nell'o.; debbono comunque essere previsti negli o. di zona, a norma dell'art. 9 del D.P.R. 27 marzo 1969, n. 128, servizi ambulatoriali di base: di medicina, di chirurgia, di pediatria, di ostetricia e ginecologia e di altre più comuni specialità medico-chirurgiche.

Il poliambulatorio, essendo una struttura utilizzata da pazienti esterni, non è direttamente correlato con la potenzialità dell'o. cui è annesso, ma piuttosto deve riferirsi al bacino di utenza che su di esso gravita, tenendo conto di tutti i fattori specifici che possono incidere sulle sue

Digitized by Google

attività, quali, ad es., quelli dipendenti dalla situazione demografica ed epidemiologica, quelli connessi con il grado di sviluppo delle iniziative per l'assistenza medica, anche in senso preventivo e riabilitativo, quelli che sono legati con le condizioni sociali e occupazionali della popolazione, con tutte le relative implicazioni nel campo della medicina sociale e della medicina del lavoro.

Dal punto di vista strutturale il poliambulatorio deve considerarsi enucleato dalla vita interna dell'o., ma deve non di meno essere a esso collegato per consentire l'uso delle sue attrezzature diagnostiche e terapeutiche e per attivare uno scambio di contributi in un contesto integrato nel quale possano concretarsi le finalità che le attuali concezioni attribuiscono alla funzione dell'o.

Dal punto di vista morfologico il poliambulatorio si identifica in un edificio o in un corpo di fabbrica che comprende nel suo complesso, oltre ai presidi per l'esercizio dell'assistenza sanitaria in senso stretto, anche servizi e strutture complementari necessari per l'espletamento dell'attività dell'ambulatorio stesso, intesa nei termini più estensivi già richiamati.

In particolare, nel poliambulatorio bisogna prevedere sale di visita con spogliatoi contigui agli studi medici, uno o più uffici amministrativi con relativo ufficio cassa, un locale per il servizio di assistenza sociale, una sala attrezzata per piccoli interventi e per medicazioni, un settore per i servizi di medicina preventiva con locali per vaccinazioni, sale di attesa per il pubblico, preferibilmente suddivise in più nuclei separati, spogliatoi per il personale, locali per il deposito di materiali e della biancheria pulita, ripostigli per biancheria sporca e per le attrezzature di pulizia, servizi igienici differenziati per il pubblico e per il personale.

L'ubicazione dei poliambulatori deve essere studiata in modo da essere in diretto rapporto con la viabilità esterna, prevedendo sufficienti aree di parcheggio con ingresso indipendente.

Nei rapporti con gli altri settori dell'o., il poliambulatorio deve assicurare, oltre ai collegamenti diretti con i servizi diagnostici e terapeutici, anche comunicazioni con i reparti di accettazione e di osservazione.

Settore dei servizi generali

Il settore dei servizi generali dell'o. comprende quel complesso di presidi che, non rientrando direttamente nelle funzioni connesse con la diagnosi, con la terapia e con la degenza degli ammalati, svolgono un'attività complementare a sostegno dei compiti fondamentali affidati a questa istituzione.

Tra questi servizi, la *Direzione Sanitaria* e l'*Amministrazione* rappresentano i nuclei principali della gestione e dell'organizzazione dell'attività ospedaliera.

In base alle disposizioni fissate dalla L. 28 dicembre 1978, n. 833, sulla *Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale* esse attuano, in dipendenza delle rispettive competenze, le direttive impartite dal comitato di gestione della U.S.L.

La *Direzione Sanitaria* è responsabile dell'andamento e dell'organizzazione tecnico-sanitaria dell'o. e in particolare si occupa della vigilanza sul personale sanitario, tecnico, ausiliario ed esecutivo addetto ai servizi sanitari dell'o., ha compiti di controllo sulla regolare applicazione delle tariffe e delle prestazioni sanitarie, presiede e convoca il consiglio dei sanitari e ha altre attribuzioni fissate dall'art. 5 del citato D.P.R. sull'ordinamento interno dei servizi ospedalieri. Alla Direzione Sanitaria può essere aggregato il *servizio di medicina legale*.

Dal punto di vista operativo la Direzione Sanitaria dispone dei seguenti servizi: segreteria, ufficio statistica e organizzazione sanitaria, archivio clinico e biblioteca medica, servizio di assistenza sanitaria e sociale, ufficio per l'organizzazione dei servizi del personale sanitario, ausiliario, tecnico ed esecutivo.

La *Direzione Amministrativa* provvede alla gestione dell'o., sulla base delle direttive del *Comitato di Gestione* della U.S.L., con attribuzioni e compiti limitati alle competenze giuridiche ed economiche. Sono comprese fra le funzioni di questo servizio: l'amministrazione del personale, la contabilità, i bilanci, gli adempimenti fiscali, la tesoreria, la cassa, il provveditorato, le forniture e i contratti, l'amministrazione del patrimonio, l'attività di consulenza legale, le operazioni di stima, le perizie tecniche, la progettazione, la direzione e l'esecuzione di nuove costruzioni o di nuovi impianti, etc.

Sulla base di queste premesse, la Direzione Sanitaria e l'Amministrazione debbono disporre di uffici e servizi proporzionati alle esigenze funzionali legate alla attività dell'o.

Sul piano della consistenza strutturale, comunque, devono essere previsti ambienti e servizi per i seguenti settori funzionali: direzione sanitaria, segreteria, ufficio statistiche sanitarie, servizio di assistenza sociale, biblioteca, sala del consiglio dei sanitari, ufficio di medicina legale, direzione tecnica con uffici e servizi separati per la branca edilizia e per quella impiantistica, direzione amministrativa, segreteria generale, ufficio del personale, ufficio statistico, ragioneria, economato, provveditorato, ufficio accettazione e spedalità, tesoreria, archivio, centro meccanografico, ufficio per pubbliche relazioni.

Il *servizio di istologia e anatomia patologica*, che può essere anche compreso nel settore di diagnosi e cura, deve essere obbligatoriamente istituito negli o. generali provinciali e regionali; questo servizio si articola in due settori: quello di anatomia e istologia patologica e quello di citodiagnostica.

Al servizio di istologia e anatomia patologica deve essere aggregato il *servizio mortuario*; secondo i più moderni orientamenti, sarebbe opportuno aggiungere, almeno negli o. di maggiore importanza, un distinto settore per il prelevamento e la conservazione di parti di cadavere destinate a trapianti.

Il servizio di istologia e anatomia patologica comprende una o più sale per autopsie con locali accessori costituiti da un ambiente con docce e servizi per i medici e per il personale ausiliario, provvisti di spogliatoi, studi per il personale medico del servizio stesso, una saletta per le inchieste giudiziarie, laboratori di istopatologia con annessi servizi, locali per armamentario, eventuale museo di preparati anatomici, locali di sgombero e deposito.

Dal punto di vista dell'igiene, il reparto di anatomia patologica è considerato come zona infetta: esso, pertanto, deve essere munito di zone filtro in uscita con spogliatoi per la bonifica del personale addetto.

Il *servizio mortuario* è costituito da una o più camere mortuarie per la sosta dei feretri, da una sala per la preparazione e vestizione delle salme, da un locale per l'incassamento, da sale per l'esposizione delle salme e per la visita dei dolenti, da un locale per inservienti con servizi e deposito attrezzi, da una cappella con attigue sale di attesa e spazi per la formazione dei cortei funebri. È necessario prevedere un adeguato numero di celle frigorifere per la conservazione delle salme, utilizzabili anche da parte del servizio di istologia e anatomia patologica.

È opportuno dislocare il reparto mortuario e di anatomia patologica in posizione appartata e tale che i percorsi di accesso e di uscita non risultino troppo evidenti per i degenti dell'ospedale.

Gli o. regionali e provinciali debbono essere dotati di un *servizio di farmacia interna* a cui sono affidati i seguenti compiti: preparazioni galeniche e farmaceutiche, approvvigionamento, immagazzinamento e controllo delle scorte, distribuzione dei medicinali, dei materiali di medicazione, dei diagnostici, dei presidi sanitari e simili, controlli analitici, bromatologici e merceologici inerenti al servizio ospedaliero.

Digitized by Google

In via generale, nella farmacia ospedaliera possono essere distinte quattro zone funzionali: magazzini e servizi, preparazioni e confezioni, analisi, uffici e contabilità.

Pertanto la farmacia dovrà disporre di magazzini per prodotti farmaceutici, per apparecchi e corredi di uso corrente, di un laboratorio per preparazione di soluzioni sterili, di locali per confezione e distribuzione dei prodotti medicinali e di uso, di laboratori per analisi di controllo pertinenti alla farmacia, di un locale per il farmacista responsabile, di un ufficio amministrativo, di spogliatoi e di servizi.

L'ubicazione della farmacia deve essere studiata in modo tale da consentire un facile accesso per i rifornimenti e una rapida comunicazione con i vari settori ospedalieri allo scopo di poter provvedere con tempestività al rifornimento, anche urgente, dei medicamenti e degli altri presidi terapeutici di competenza.

La *cucina generale* dell'o., in particolar modo se considerata nella sua funzione dietoterapica, rappresenta un servizio di basilare importanza nel ciclo delle attività che si svolgono nell'o. stesso. Essa deve assolvere alle seguenti funzioni: provvista e conservazione delle derrate, degli alimenti e delle bevande, preparazione, cottura e confezione dei pasti, inoltro del vitto e delle razioni individuali, lavaggio e deposito del pentolame, delle stoviglie e dei carrelli.

La capacità produttiva della cucina deve essere commisurata sulla base di programmi di lavoro che tengano conto del numero complessivo dei pasti per i degenti nelle 24 h, anche in funzione della ripartizione dei pasti stessi in vari turni, dell'incidenza delle diete speciali, del numero complessivo dei pasti per il personale, tenendo conto, in questo caso, del susseguirsi dei turni di lavoro, nonché del numero di pasti necessari per eventuali accompagnatori.

Per assicurare un razionale e ordinato andamento del ciclo lavorativo, è bene che nella cucina generale vengano identificati distinti settori funzionali destinati al lavoro esterno (provvista e conservazione delle derrate, eliminazione dei rifiuti), al lavoro interno (preparazione e cottura dei cibi), alla distribuzione dei pasti e al lavaggio delle stoviglie.

In particolare, il settore per la provvista e conservazione delle derrate comprende: magazzini, impianti frigoriferi, dispense generali e dispense giornaliere. Per quello che concerne la preparazione e la cottura dei cibi, invece, l'organizzazione funzionale della cucina del tipo tradizionale comporta la realizzazione di settori separati per la preparazione delle carni, del pesce, dei vegetali in genere, delle patate, della pasticceria, della gelateria e dei dessert. La zona di cottura è, a sua volta, organizzata in settori distinti, in relazione al tipo di apparecchiature e alle modalità di cottura impiegate (pentole a fuoco diretto, a vapore, a bagnomaria, cucine a fuoco diretto, piastre di cottura, forni, friggitrici, etc.).

Nei sistemi più avanzati, il ciclo di cottura può essere organizzato secondo un sistema continuo nel quale il cibo viene trasportato attraverso canalizzazioni di cottura con velocità corrispondente al trattamento termico necessario (cestelli trasportatori, griglie mobili, etc.).

Altri sistemi, più comunemente diffusi all'estero, utilizzano alimenti precotti e preconfezionati in strutture centralizzate, che vengono poi avviati alle cucine generali dei vari o.

La distribuzione del vitto avviene generalmente secondo le seguenti modalità: distribuzione con vassoio completamente confezionato secondo la richiesta; invio del vitto con carrelli riscaldati e preparazione delle porzioni nel settore di degenza; invio di vivande semipreparate alle cucinette di sezione ove si completa la cottura o il confezionamento.

Il lavaggio delle stoviglie e delle posate, specie se centralizzato, richiede una netta separazione della zona *sporca* rispetto a quella *pulita*. Normalmente vengono impiegate macchine automatiche a elevato rendimento quali-quantitativo, con sistemi di lavaggio a tunnel e nastro trasportatore.

Nella struttura interna della cucina generale devono essere previsti servizi complementari, consistenti in un locale per la ricezione, il controllo e la pesatura delle derrate, spogliatoi, mensa e servizi igienici per il personale di cucina, spazi attrezzati per il deposito, il preriscaldamento e il lavaggio dei carrelli.

La cucina generale deve essere collocata in un'area baricentrica rispetto alle zone di utilizzazione ed è normalmente ubicata al piano seminterrato. È necessario che la cucina si affacci direttamente su un piazzale esterno e che sia prevista una piattaforma di carico a livello del pianale degli automezzi. Dalla zona di distribuzione del vitto debbono partire i percorsi di collegamento con i montavivande che sfociano nei singoli settori di utenza.

Caratteristiche particolari dovrà possedere il *lactarium* per la preparazione di latte e pappe per i neonati, in quanto questo settore deve funzionare in condizioni di asepsi. Esso è suddiviso in due comparti: quello per la preparazione e il trattamento termico del latte e quello per il lavaggio e la sterilizzazione delle bottiglie e dei biberon. Il complesso dovrà essere preceduto da una zona filtro per il personale.

La *lavanderia centrale* costituisce un servizio di base nell'organizzazione ospedaliera e i suoi compiti comprendono, oltre a quelli veri e propri del ciclo operativo di lavaggio, anche altre funzioni complementari relative alla conservazione, alla riparazione e allo smistamento della biancheria e dei corredi sanitari.

Questo servizio, nella maggior parte dei casi, viene svolto presso un impianto installato nell'ambito della struttura ospedaliera; in circostanze meno frequenti vengono invece utilizzati impianti industriali centralizzati, comuni a più o. o ad altri enti affini, allo scopo di contenere i costi di costruzione e di gestione di questo servizio.

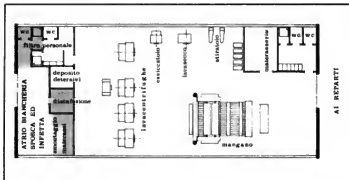
Peraltro, per motivi di igiene, di pronta disponibilità dell'utenza, di maggiori garanzie di conservazione del corredo e di responsabilizzazione diretta del servizio, l'installazione degli impianti nell'ambito dei singoli o. è la soluzione che trova maggiore diffusione pratica.

Una lavanderia centrale è ordinariamente costituita da una successione di settori funzionali che possono essere così distinti: settore di arrivo, composto di un ambiente di consegna e di ricevimento, seguito da un'area di cernita dove avviene la classificazione, la pesatura e lo smistamento di tutta la biancheria; settore di lavaggio umido, dove si eseguono le operazioni relative al lavaggio-risciacquo e all'idroestrazione con macchine automatiche (a tamburo con caricamento frontale o del tipo « pullman » con caricamento laterale); settore di asciugamento, con essiccatoi statici a camera calda o con essiccatoi rotativi; settore di stiratura con macchine per il trattamento di biancheria piana (rulli stiratori, mangani autoasciuganti) e di biancheria modellata (presse da stiro, macchine stira indumenti a manichino, ferri elettrici a mano); settore di piegatura, con macchine piegatrici che hanno la funzione di ordinare in modo razionale e con riduzione di ingombro sia la biancheria piana che quella modellata; settore di riconsegna e distribuzione, con banco di trasferimento sui carrelli trasportatori; guardaroba generale per il controllo e la conservazione della biancheria; laboratorio di manutenzione, ove si provvede al confezionamento, alle riparazioni e ai rammendi della biancheria.

A questi settori devono essere aggiunti altri servizi complementari, quali gli impianti per il lavaggio a secco di quei capi che non possono essere sottoposti a trattamento umido; la materasseria per il trattamento dei materassi e dei cuscini; il deposito dei detersivi e degli altri materiali di consumo; l'ufficio del dirigente; gli spogliatoi e i servizi igienici per il personale, il deposito dei carrelli, dei sacchi e degli arnesi di pulizia.

Inoltre, anche in base alle norme contenute nelle citate *Istruzioni per le costruzioni ospedaliere*, ogni o. deve essere fornito di una *stazione di disinfezione* che, di norma, viene collocata in contiguità della lavanderia centrale.

Nella stazione di disinfezione si distinguono due zone: una cosiddetta *infetta* e l'altra *non infetta*. Le due zone sono separate da un setto, a cavallo del quale sono installate le apparecchiature di disinfezione, consistenti essenzialmente in una vasca chimica, in un autoclave passante o in una speciale macchina lavacentrifuga disinfettatrice a doppia apertura su lati contrapposti, e in una camera di disinfezione alla formalina. L'accesso e l'uscita

Fig. 14. Schema della distribuzione interna degli impianti e dei servizi di una lavanderia centrale.

del personale nella zona infetta deve avvenire attraverso una zona filtro per la bonifica degli addetti al servizio, in uscita.

La fig. 14 mostra uno schema della distribuzione interna degli impianti in una lavanderia dimensionata per trattare ca. 150 kg/h di biancheria.

Negli ultimi anni si sono diffusi impianti di lavanderia basati su principi di automazione spinta del ciclo lavorativo; gli apparecchi che hanno caratteristiche più avanzate dal punto di vista tecnologico sono quelli del tipo a *lavaggio continuo controcorrente*, costituiti da un lungo tunnel che comprende due cilindri coassiali, dei quali quello interno è girevole ed è attraversato dalla biancheria che procede in senso contrario a quello di deflusso dell'acqua di lavaggio. Il sistema è differenziato in successive zone operative in corrispondenza di ciascuna delle quali si effettua una determinata fase del processo di trattamento. L'attraversamento del tunnel di lavaggio e quindi il completamento del ciclo operativo della macchina, si compie entro un tempo che si aggira attorno ai 30 min.

Dal punto di vista dimensionale, gli impianti di lavanderia devono essere proporzionati in base alla quantità giornaliera di materiale che deve essere trattato; orientativamente si può prevedere una produzione media di 2-3 kg di biancheria sporca per degente e per giorno.

La lavanderia centrale viene ordinariamente collocata al piano seminterrato del blocco ospedaliero, ma numerosi sono i casi in cui questo servizio viene distaccato in un edificio separato. Bisogna comunque tener presente l'esigenza di assicurare i collegamenti con i vari settori di utenza, che principalmente riguardano i reparti di degenza, il blocco operatorio, gli ambulatori e le fisioterapie.

La *sterilizzazione centrale* rappresenta uno dei più significativi esempi di accentramento di presidi sanitari, connessi con l'evoluzione qualitativa delle tecnologie e dell'organizzazione di alcuni servizi interni dell'o.

I vantaggi della centralizzazione della sterilizzazione sono di natura igienico-sanitaria, di carattere tecnico e di ordine economico; può essere infatti realizzata, attraverso una razionale organizzazione di questo servizio, una maggiore sicurezza operativa, un più alto rendimento nell'uso degli impianti e nell'impiego del personale e quindi una economia negli investimenti e nella gestione.

D'altra parte la necessità di ricorrere a un servizio di sterilizzazione di assoluta affidabilità deriva dalla constatazione che la diffusione delle infezioni ospedaliere, determinate frequentemente da ceppi patogeni chemio- e antibioticoresistenti, si verifica con crescente incidenza nei reparti di degenza. (V. INFEZIONE, *infezione ospedaliera*).

Inoltre la sempre maggior diffusione di interventi operatori « ad alto rischio » impone un crescente rigore nel controllo dell'asepsi ambientale e della sterilità della strumentazione e dei materiali chirurgici.

Dal punto di vista morfologico, un reparto di sterilizzazione centrale deve presentare un'organizzazione degli spazi interni improntata al principio della netta separazione fra materiali sterili e materiali non sterilizzati, in maniera che il movimento dei materiali stessi si sviluppi attraverso una linea di produzione nella quale non deve mai verificarsi la possibilità di contatto del materiale sterile con oggetti contaminati.

Dal punto di vista distributivo possono essere distinti nel servizio di sterilizzazione centrale tre settori: sporco, pulito, sterile. Il settore sporco comprende il cosiddetto ricondizionamento, consistente nella ricezione, nella conta, nella cernita e nel lavaggio del materiale usato, con macchine per il lavaggio di siringhe, aghi, guanti, attrezzature e strumenti di uso chirurgico; il settore pulito comprende la fase di preparazione che consiste nel confezionamento e nell'inserimento in appositi contenitori del materiale da sterilizzare; il settore sterile comprende le autoclavi, le stufe a secco, gli apparecchi per la sterilizzazione a gas, le scaffalature per l'immagazzinamento e il banco di distribuzione dei pacchi sterili.

Negli impianti più razionali si ricorre ad autoclavi passanti da installarsi a cavallo di una parete divisoria in modo da creare una barriera fisica tra la zona sterile e quella non sterile.

L'ubicazione della centrale di sterilizzazione deve tener conto delle interrelazioni tra questo servizio e quelli che maggiormente gravitano su di esso (blocchi operatori, sale da parto, reparti di degenza, centro trasfusionale, pronto soccorso e farmacia centrale).

Dal punto di vista dimensionale, il proporzionamento della centrale di sterilizzazione deve essere fatto tenendo conto del ciclo operativo che essa deve compiere, ciclo operativo che è influenzato, sia dall'incidenza di prodotti eliminabili (a perdere), nella pianificazione delle forniture ospedaliere, sia dalla consistenza numerica dei posti letto; orientativamente, la superficie da assegnare alla centrale di sterilizzazione, va da un massimo di 0,9 m^2 per posto letto, per gli o. più piccoli, a un minimo di 0,4 m^2 per posto letto per quelli più grandi.

(V. anche: STERILIZZAZIONE).

In un organismo complesso come quello ospedaliero l'istituzione di un efficiente *servizio tecnico* costituisce la premessa per assicurare il continuo e regolare funzionamento degli impianti e la necessaria manutenzione delle strutture edilizie dell'o. stesso.

Ciò comporta l'organizzazione di nuclei operativi specialistici addetti alla conduzione e alla manutenzione degli impianti generali, quali quelli di riscaldamento, di condizionamento, elettrico, idrosanitario, degli elevatori, etc., a cui si aggiungono i nu-

Digitized by Google

clei operativi addetti ai lavori di manutenzione delle opere edilizie e di quelli affini.

È buona norma pertanto, almeno negli o. più grandi, istituire nell'ambito del servizio tecnico due distinti dipartimenti: uno a carattere impiantistico, cui fanno capo officine per lavori meccanici, elettrotecnici, termici e idraulici, e uno a carattere edilizio con laboratori per muratori, falegnami, pittori, fabbri e vetrai. I relativi locali dovrebbero essere ubicati in prossimità degli impianti centrali (centrale termica, centrale elettrica, centrale idrica, impianto per il trattamento dei rifiuti liquidi, forno inceneritore), ma dovrebbero anche godere di un certo grado di isolamento dal blocco edilizio dell'o., in quanto le attività che si svolgono nelle officine e nei laboratori, per la loro rumorosità e per la possibile produzione di contaminanti atmosferici, devono essere solitamente ritenute disturbanti per le zone di degenza e per gli edifici ospedalieri nel loro complesso. Inoltre è opportuno che le officine e i laboratori siano in diretta comunicazione con l'esterno per consentire i necessari trasferimenti sui mezzi di trasporto dei materiali e delle attrezzature che fanno capo a questi servizi.

È necessario altresì prevedere ambienti complementari costituiti da uffici, magazzini, spogliatoi e servizi igienici per il personale addetto.

Come precedentemente accennato, si rileva che, dal punto di vista amministrativo, la gestione tecnica, comprendente l'ordinaria e la straordinaria manutenzione dei beni mobiliari e immobiliari, così come la direzione delle officine interne, sono affidate, in base a quanto precisato dall'art. 49 del D.P.R. 27 marzo 1969, n. 128, ai servizi amministrativi e generali dell'o., da cui dipende il servizio tecnico che provvede all'esecuzione delle funzioni sopra richiamate.

Le *Istruzioni per le costruzioni ospedaliere* annoverano tra i settori che debbono far parte dei servizi generali anche gli *alloggi per il personale*.

La tendenza attuale è quella di istituire locali per il riposo del personale che deve prestare servizio continuativo (medici di guardia e di pronto soccorso e in genere personale dei presidi di urgenza e di emergenza), piuttosto che veri e propri alloggi che comporterebbero una più ampia dotazione di ambienti e di servizi autonomi. Solo nel caso che nell'ambito dell'o. sia istituita una scuola convitto per allievi infermieri professionali o generici, sarà necessario prevedere l'istituzione di un complesso, isolato dal blocco ospedaliero, organizzato a somiglianza di una casa-albergo e quindi costituito da alloggi minimi integrati da servizi e da spazi per le attività complementari (aule di insegnamento, biblioteca, sala per conferenze, uffici, mensa e cucina). Rientra inoltre nella tradizione di molte istituzioni ospedaliere prevedere un alloggio per il personale di sorveglianza ed eventualmente per il responsabile della conduzione degli impianti tecnici principali, al fine di avere una continua e pronta disponibilità in casi di emergenza, in qualsiasi momento della giornata.

Poiché l'o. è normalmente dotato di un parco di autovetture proprio, che comprende automobili di servizio, ambulanze e automezzi per il trasporto di materiali e attrezzature, è necessario istituire un servizio di *autorimessa* proporzionato alle esigenze specifiche che si individuano di caso in caso. È comunque necessario integrare l'autorimessa con un'officina per piccole riparazioni e per l'ordinaria manutenzione dei veicoli, con una stazione di lavaggio delle vetture, nonché con locali per la sosta e il riposo degli autisti e con servizi igienici per il personale.

Negli o. più importanti è bene anche prevedere uno spazio da destinare a *eliporto*, soprattutto quando la zona che gravita sull'o. sia molto ampia o quando sussistano problemi di una certa gravità per il trasporto dei malati con mezzi ordinari terrestri.

L'area da destinare a eliporto deve corrispondere ai requisiti per la manovra degli elicotteri con tutti i vincoli richiesti per l'avvicinamento e per la sicurezza durante le fasi di atterraggio e di decollo.

L'*asilo nido* è destinato all'assistenza alla prima infanzia (da 0 a 3 anni) per i figli del personale addetto all'o., e comprende locali di soggiorno, riposo, attività ricreative ed educative, una piccola cucina, un locale per i pasti, una camera di allattamento, una sala visita pediatrica, servizi igienici, spogliatoi per il personale, nonché adeguati spazi all'aperto. L'asilo nido dovrà essere diviso in due sezioni: per lattanti e per divezzi.

I servizi dell'asilo nido dovrebbero essere estesi anche ai figli delle degenti, quando queste non abbiano altre possibilità di assistere i loro bambini.

È buona norma che, per motivi sanitari e di ordine interno, non sia permesso ai visitatori che si recano nell'o. di far entrare bambini nell'ambito del complesso ospedaliero; per questo motivo l'asilo nido dovrebbe essere in grado di assistere temporaneamente i bambini dei visitatori durante il periodo di ingresso del pubblico, almeno per la fascia di età da 0 a 3 anni.

L'ubicazione dell'asilo nido dovrebbe essere scelta in modo da soddisfare le normali esigenze di accesso, di isolamento e di salubrità dell'area. Orientativamente, questo servizio dovrà essere dimensionato in base alla disponibilità di almeno 12 m² di area coperta e di ca. 6 m² di area scoperta per bambino ospitato nell'asilo nido stesso.

Le disposizioni sull'ordinamento interno degli o. (D.P.R. 27 marzo 1969, n. 128), prescrivono la costituzione di un *servizio di assistenza religiosa*, la cui organizzazione è stabilita in accordo con la direzione sanitaria al fine di assicurare un coordinamento delle cerimonie e delle manifestazioni religiose con le esigenze generali dei servizi ospedalieri.

L'ordinamento dell'assistenza viene determinato da accordi interni tra l'ente ospedaliero e gli ordini diocesani competenti per il territorio, se trattasi di culto cattolico. Per gli altri culti la direzione sanitaria deve provvedere a reperire i ministri di religione secondo le richieste degli infermi.

La celebrazione dei riti avviene in una cappella, o, per i complessi più grandi, in una chiesa, la cui ubicazione deve rispondere al requisito di facile accessibilità per tutti i degenti, compresi quelli che non sono in grado di spostarsi autonomamente; deve essere presa in considerazione anche la possibilità della partecipazione alle funzioni per il personale ospedaliero e per i visitatori.

La cappella o la chiesa debbono essere integrate da ambienti complementari, quali la sacrestia e un locale per il cappellano. In alcuni casi possono essere istituiti anche l'abitazione del sacerdote, un parlatorio, un soggiorno e una sala di riunioni.

Unità di ricovero e cura specializzate

La L. 12 febbraio 1968, n. 132 sugli Enti Ospedalieri e sull'assistenza ospedaliera affida agli o. generali regionali il compito di assicurare il ricovero e la cura di malati che richiedano prestazioni medico-chirurgiche di alta specializzazione. Le divisioni o sezioni riconosciute dalla legge italiana come unità di alta specializzazione sono, come già accennato, quelle di: cardiologia, ematologia, cardiochirurgia, neurochirurgia, chirurgia plastica, chirurgia toracica e altre specializzazioni individuate dal Ministero della Sanità in base alle indicazioni del piano regionale ospedaliero. Le strutture interne dei reparti di cura specializzati differiscono da quelle ordinarie solo per alcuni aspetti particolari legati al tipo di prestazioni specifiche proprie del reparto stesso.

Pertanto, si richiama l'attenzione su alcune unità di ricovero e cura specialistiche che presentano caratteristiche organizzative e costruttive peculiari, rinviandosi, per gli altri casi, alla trattazione sviluppata nelle voci specifiche di riferimento.

Digitized by Google

I *reparti per infettivi*, debbono rispondere, nel loro complesso, ai principi di isolamento, sia nei confronti dell'ambiente esterno, sia per quanto riguarda la possibile trasmissione di infezioni all'interno del reparto stesso.

Le norme vigenti sulle caratteristiche organizzative e funzionali di questi presidi trovano riferimento nelle già citate istruzioni per le costruzioni ospedaliere (D.C.G. 20 luglio 1939) e nel D.P.R. 27 marzo 1968, n. 128, sugli Enti Ospedalieri e sull'assistenza ospedaliera, il quale, all'art. 19, relativo ai requisiti degli o., prescrive l'istituzione di « locali separati per l'isolamento e la cura degli ammalati di forme diffusive ».

Applicando rigorosamente le citate istruzioni del 1939, (tit. 2°, par. 8) tutti gli o. dovrebbero disporre di presidi per l'isolamento di malati infettivi in proporzione del 6% del totale dei posti letto disponibili. Questo limite appare oggi eccessivo in rapporto alle effettive esigenze nosologiche e potrebbe in realtà essere ridotto di ca. il 50%.

I reparti per malati contagiosi debbono comprendere almeno 3 settori, ognuno dei quali deve essere riservato a una sola malattia infettiva. Le camere di degenza, preferibilmente a un solo letto, debbono essere precedute da un piccolo ambiente con lavabo, per il deposito degli indumenti protettivi e del necessario per la disinfezione. Ogni stanza di degenza deve essere dotata di propri servizi igienici. La superficie prevista per ogni letto non deve essere inferiore a 7 m², l'altezza non inferiore a 3,5 m e la superficie finestrata non inferiore a 1/5 della superficie del pavimento.

Sia il personale che lavora nelle unità per infettivi che il materiale che viene usato in questi reparti devono essere sottoposti a un trattamento di bonifica in uscita. I liquami di rifiuto, prima del loro allontanamento, debbono essere assoggettati a trattamento di disinfezione.

L'ingresso a questi reparti deve essere interdetto ai visitatori i quali possono solo accedere a una galleria che consente la vista dei malati attraverso vetrate fisse e le conversazioni possono essere effettuate mediante impianti citofonici. Tutta la biancheria infetta deve essere inviata, a mezzo sacchi sigillati, alla stazione di disinfezione, annessa alla lavanderia centrale.

I *centri per ustionati* debbono essere organizzati come unità autonome, nelle quali vanno osservati i principi generali dell'isolamento allo scopo di assicurare condizioni ambientali di rigorosa asepsi.

È indispensabile il ricorso a impianti di condizionamento dell'aria estesi a tutto il reparto per evitare ogni possibile causa di contaminazione aerodiffusa, che potrebbe risultare pregiudizievole nei confronti di malati ad alto rischio di infezione. Il principio fondamentale che caratterizza l'organizzazione interna di questi reparti è quello che si basa sulla realizzazione di uo *isolamento inverso* (atto ad evitare l'ingresso di contaminanti dall'ambiente esterno in quello interno): pertanto bisogna prevedere filtri di bonifica del personale in entrata; inoltre tutti i materiali e i corredi in ingresso debbono essere mantenuti sterili. Gli impianti di condizionamento installati dovranno essere del tipo a tutta aria esterna in sovrappressione, con sistemi di filtrazione ad alta efficienza e con disinfezione dell'aria mediante lampade a raggi U.V., dislocate, oltre che nelle canalizzazioni, anche, *a cortina*, in zone di transito; possono anche essere previsti sistemi di nebulizzazione di sostanze antisettiche dopo la filtrazione dell'aria.

I visitatori potranno comunicare con i ricoverati solo attraverso una galleria dotata di vetrate che si affaccino sui locali di degenza.

Le sale di degenza per ustionati debbono essere individuali; nelle unità di ricovero debbono essere previste, oltre agli usuali servizi, installazioni per la balneoterapia con acqua sterile medicata.

I *centri per trapianti di organo* (L. 2 dicembre 1975, n. 644, e successivo regolamento di esecuzione D.P.R. 16 giugno 1977, n. 409) debbono rispondere a criteri estremamente rigorosi di isolamento e di asepsi ambientale, in relazione allo specifico impiego di trattamenti di immunosoppressione.

Nei più avanzati centri per trapianti sono impiegate *unità di isolamento* nelle quali il ricovero dell'ammalato avviene in condizioni di assoluto isolamento (V. ANTISEPSI E ASEPSI, *ambienti asettici, unità di isolamento*).

L'*o. diurno* (*day hospital*) ha per fine la cura diurna di ammalati che non hanno necessità di ricovero continuato, così da consentire il quotidiano controllo terapeutico senza distacco dall'ambiente familiare. Questo presidio, affiancandosi a un'istituzione ospedaliera, può usufruire delle attrezzature diagnostiche e terapeutiche di questa.

I principali elementi compositivi che costituiscono l'o. diurno sono rappresentati da locali per la terapia e per gli accertamenti diagnostici, locali per il servizio di assistenza sociale, uffici amministrativi, studi medici, sale di riposo e di soggiorno per i degenti, ambienti per il pranzo, con cucina e *office*, spogliatoi per il personale, servizi igienici, ambienti di deposito e magazzini.

I *centri di recupero e di rieducazione funzionale* costituiscono servizi a carattere elettivo negli o. specializzati ortopedico-traumatologici, in quelli specializzati di riabilitazione funzionale e nelle istituzioni geriatriche. La loro istituzione è fissata, su indicazione del piano regionale ospedaliero, per gli o. regionali generali o per gli o. provinciali e di zona per lungodegenti e convalescenti.

Dovranno prevedersi locali idonei per le terapie di recupero e di riabilitazione, suddivisi in settori aventi carattere specialistico, in funzione dell'attività specifica che in essi viene praticata.

Sostanzialmente la rieducazione funzionale si esplica mediante l'addestramento a compiere particolari esercizi aventi lo scopo di portare il paziente a superare difficoltà causate da menomazioni clinicamente guarite, ripristinando l'efficienza fisica e la capacità di eseguire determinati lavori. La rieducazione funzionale risulta pertanto complementare alla fisiochinesiterapia e con questo servizio può avere in comune una parte di locali e di servizi; a ogni modo, gli ambienti che caratterizzano la composizione di un centro di recupero e di rieducazione sono: una sala di attesa per i pazienti, studi medici, uffici per il personale tecnico specializzato, sale per lo svolgimento degli esercizi di addestramento rieducativo generale, laboratori per la riabilitazione nell'esecuzione di particolari compiti connessi con specifiche attività lavorative, magazzini per il deposito degli attrezzi e dei materiali di consumo, locali per biancheria pulita, spogliatoi e servizi.

Gli *o. geriatrici* debbono presentare un'impostazione funzionale e compositiva rispondente alle esigenze particolari di malati anziani, nei quali più marcata è l'esigenza di ricevere un'assistenza che tenga anche conto delle condizioni psicologiche proprie di questi pazienti: in essi, al quadro patologico specifico si sovrappongono spesso uno stato ansioso-depressivo o una situazione di insicurezza e di labilità psichica che concorrono a differenziare l'andamento dei processi morbosi caratteristici di ciascun paziente, rallentandone l'evoluzione verso la guarigione e rendendola sovente incompleta.

La fisionomia di un o. geriatrico deve pertanto essere improntata alla finalità di creare un ambiente psicologicamente adatto, tenendo conto altresì della prolungata degenza degli ammalati anziani.

Sarà opportuno adottare sale di degenza caratterizzate da un limitato numero di letti, prevedendo, inoltre, un certo numero di stanze individuali e fornendo la disponibilità di ampi spazi all'aperto attrezzati a parco. Dovrà anche porsi attenzione affinché la circolazione dei malati possa essere agevole anche nel caso

Digitized by Google

che questi debbano far ricorso a seggiole a ruote (abolizione delle barriere architettoniche).

Negli o. geriatrici dovranno essere particolarmente sviluppati i servizi di terapia occupazionale e quelli di rieducazione funzionale.

È opportuno, inoltre, curare il collegamento con i presidi extramurari, con particolare riguardo all'o. diurno, che, tra l'altro, può esercitare un'efficace azione preventiva provvedendo alla diagnosi precoce delle malattie specifiche dell'età involutiva e può garantire un'adeguata assistenza sanitaria agli anziani, evitando a questi la degenza in reparti ospedalieri.

Gli *o. per lungodegenti*, alla cui istituzione fanno riferimento gli artt. 25 e 38 del D.P.R. 12 febbraio 1968, n. 132, sugli Enti Ospedalieri e sull'assistenza ospedaliera, sono destinati al ricovero di malati che hanno bisogno di un lungo periodo di cure o di interventi riabilitativi, di malati con affezioni a lungo decorso, con forme morbose stabilizzate o in fase di riaccensione, di ammalati con affezioni a lungo decorso, non passibili di recupero, che abbiano bisogno di cure e di assistenza di livello impegnativo.

Conseguentemente questi o. oltre ad assolvere alle ordinarie finalità delle istituzioni ospedaliere, debbono possedere requisiti ambientali assimilabili a quelli degli ambienti di vita ordinaria, con strutture capaci di facilitare e di incoraggiare la vita di relazione con il mondo esterno e i rapporti con il nucleo familiare.

Particolare cura dovrà essere posta nella realizzazione dei servizi di terapia occupazionale e di riabilitazione funzionale, tenendo conto della varietà e della molteplicità dei settori nei quali questi servizi debbono esplicarsi, in rapporto alla situazione sociale, culturale ed economica del territorio sul quale si estende la zona di influenza dell'o. per lungodegenti considerato.

Case di cura private

Quando l'assistenza sanitaria sia svolta da istituzioni private, l'esercizio e la gestione di queste è subordinata all'autorizzazione dei competenti organi regionali. Le case di cura private sono sottoposte alla vigilanza delle U.S.L. sulla base del D.M. 5 agosto 1977 che ha fissato i requisiti tecnici, le norme costruttive, le attrezzature e i servizi di cui le case di cura debbono essere dotate in relazione al tipo di attività esercitata.

Al riguardo si richiamano le più importanti prescrizioni.

La superficie totale dell'area delle case di cura private a indirizzo non specialistico deve risultare non inferiore a 100 m² per posto letto; la superficie coperta non deve superare 1/5 dell'area totale; almeno 15 m² per posto letto devono essere destinati a parco o a giardino.

Per le sale di degenza, la superficie unitaria deve risultare non inferiore a 7 m² per letto nel caso di camere a più posti e non inferiore a 12 m² nel caso di camere a posto singolo. La superficie complessiva delle finestre delle camere di degenza deve risultare non inferiore a 1/8 della superficie del pavimento con un minimo di 2 m² per ogni singolo ambiente.

Negli istituti a più piani debbono essere installati impianti elevatori proporzionati ai flussi di traffico e comunque bisogna prevedere impianti separati per lettighe e ammalati, per personale e visitatori, per materiale pulito e vitto, per materiale sporco.

Ogni casa di cura privata deve essere dotata dei seguenti servizi generali: cucina, lavanderia, stazione di disinfezione e di disinfestazione, impianti di sterilizzazione, servizio mortuario, servizio farmaceutico, servizio di assistenza religiosa.

Caratteristiche particolari sono richieste per unità di degenza a carattere specialistico (pediatria e ostetricia) e per case di cura a indirizzo specialistico (preventori vigilati, case di cura neuropsichiatriche, etc.).

Impianti e installazioni tecnologiche

L'affinamento delle tecniche di lavoro nel campo diagnostico e terapeutico, il più rigoroso controllo delle condizioni igienico-sanitarie e la più scrupolosa osservanza dei requisiti per il comfort e per la sicurezza ambientale hanno comportato un crescente sviluppo delle componenti tecnologiche nell'ambito dell'o., con un'incidenza degli impianti e delle installazioni che, in termini economici, comporta nei più recenti edifici ospedalieri una aliquota del 35-50% rispetto ai costi totali di costruzione.

Si ritiene utile richiamare l'attenzione sui principali problemi relativi a questo campo di interesse, sottolineando gli aspetti più importanti che le installazioni e gli impianti tecnologici presentano nei confronti delle esigenze generali dell'organismo ospedaliero.

Per sopperire alle esigenze di *riscaldamento* si ricorre normalmente a impianti centralizzati di tipo convenzionale, costituiti essenzialmente da un generatore di calore, da una rete di distribuzione del fluido riscaldante e da mezzi scaldanti destinati all'erogazione del calore in rapporto ai fabbisogni ambientali. Il sistema di riscaldamento più diffuso negli o. è quello con circolazione di acqua calda in corpi scaldanti, costituiti da *radiatori* o da *piastre radianti a convezione*, collocati abitualmente sotto le finestre allo scopo di realizzare una migliore distribuzione del calore e un più razionale sfruttamento degli spazi. I radiatori per uso ospedaliero sono di norma di ghisa, del tipo a elementi lisci, atti a non favorire l'accumulo di polvere e a essere facilmente puliti. Per evitare indesiderabili effetti di irraggiamento termico la temperatura dell'acqua all'ingresso dei corpi scaldanti non dovrebbe superare gli 80 °C.

Per il riscaldamento di alcuni locali, quali la cucina, la lavanderia, la stazione di disinfezione, la palestra e gli ambienti di fisioterapia, è conveniente ricorrere al sistema di riscaldamento a *termoventilazione*, che assicura, oltre a un conveniente ricambio dell'aria, anche la rimozione dei vapori nei locali nei quali si generano le fumane (cucine e lavanderie).

Per motivi di carattere prevalentemente economico il *condizionamento dell'aria* è limitato a quei settori ove è necessario assicurare un più rigoroso controllo delle condizioni termo-igrometriche e di purezza dell'aria (sale operatorie, complessi da parto, reparti per immaturi, centri per ustionati, etc.).

Per ulteriori particolari sugli impianti termici si rinvia alla voce ABITAZIONE.

L'*impianto idrosanitario* è costituito, nel suo complesso, da reti di distribuzione dell'acqua per uso potabile, reti di distribuzione dell'acqua calda, reti di distribuzione dell'acqua non potabile, reti di scarico, impianti igienico-sanitari.

La rete di distribuzione dell'acqua potabile è direttamente alimentata dall'acquedotto, ma deve essere altresì connessa con un serbatoio di accumulo adeguatamente dimensionato, atto a sopperire alle eventuali insufficienze di erogazione che, in determinate ore della giornata, possono verificarsi in corrispondenza degli incrementi di consumo (richieste di punta) e ad assicurare una sufficiente riserva idrica in caso di interruzione del flusso per lavori necessari alla manutenzione o alla riparazione dell'acquedotto. Il serbatoio di accumulo deve essere dotato di dispositivi atti ad assicurare un adeguato rinnovo giornaliero dell'acqua. Negli edifici multipiano, in particolare, è necessario installare un'*autoclave* che ha la funzione di compensare eventuali insufficienze di pressione dell'acquedotto; nel caso che il serbatoio di accumulo sia installato a livello interrato, la stessa autoclave fornisce la pressione necessaria alla rete di distribuzione dell'acqua.

La rete di distribuzione per l'acqua calda deve essere

del tipo a circolazione continua, in modo che con l'apertura di un qualsiasi sbocco di erogazione l'acqua defluisca rapidamente alla temperatura di regime.

Normalmente la rete di acqua calda che alimenta i servizi di cucina e di lavanderia eroga l'acqua alla temperatura di 70 °C; nella rete dell'acqua calda per gli usi sanitari, l'acqua ha una temperatura di circa 50 °C; con miscelatori installati nei vari apparecchi sanitari, la temperatura viene regolata secondo le necessità.

La rete di distribuzione dell'acqua non potabile alimenta gli impianti di irrigazione e quelli di innaffiamento delle aree esterne, gli idranti antincendio, il sistema di lavaggio periodico delle colonne di scarico e, in genere, gli altri impianti di tipo industriale.

Le reti di distribuzione dell'acqua nell'o. saranno proporzionate in modo da garantire idonee portate su tutti gli sbocchi anche con l'apertura contemporanea del 60% delle utenze servite da ciascuna colonna di alimentazione. Per evitare rumorosità o effetti di *colpo di ariete* i diametri delle tubazioni dovranno essere proporzionati in modo che la velocità dell'acqua non superi i 2 m/sec.

Per quanto riguarda gli impianti igienico-sanitari, si rileva che gli apparecchi debbono rispondere a particolari requisiti costruttivi e di installazione. È buona norma generale adottare modelli che presentino superfici lisce e prive di angoli difficilmente accessibili nei quali potrebbe accumularsi sporcizia. Sarebbe preferibile ricorrere a vasi e a bidet montati a sbalzo sulla parete, onde facilitare la pulizia dei pavimenti. Inoltre, per quanto riguarda i lavabi, i bidet e le vasche da bagno, sarebbe utile impiegare apparecchi senza foro di troppo pieno che può costituire, per l'inaccessibilità del canale interno, una causa di ristagno di residui igienicamente pericolosi. Anche lo scarico deve essere libero per indurre i pazienti a lavarsi solo con acqua corrente.

Il tipo più adatto di rubinetteria è quello a parete, in modo da lasciare completamente libera e facilmente lavabile la superficie superiore degli apparecchi sanitari. Il montaggio dei lavabi deve essere effettuato su mensole che lascino un distacco libero, tra lavabo e parete, da 3 a 5 cm, per evitare che si formino spigoli di sudiciume, consentendo così che gli spruzzi di acqua scorrano sulla parete maiolicata fino al pavimento.

L'altezza a cui devono essere montati i lavabi è di 80-85 cm nei servizi per adulti e di 50-60 cm nei servizi per i bambini.

Le vasche da bagno debbono essere installate con il lato più corto contro la parete, lasciando accessibili gli altri lati per consentire la necessaria assistenza del personale nei confronti dell'ammalato.

Il vuotatoio, del tipo a doppio sifone, deve essere dotato di griglia mobile in metallo cromato o in acciaio inossidabile e di cassetta sopraelevata di scarico da 15 l.

Per il lavaggio delle padelle si usano apparecchi automatici, generalmente con struttura in acciaio inossidabile, forniti di dispositivi per il lavaggio e per la successiva disinfezione dei recipienti.

Le tecniche relative alle reti di scarico interne non differiscono sostanzialmente da quelle degli edifici ordinari; si richiama peraltro l'attenzione sul fatto che le colonne di scarico dei laboratori chimici, per tutto il tratto al di sotto dei laboratori stessi, devono essere in gres o in resina sintetica, atta a resistere agli acidi. In genere ogni colonna di scarico deve essere munita, al piede, di sifone ispezionabile e deve essere prolungata in sommità per almeno 2 m al di sopra della copertura dell'edificio per assicurare la necessaria ventilazione primaria della tubazione.

Gli *impianti elettrici* comprendono il complesso delle reti, degli organi di controllo e dei sistemi di regolazione necessari per alimentare le apparecchiature ospedaliere funzionanti con l'energia elettrica.

In sintesi possono distinguersi, in questo settore tecnologico, le seguenti componenti: impianto di illuminazione normale e di illuminazione notturna; impianto di soccorso, costituito da una rete di emergenza e da una rete di continuità; impianti di forza motrice; impianto di segnalazioni luminose e acustiche; impianto di radioaudizione e di televisione; impianto telefonico; impianto di ricerca persone; impianto parafulmini; impianto allarme incendi; impianto orologi elettrici.

Dal punto di vista strutturale gli impianti elettrici sono costituiti da un quadro generale, situato nella centrale elettrica, da cui partono le linee elettriche principali che fanno capo ad appositi quadri di smistamento che alimentano, attraverso linee separate, ciascun tipo di impianto. Inoltre, per mezzo di quadri secondari (di piano o di settore) si controllano e si proteggono perifericamente i vari circuiti di alimentazione.

Si richiamano in breve alcuni elementi informativi che hanno carattere di specificità per quanto concerne gli impianti elettrici dell'o.

Per quanto riguarda l'impianto di illuminazione normale, particolare attenzione va posta nella scelta e nell'installazione degli apparecchi illuminanti delle sale di degenza, nelle quali è consigliabile prevedere apparecchi *testa-letto,* costituiti da corpi illuminanti disposti a parete all'altezza di 1,70-1,80 m dal pavimento; in questi sono installate le sorgenti luminose per ottenere una luce indiretta generale, una luce diretta per le visite mediche e una luce personale di lettura per il malato. I *testa-letto* possono raggruppare nella loro struttura anche altri servizi per l'assistenza all'ammalato, quali: presa per il telefono; impianto di chiamata e di ascolto per il personale di assistenza; presa per auricolare di ascolto programmi radiofonici; presa per antenna TV; presa gas medicali. In questo caso il *testa-letto* assume la conformazione di canale continuo installato sul muro su cui si attestano i letti e costituisce la struttura lungo la quale passano le tubazioni di alimentazione dei vari servizi.

Per l'illuminazione notturna si ricorre a sorgenti di basso livello luminoso installate in apparecchi incassati alla base della parete, ordinariamente muniti di filtri violetti, in modo da non disturbare il sonno e il riposo del malato, ma idonei ad assicurare condizioni di percettibilità visiva sufficienti per le prestazioni di controllo e di assistenza del personale infermieristico.

L'impianto di soccorso comprende una rete di emergenza alimentata da un gruppo elettrogeno che entra in funzione automaticamente nel caso di mancanza di energia elettrica nella linea esterna. Questo circuito assicura la fornitura di energia ad alcune utenze essenziali (sale operatorie, sale da parto, pronto soccorso, reparto di rianimazione, centro per immaturi, sale di visita medica, sala guardia infermiere, illuminazione generale notturna, impianti radiologici, laboratori di analisi, centrale termica, centralino telefonico, almeno una parte degli impianti di ascensori e di montalettighe, etc.).

In alcune utenze particolari, che devono essere alimentate con assoluta continuità, non possono essere consentiti i sia pur brevi tempi di interruzione che si producono nel passaggio dalla alimentazione di rete esterna all'alimentazione di emergenza (tempi di avviamento e messa a regime del gruppo elettrogeno e tempi di commutazione differenziati per evitare la contemporaneità degli spunti). Per questo motivo è prevista anche una rete di continuità, alimentata, oltre che dal gruppo elettrogeno, anche da una batteria di accumulatori. Le utenze che fanno capo alla rete di continuità sono: lampade scialitiche delle sale operatorie e delle sale da parto,

Digitized by Google

prese di corrente nel pronto soccorso, nel reparto di rianimazione, nelle sale operatorie, nel gruppo da parto e nei centri per prematuri.

L'impianto di segnalazioni luminose e acustiche nei reparti di degenza presenta le seguenti peculiarità: ogni malato deve avere la possibilità di effettuare la chiamata dal proprio letto mediante l'azione di un pulsante che provvede all'accensione della *lampada di segnalazione* posta nel corridoio e contemporaneamente all'accensione della *lampada di tranquillizzazione* posta in vista dell'ammalato. All'interno delle sale di degenza è installato un interruttore a spina nel quale l'infermiera, che dal suo posto di guardia ha ricevuto la segnalazione luminosa e acustica della chiamata, inserisce un'apposita chiave quando entra per la assistenza. L'inserzione di questa chiave provoca lo spegnimento dei dispositivi di chiamata e di tranquillizzazione e fa accendere una *luce di presenza* posta all'esterno della camera. Quando l'infermiera ha terminato l'assistenza all'ammalato, uscendo sfila la chiave dalla spina, provocando lo spegnimento della *luce di presenza.*

L'impianto di radioaudizioni è sostanzialmente costituito da una centralina di alimentazione, dalle linee di distribuzione e dagli apparecchi di utilizzazione. Questi ultimi possono essere costituiti da auricolari o meglio da ricevitori a cuscino che risultano meno fastidiosi per l'ammalato.

Gli impianti di televisione nell'o. possono comprendere, oltre alle reti di diffusione dei programmi televisivi esterni, anche impianti a circuito chiuso per scopi didattici, di formazione e di aggiornamento culturale del personale e per l'educazione sanitaria della popolazione.

Gli *impianti elevatori* sono composti da montalettighe, ascensori per persone, ascensori per merci e per persone, montacarichi.

Il dimensionamento e il numero degli impianti si imposta sul calcolo del traffico e della differenziazione dei percorsi, tenendo conto dell'affluenza dei visitatori, del numero e delle mansioni del personale. È diffusa la tendenza a raggruppare quanto più possibile in un unico canale tutti gli impianti, in quanto la concentrazione comporta economia di esercizio, pur presentando limiti di applicabilità in rapporto all'esigenza di differenziare alcuni traffici, di contenere entro campi ammissibili i percorsi orizzontali e di conferire un certo grado di autonomia a determinati traffici che esigono comunicazioni separate e dirette.

I montalettighe hanno ordinariamente le seguenti dimensioni: 1,20 × 2,30 m (portata 800 kg), oppure 1,30 × 2,50 m (portata 1000 kg); sono preferibilmente muniti di sistema automatico di apertura delle porte (sia ai piani che in cabina); la velocità di regime non dovrebbe superare gli 0,50 m/sec e questi impianti debbono essere dotati di una seconda velocità per il rallentamento in prossimità del piano, con un livellamento che deve garantire un dislivello massimo tra soglia cabina e piano di 5 mm.

Gli ascensori per persone presentano caratteristiche dimensionali dipendenti dal numero di utenti trasportati e non si discostano sostanzialmente dagli impianti impiegati per gli usi civili.

Gli ascensori per merci e persone sono diffusamente utilizzati per il trasporto di carrelli con accompagnatore (trasporto del vitto, della biancheria, di attrezzature e di materiali): pertanto è necessario che abbiano, come i montalettighe, dispositivi di livellamento al piano per rendere più agevole il passaggio dei carrelli dalle cabine al piano stesso. Normalmente si impiegano cabine delle dimensioni di 1,10 × 1,40 m (portata 300-400 kg) o di 1,40 × 1,70 m (portata 500 kg).

I cosiddetti montavivande, adatti per il trasporto di soli oggetti, hanno portate da 25 a 50 kg, con una cabina che ordinariamente ha le dimensioni di 0,65 × 0,65 m ed è munita di porta a ghigliottina con soglia all'altezza di 0,80 m dal pavimento.

La installazione di *impianti centrali per la distribuzione di gas medicali* costituisce una pratica ormai generalizzata nei moderni o. nei quali si ricorre sovente anche alla centralizzazione degli impianti di distribuzione dell'aria compressa e degli impianti di aspirazione.

L'impianto centrale per la distribuzione dei gas medicali è essenzialmente costituito da una centrale di riduzione pressione, collegata al parco bombole e fornita di apparecchiature di controllo, di manovra e di sicurezza. Nei complessi più grandi si tende a ricorrere a serbatoi di ossigeno liquido, in sostituzione delle più ingombranti e costose bombole. L'impianto è composto, inoltre, dalla rete di condutture in tubo di rame che collega la centrale con le singole utenze, nelle quali sono installate le prese per i gas.

Il parco bombole viene ordinariamente ubicato in un apposito ambiente dotato di diretta e facile accessibilità ai mezzi di trasporto ed è raccomandabile utilizzare per questa funzione un edificio isolato dal resto del blocco ospedaliero. Il parco bombole è costituito da due sezioni in modo da consentire la permanente riserva di unità di scorta capaci di entrare in funzione nel caso di esaurimento di una sezione, o comunque per assicurare la continuità del servizio in caso di avarie.

Le apparecchiature della centrale di distribuzione comprendono, ordinariamente, due quadri generali per ossigeno e per protossido di azoto. Oltre agli organi di controllo e di manovra deve essere installato un sistema automatico o manuale per l'inversione delle sezioni che costituiscono i due parchi bombole; a questi elementi di manovra debbono aggiungersi i dispositivi ottici e acustici per segnalare ai posti di controllo l'approssimarsi dell'esaurimento di ciascuna sezione, onde provvedere tempestivamente all'inversione delle sezioni e alla sostituzione del gruppo di bombole esaurite.

Ciascuna sezione del parco bombole dovrebbe essere proporzionata in base alla previsione dell'utilizzazione contemporanea del 30% delle prese per gas medicali, con una autonomia di almeno 24 h di funzionamento.

Ordinariamente le prese per i gas medicali sono del tipo incassato a muro, munite di sportello apribile con chiave nelle sale di degenza, mentre nei gruppi operatori, e in genere nelle sale di interventi terapeutici, debbono prevedersi prese rapide murali adattabili anche per gli apparecchi a braccio snodato. Gli attacchi presentano conformazioni particolari per evitare le possibilità di scambio dei gas terapeutici. È bene infine prevedere un certo numero di valvole di intercettazione per facilitare la manutenzione dell'impianto senza dover escludere dal servizio intere sezioni della rete di distribuzione.

Centrali tecnologiche

È utile richiamare l'attenzione, con qualche cenno sommario, sulle *centrali tecnologiche*, le quali, costituendo i presidi di base per il funzionamento dei vari impianti, rappresentano unità fondamentali per il funzionamento dell'organismo ospedaliero.

Le principali centrali tecnologiche dell'o. sono costituite: dalla centrale termica, dalla centrale frigorifera, dalla centrale di condizionamento dell'aria, dalla centrale elettrica, dalla centrale idrica.

La *centrale termica* comprende il complesso dei generatori di calore, degli scambiatori di calore, dei collettori del fluido termico, dei serbatoi del combustibile, dei ca-

Digitized by Google

mini, dei depuratori dei fumi e in genere di tutti gli altri organi ed elementi necessari per controllare e regolare il funzionamento delle apparecchiature installate nella centrale stessa.

Per quanto riguarda le caratteristiche costruttive e le apparecchiature di controllo delle centrali termiche si richiama l'osservanza della L. 13 luglio 1966, n. 615, relativa ai provvedimenti contro l'inquinamento atmosferico e del successivo regolamento di esecuzione (D.P.R. 24 ottobre 1967, n. 1288) riguardante gli impianti termici destinati a uso civile, nonché della L. 30 aprile 1976, n. 373, sulle norme per il contenimento del consumo energetico per usi termici negli edifici e del suo successivo regolamento di esecuzione (D.P.R. 28 giugno 1977, n. 1052); si rammenta, infine, che il Servizio Tecnico Centrale del Ministero per i Lavori Pubblici, con circolare del 22 novembre 1974, n. 13011, su « Requisiti fisico-tecnici per le costruzioni edilizie ospedaliere » ha emanato disposizioni relative ai criteri di valutazione delle grandezze atte a rappresentare le proprietà termoigrometriche, di ventilazione e di illuminazione nelle costruzioni ospedaliere.

I generatori di calore (caldaie) devono essere costituiti da non meno di 3 unità, proporzionate in modo che il fabbisogno termico sia assicurato dal funzionamento di un'aliquota delle caldaie, mentre la parte restante deve rappresentare una riserva alle altre.

Le caldaie devono essere atte a produrre vapore (ordinariamente alla pressione di 8-10 atm) per l'alimentazione diretta degli apparecchi che utilizzano il vapore e per l'utilizzazione indiretta attraverso scambiatori di calore che producono acqua calda per il riscaldamento invernale e per gli altri usi.

La potenzialità della centrale termica va commisurata in base ai fabbisogni di calore per l'impianto di riscaldamento invernale, per l'impianto di condizionamento dell'aria e di termoventilazione, per la produzione di acqua calda per gli usi sanitari, e per la produzione di vapore destinato agli impianti di cucina, di lavanderia e per le autoclavi di sterilizzazione.

Orientativamente si può assumere, ai fini del dimensionamento della centrale termica, che per il riscaldamento invernale sono necessarie attorno a 5000-7500 kcal per h e per posto letto; per gli impianti di cucina è necessario 1 kg di vapore alla pressione di 1,5 atm per h e per posto letto; per gli impianti di lavanderia 2 kg di vapore per h e per posto letto; mentre per l'alimentazione delle autoclavi bisogna prevedere un consumo di 15-30 kg di vapore per h e per ciascuna macchina. Per la produzione di acqua calda destinata a uso sanitario, si può assumere che per l'alimentazione degli scambiatori di calore siano necessari ca. 1,5 kg di vapore per h e per posto letto.

Nel complesso della centrale termica viene installato anche il forno inceneritore per la distruzione dei rifiuti solidi. Esso deve essere in grado di bruciare rifiuti il cui contenuto di umidità raggiunga il 30%; la combustione deve avvenire a una temperatura di 600-800 °C senza produzione di fumo, né di esalazioni sgradevoli. Il caricamento del forno di incenerimento viene effettuato, di norma, dal basso, attraverso una porta contrappesata a ghigliottina, o dall'alto mediante un sistema a tramoggia.

La potenzialità del forno di incenerimento può essere calcolata assumendo una produzione giornaliera di 5-6 kg di rifiuti solidi per posto letto.

Ove necessario, tuttavia, l'Autorità Sanitaria può consentire l'allontanamento e lo smaltimento dei rifiuti solidi, che non rappresentino pericolo infettivo, attraverso i servizi pubblici di nettezza urbana; pertanto la quantità dei rifiuti solidi da incenerire viene considerevolmente ridotta e di norma limitata ai rifiuti provenienti dalle sale operatorie, ai materiali di medicazione ed eventualmente a parte dei materiali provenienti dai laboratori di analisi. Orientativamente, in quest'ultima evenienza, si prevede per il bruciatore una potenzialità di 100 kg di materiale da distruggere per ogni due sale operatorie.

Nella *centrale frigorifera* sono installati i gruppi refrigeratori necessari per il trattamento del fluido che alimenta le batterie di raffreddamento dell'aria dell'impianto di condizionamento.

Considerato il particolare carattere specialistico degli impianti installati nella centrale frigorifera, ci si limita a rilevare che, per un più sicuro funzionamento della centrale stessa, è opportuno ripartirne la potenzialità in almeno due gruppi, dimensionati con sufficiente larghezza, in modo che un'aliquota di essi possa costituire una riserva alla restante parte in caso di avarie o di interventi di manutenzione. Anche per la circolazione dell'acqua refrigerata che alimenta le batterie di raffreddamento è necessario installare due elettropompe per ciascun gruppo, in modo che una sia di riserva all'altra. Per il raffreddamento dei condensatori dei gruppi frigoriferi, data la necessità di economizzare il consumo dell'acqua, oggi si ricorre frequentemente all'utilizzazione di *torri evaporative*, che possono però presentare qualche problema in conseguenza del loro ingombro e della spesso non trascurabile rumorosità prodotta.

La *centrale di condizionamento* degli o., essendo elettivamente destinata al trattamento dell'aria da inviare nelle sale operatorie o in altri settori di cura nei quali sono necessarie elevate portate per ottenere il richiesto ciclo di ricambio dell'aria, è ordinariamente del tipo *a tutta aria* (intendendosi con questa definizione gli impianti che permettono il raggiungimento di determinati livelli termoigrometrici ambientali per mezzo dell'immissione di appropriati quantitativi di aria con determinate condizioni di temperatura e di umidità). Le centrali di condizionamento con impianti di questo tipo sono costituite essenzialmente da una condotta di presa dell'aria esterna; da un gruppo condizionatore composto dalle seguenti sezioni: filtro, batterie di riscaldamento e di umidificazione invernale, batterie di raffreddamento e di deumidificazione estiva; da un ventilatore di immissione e da un ventilatore di espulsione; da una condotta di mandata; da una condotta di espulsione.

Nella centrale di condizionamento sono anche installate le apparecchiature per la regolazione continua e automatica della temperatura dell'aria e dell'umidità relativa, nonché gli organi di controllo e di manovra per la condotta dell'impianto.

Si rileva infine che, almeno per quanto concerne il condizionamento delle sale operatorie, dei gruppi da parto, delle sale di rianimazione e dei centri per immaturi, non deve essere effettuata alcuna ricircolazione e tutta l'aria entrante deve essere prelevata dall'esterno; ciò comporta il ricorso a centrali di condizionamento di elevata potenzialità con il trattamento di grandi volumi d'aria, tenuto anche conto del forte numero di ricambi orari che sono necessari per ottenere una migliore condizione di asepsi ambientale.

La *centrale elettrica* si identifica ordinariamente con il locale nel quale è situato il quadro generale da cui si diramano tutte le linee di alimentazione elettrica dell'o.; fa parte, peraltro, della centrale elettrica anche la cabina di trasformazione, anche se questa normalmente è collocata in un locale separato o in una struttura isolata dal complesso ospedaliero.

Nella cabina di trasformazione sono installati gli apparecchi per la trasformazione della energia elettrica (che di norma viene consegnata ad alta tensione) in corrente utilizzabile negli impianti elettrici ospedalieri alla tensione di 380-220 V.

I trasformatori sono proporzionati in modo che la potenza complessiva installata sia ampiamente superiore a quella necessaria, ricavata dai calcoli previsionali analitici; è necessario inoltre, mettere in opera non meno di 3 unità in parallelo, in modo da aver sempre disponibile una unità di riserva.

Nella centrale elettrica sono installate le apparecchia-

Digitized by Google

ture di misura, di controllo, di protezione e di manovra, costituite essenzialmente da contatori, da sezionatori, da interruttori automatici e da indicatori della tensione e dell'intensità di corrente sui vari circuiti alimentati dal quadro generale.

La *centrale idrica* comprende il complesso delle apparecchiature per la distribuzione dell'acqua attraverso tubi collettori muniti di saracinesche per l'intercettazione del flusso idrico, onde isolare temporaneamente una o più diramazioni. È opportuno che l'insieme delle condutture di adduzione sia contraddistinto da colorazioni differenziate, che, normalmente, sono in rosso per l'acqua calda, in grigio per l'acqua da bere, in azzurro per l'acqua destinata a usi sanitari, in verde per la rete di innaffiamento e in giallo per la rete antincendio.

Nella centrale idrica sono anche installati i serbatoi idrici, le autoclavi, le pompe di circolazione per l'acqua calda, i *boiler* per la preparazione e l'accumulo dell'acqua calda.

Possono essere inoltre installate nella centrale idrica apparecchiature per l'addolcimento e la deionizzazione dell'acqua.

Requisiti igienico-ambientali

I fondamentali requisiti igienico-ambientali da prendere in considerazione nel campo ospedaliero sono quelli relativi al *comfort termico,* alla *razionalità dell'illuminazione* ed alla *difesa acustica.*

Per quanto concerne il *comfort termico,* esso si basa sul controllo dei fattori fisici del microclima, rappresentati dalla temperatura dell'aria, dall'umidità relativa, dai movimenti dell'aria, dall'entità dell'irraggiamento termico e dallo stato di purezza dell'aria.

Il controllo dei fattori microclimatici assume una particolare importanza nell'edilizia ospedaliera in relazione alla maggiore sensibilità dei soggetti ammalati e all'influenza dei citati fattori microclimatici nella pratica terapeutica.

Le condizioni ottimali di temperatura dell'aria per le sale di degenza non possono essere individuate su basi indiscriminate, in quanto il sistema di riscaldamento prescelto influisce sui limiti di compatibilità da assumere nei differenti casi.

Quando si ricorra a sistemi convenzionali con corpi scaldanti alimentati ad acqua calda, la temperatura dell'aria deve aggirarsi attorno ai 21-22 °C. I valori suddetti sono suscettibili di modificazioni per degenze in reparti specializzati (per prematuri, di rianimazione, di gastroenterologia, di otorinolaringoiatria, etc.).

Per quanto attiene al ricambio dell'aria, si dovrebbero assicurare non meno di 2 ricambi orari nelle sale di degenza, nei soggiorni e nelle sale di attesa, mentre dovrebbero prevedersi 3 ricambi orari nelle sale di visita e medicazione e negli ambienti di servizio.

Qualora vengano utilizzati impianti di termoventilazione, il numero di ricambi orari da prevedere per i reparti di diagnostica, e in particolare per quelli di radiologia, dovrà aggirarsi sui 6 per ogni h; nei reparti di isolamento tale numero di ricambi dovrà essere raddoppiato (12 ricambi per ogni h) ponendo particolare attenzione alla purezza dell'aria, specie in uscita (filtri a elevato rendimento, lampade germicide); nei servizi igienici, infine, gli impianti di aspirazione installati dovranno assicurare dai 5 ai 10 ricambi di aria per ogni h.

Nei locali di degenza dovrà porsi particolare attenzione nel verificare l'entità dei movimenti dell'aria, evitando che correnti moleste o dannose disturbino gli ammalati. Ciò comporta, da un lato un razionale studio della conformazione e collocazione degli infissi, dall'altro la verifica che nelle zone occupate dagli ammalati la velocità dell'aria non superi gli 0,15 m/sec.

Ai fini del *comfort* soggettivo, l'umidità dell'aria dovrebbe essere compresa tra il 40 e il 60%, salvo il caso di situazioni particolari in cui si richiede un tasso di umidità relativa più elevato, come, ad es., i reparti di otorinolaringoiatria (50-65%), le sale per prematuri (55-65%), o reparti speciali nei quali l'umidità può arrivare all'85-90%.

Quando si ricorra a impianti di condizionamento che, per motivi di ordine economico, sono ordinariamente limitati ad alcuni settori dell'o., è necessario tener presente che l'impiego del condizionamento dell'aria deve essere non tanto considerato come un fattore di *comfort,* quanto come un elemento utile, e talvolta decisivo, per il successo di particolari terapie e per una più pronta guarigione dell'ammalato.

Per le sale operatorie e per i gruppi da parto si dovrebbero raggiungere temperature dell'aria attorno ai 24-25 °C, con tassi di umidità relativa del 50-60% e con ricambi orari di aria la cui entità dovrà variare in rapporto al desiderato controllo delle condizioni di asepsi, partendo da un minimo di 10 ricambi per h, fino a raggiungere e a superare i 25 ricambi orari.

Nei centri di rianimazione la temperatura dell'aria dovrebbe aggirarsi attorno ai 25 °C, l'umidità relativa attorno al 40-60%, i ricambi di aria non dovranno essere inferiori ad 8 per ogni h.

Nei reparti per prematuri si dovrebbe raggiungere la temperatura di 25-26 °C, con un'umidità relativa del 55-65% e con 12 ricambi orari.

Nei reparti di trattamento con terapia radiante e nelle degenze annesse è opportuno assicurare, in inverno, una temperatura dell'aria pari a 20 °C, un'umidità relativa del 60-70% e 10 ricambi di aria per h; in estate, la temperatura dell'aria sarà al massimo di 6 °C inferiore alla temperatura esterna (e tale prescrizione potrà essere egualmente adottata per le degenze comuni e per i gruppi operatori) mentre umidità relativa e numero di ricambi orari resteranno invariati.

In genere la velocità dell'aria nei reparti forniti di impianti di condizionamento e nelle zone occupate dai degenti e dal personale non dovrà mai superare gli 0,10 m/sec.

Per quanto concerne la razionalità dell'*illuminazione* (v.) negli ambienti ospedalieri è utile richiamare le norme fissate nella già citata circolare n. 13011 del 22 novembre 1974, del Servizio Tecnico Centrale del Ministero per i Lavori Pubblici, sui requisiti fisico-tecnici delle costruzioni ospedaliere, che dettano i criteri di valutazione e i limiti ammissibili per l'illuminazione diurna e per l'illuminazione artificiale.

Per la luce naturale viene assunto come parametro di riferimento il *fattore di luce diurna* del quale vengono fissati valori differenziati corrispondenti a vari gradi di visibilità richiesti per diversi tipi di ambiente ospedaliero.

Nelle sale di degenza, nei reparti di diagnostica, nelle sale di visita e nei laboratori il valore medio del fattore di luce diurna deve risultare non inferiore al 3%, nelle sale di soggiorno, negli studi e nelle sale di attesa deve essere non inferiore al 2%; negli atri, nei corridoi e nei servizi il fattore medio di luce diurna può scendere all'1%.

Anche se i valori indicati rappresentano limiti minimi ammissibili, è bene peraltro non eccedere nel superamento di essi in quanto, in concomitanza di elevati livelli del fattore di luce diurna si possono verificare effetti ne-

gativi per quanto concerne la protezione dell'irraggiamento solare e la dispersione termica attraverso le superfici vetrate.

Per l'illuminazione artificiale è necessario, in genere, che siano rispettati, oltre che valori adeguati dell'illuminamento, anche un sufficiente grado di uniformità della luce; particolare cura deve essere posta a evitare fenomeni di abbagliamento, sia diretto che indiretto, verificando che nel campo visuale non compaiano oggetti la cui luminanza superi di più di 20 volte i valori medi ambientali.

Nelle sale di degenza, in particolare, debbono essere soddisfatti i seguenti fondamentali requisiti illuminotecnici: assicurare una sufficiente illuminazione generale di base a tutto l'ambiente; dare un'illuminazione localizzata al posto letto per permettere al malato l'espletamento delle ordinarie attività (lettura, pasti, lavoro, etc.); favorire un'illuminazione localizzata nel campo interessato all'esecuzione delle attività di assistenza medico-infermieristica (visita medica, piccoli interventi, medicazioni, pulizia, etc.); mantenere un sufficiente livello di illuminazione notturna per la normale attività di assistenza.

Per assicurare il soddisfacimento di questi requisiti si ricorre a particolari tipi di corpi illuminanti la cui collocazione dipende anche dalla disposizione dei letti nella sala di degenza. Quando questi siano tutti attestati lungo una sola parete una soluzione razionale è quella di utilizzare apparecchi *testa-letto* che consentono la concentrazione della luce sul piano di lavoro o di osservazione con il massimo rendimento del flusso luminoso e senza che la sorgente luminosa risulti compresa nel campo visivo degli ammalati (v. sopra: *impianti e installazioni tecnologiche*).

Se, invece, i letti sono attestati su pareti contrapposte, diviene più difficile controllare la direzione del flusso luminoso senza generare effetti di abbagliamento, o quantomeno di disturbo, sui malati; in questo caso, quando si adottino corpi illuminanti a soffitto, è necessario indirizzare la luce in prefissate direzioni, evitando che questa venga convogliata nel cono corrispondente al campo di visibilità dei degenti. Tenuto conto della posizione prevalentemente orizzontale del malato, una buona soluzione è quella di ricorrere ad apparecchi illuminanti a soffitto con involucro interno conformato con fondo prismatico, che, rinviando la luce lungo i fianchi, arricchisce la componente indiretta, con riduzione della luce emessa verso il basso e con una distribuzione semidiretta più riposante.

L'illuminazione nelle sale di degenza dovrebbe assumere i seguenti livelli: sul piano di lettura, 150 lux; sul letto (per visita e assistenza al malato), 200 lux; per orientamento nel buio (luce notturna), 5 lux sul pavimento.

L'illuminamento degli ambulatori, sale di visita e di medicazione dovrebbe assumere un livello medio di 200 lux e raggiungere i 300 lux sul piano di lavoro o di osservazione medica.

Nei laboratori l'illuminamento generale dovrebbe essere attorno a 200 lux, ma dovrebbe innalzarsi a 800-1000 lux sui banchi di analisi, dove è richiesto un più elevato grado di visibilità, congruamente con il tipo di lavoro che deve essere effettuato.

Nelle sale operatorie i requisiti illuminotecnici debbono rispettare esigenze di varia natura che, in sintesi, possono riassumersi nei seguenti punti: dare un livello di illuminamento sufficiente e una regolazione della direzione del flusso luminoso su tutti i piani interessati alle possibili posizioni fatte assumere al paziente nel corso dell'intervento; dare la possibilità di variare l'ampiezza dell'angolo solido del fascio incidente in modo da illuminare da più punti e direzioni il campo operatorio senza generare ombre indesiderabili; raggiungere con il fascio luminoso anche zone in profondità rispetto ai piani interessati, per assicurare il giusto grado di visibilità anche per organi o per parti anatomiche interne e profonde; ottenere una composizione spettrale idonea a dare una buona resa cromatica, permettendo quindi un'esatta percezione del colore dei tessuti e degli organi esaminati; non creare eccessivi squilibri di illuminazione nelle varie zone dell'ambiente (la luminanza nel campo operatorio non dovrebbe presentare disuniformità eccedenti il rapporto di 1 a 3: a questo scopo può essere utile, tra l'altro, far ricorso a biancheria colorata che riflette la luce in modo controllato).

Il livello di illuminazione sul campo operatorio dovrebbe raggiungere 30.000 lux e nel resto dell'ambiente si dovrebbero avere livelli di illuminamento generale compatibili con il mantenimento di un idoneo grado di disuniformità (non inferiore a 1/10), per non determinare effetti di affaticamento visivo nel personale che lavora in sala operatoria.

È infine utile rimarcare che, oltre ai requisiti strettamente illuminotecnici, nelle sale operatorie debbono realizzarsi condizioni di ordine strutturale e funzionale degli impianti e delle apparecchiature per assicurare: massima sicurezza di esercizio; rapida e agevole regolazione della illuminazione; massima riduzione dell'apporto termico dei proiettori; compattezza e facilità di pulizia del complesso.

Le moderne lampade scialitiche (con riflettori parabolici, con specchi multipli, con sorgenti multiple, etc.) costituiscono le soluzioni più appropriate al conseguimento dei requisiti illuminotecnici e funzionali che le esigenze specifiche richiedono per i casi particolari postulati dalla tecnica chirurgica.

È da tener presente, comunque, che, in speciali circostanze, l'illuminazione fornita dalla scialitica può essere integrata da quella ottenuta mediante l'impiego di faretti direzionali.

La *difesa acustica* nell'o. rappresenta un elemento di fondamentale importanza nel complesso dei requisiti igienico-ambientali. Infatti i soggetti ammalati, e in special modo quelli costretti a letto, sono particolarmente sensibili agli effetti disturbanti o lesivi dei *rumori*, effetti che si manifestano con maggiore evidenza nei pazienti con malattie cardiovascolari, gastroenteriche, psicosomatiche, mentali, o in quelli che sono stati sottoposti a interventi operatori.

L'interferenza del rumore sul sonno si manifesta in modo più marcato nei malati ospedalizzati in relazione alla loro spesso esaltata recettività sensoriale e alla frequente concomitanza di disturbi del sonno legati alla specifica condizione patologica che li caratterizza. È comunque riconosciuto che una situazione di quiete sonica rappresenta uno dei fattori favorenti l'accelerazione della convalescenza e il completo ristabilimento della salute.

Nel nostro Paese mancano norme specifiche relative ai livelli ammissibili di rumorosità sia all'interno degli o. che nelle aree interessate ai relativi insediamenti. Nondimeno numerosi AA., normative esistenti in altri paesi e raccomandazioni emanate da organismi internazionali hanno individuato una serie di limiti di accettabilità. Per brevità si riportano soltanto i limiti fissati dalle più autorevoli fonti di riferimento. L'OMS, nel 1977, ha individuato in 35 dBA di notte ed in 40 dBA di giorno, i limiti di rumorosità interna per le degenze ospedaliere, espressi come livello sonoro equivalente (EQLA); con le stesse

Digitized by Google

unità di riferimento, una ricerca pubblicata dalla CEE ha individuato in 30 dBA di notte e in 35 dBA di giorno i limiti ammissibili per le degenze. Attualmente, in Italia, è allo studio, da parte del Consiglio Superiore di Sanità, una proposta di normativa sui limiti massimi di esposizione ai rumori negli ambienti abitativi ed esterni; nelle aree esterne interessate agli insediamenti ospedalieri il livello sonoro equivalente notturno non dovrebbe superare 40 dBA e quello diurno 50 dBA. Si citano infine limiti di rumorosità interna proposti recentemente da alcuni studiosi italiani per differenti tipi di ambienti ospedalieri. I valori sono espressi come livello sonoro equivalente, e rispettivamente risultano così fissati: camere di degenza, 25 dBA di notte e 35 dBA di giorno; medicherie e studi medici, 45 dBA; sale operatorie, 50 dBA; ambulatori, 55 dBA.

Approvvigionamento idrico

L'approvvigionamento idrico degli o. deve essere effettuato con acqua potabile in quantità non inferiore a 300-400 l al giorno per posto letto.

Da questa dotazione è escluso il fabbisogno per l'alimentazione degli impianti di riscaldamento, di condizionamento e di refrigerazione, per l'irrigazione degli spazi verdi, per l'innaffiamento degli spazi esterni, per il lavaggio periodico delle fognature, per gli impianti antincendio e in genere per tutti gli usi nei quali l'acqua non è destinata alle dirette esigenze umane. Per i suddetti scopi possono essere utilizzate acque non potabili, definibili come *usabili*, che abbiano caratteristiche compatibili con le esigenze alle quali sono destinate.

Pertanto, mentre è possibile ricorrere ad acque superficiali o ad acque di pozzo per il rifornimento di acque usabili, è fondamentale l'allacciamento all'acquedotto pubblico per l'approvvigionamento idrico a uso potabile.

Allontanamento e smaltimento delle acque di rifiuto

Le acque di rifiuto degli o. debbono essere convogliate in una fognatura razionale che, ove possibile, si allacci alla fognatura pubblica. In mancanza di questa, o quando la fognatura pubblica non offra le dovute garanzie per un idoneo smaltimento, le acque di rifiuto debbono essere avviate in un appropriato impianto di depurazione che preveda una fase preliminare, comprendente almeno la separazione dei grassi, una fase primaria di sedimentazione, una fase secondaria di ossidazione ed eventualmente una fase terziaria di disinfezione (indispensabile, quest'ultima, per i reparti di malattie infettive). Quando sia installato un impianto di depurazione, è opportuno prevedere una rete fognaria di tipo separato per il convogliamento delle acque nere e delle acque bianche in canalizzazioni distinte.

La rete di raccolta e di scarico delle acque di rifiuto ospedaliere deve essere realizzata utilizzando materiali resistenti anche alle azioni aggressive delle acque da allontanarsi.

Si rileva che, dal punto di vista normativo, l'allontanamento e lo smaltimento delle acque di rifiuto deve soddisfare i requisiti fissati dalla L. 10 maggio 1976, n. 319, recante le norme sulla tutela delle acque dall'inquinamento. Si fa inoltre presente che, a norma della suddetta legge e delle successive leggi di modifica e di integrazione (L. 8 ottobre 1976, n. 690 e L. 24 dicembre 1979, n. 650), gli o. sono compresi fra gli insediamenti di tipo civile, assimilabili, per quanto concerne gli scarichi, ai complessi abitativi per i quali devono essere rispettate prescrizioni specifiche dipendenti dal tipo di recapito degli scarichi stessi (in pubbliche fognature, in corpi idrici, nel suolo e nel sottosuolo).

Allontanamento e smaltimento dei rifiuti solidi

I rifiuti di qualsiasi tipo, che non possono essere smaltiti attraverso le fognature, debbono essere inceneriti nell'ambito del complesso ospedaliero. L'Autorità Sanitaria ha facoltà di concedere deroghe alla procedura precedentemente indicata quando i rifiuti da allontanare non costituiscono pericolo di infezione.

L'incenerimento dei rifiuti dovrà essere centralizzato nell'apposito impianto ed è consigliabile che la loro raccolta sia eseguita utilizzando contenitori a perdere, mentre il trasporto di tali contenitori dovrà essere effettuato per mezzo di appositi carrelli per i quali vanno previsti particolari ambienti per il deposito, per il lavaggio e per l'eventuale disinfezione.

Smaltimento dei rifiuti radioattivi

Lo smaltimento dei rifiuti radioattivi rappresenta un problema di notevole gravità nell'esercizio dell'o. in conseguenza delle implicazioni di natura igienico-sanitaria e di carattere ecologico che sono connesse con l'eliminazione dei rifiuti stessi.

Si rammenta che lo smaltimento dei rifiuti radioattivi derivanti dalle attività dei laboratori medici, per fini diagnostici e terapeutici, viene regolato in base alle prescrizioni del D.P.R. 13 febbraio 1974, n. 185, del D.M. 14 luglio 1970 e della Circolare del Ministero della Sanità n. 73 del 1° dicembre 1977, tenendo conto anche delle Concentrazioni Massime Ammissibili indicate dalla Agenzia Internazionale per l'Energia Atomica (AIEA) e dei criteri elaborati dal Comitato Nazionale per l'Energia Nucleare (oggi Ente Nazionale per le Energie Alternative; ENEA). V. RADIOPROTEZIONE.

Limitatamente al campo che interessa lo smaltimento dei rifiuti liquidi provenienti dai reparti ospedalieri nei quali si faccia impiego di tecniche diagnostiche o di terapie che comportino l'uso di radionuclidi, si rileva che sul piano pratico le procedure da adottare per l'eliminazione del rischio di contaminazioni radioattive si basano su due principi fondamentali: 1) conservare i rifiuti in vasche di raccolta sufficientemente protette per il tempo necessario al decadimento del loro livello di radioattività fino a limiti di non rischio; 2) diluire i rifiuti fino a portarli a concentrazioni tali da ottenere un livello di attività inferiore ai limiti massimi ammissibili.

Dal punto di vista pratico, il primo criterio, che comporta interventi impiantistici complessi ed onerosi (più vasche a funzionamento alternato, munite di strumenti per il controllo delle attività e dei livelli, con valvole telecomandate per lo svuotamento e per il riempimento), viene limitato ai casi nei quali siano somministrate dosi elevate di radionuclidi, soprattutto per scopi terapeutici, mentre per l'eliminazione dei rifiuti biologici provenienti da reparti nei quali sono ricoverati malati sottoposti a esami diagnostici di tipo corrente è più conveniente procedere all'eliminazione dei rifiuti in condizioni di elevata diluizione.

I rifiuti solidi derivanti dall'esercizio dei laboratori o dalle attività diagnostica e terapeutica, che in prevalenza sono costituiti da attrezzature monouso (siringhe, provette, bicchieri, garze, cotone, etc.), debbono essere invece raccolti in appositi locali di stoccaggio in attesa del dacadimento della loro attività fino a livelli di sicurezza che ne consentano la successiva eliminazione come ordinari rifiuti solidi.

Digitized by Google

Principali indici di incidenza relativi agli ospedali

È utile fornire alcuni dati di riferimento relativi ai criteri di dimensionamento e alle incidenze che assumono i principali elementi della struttura ospedaliera, premettendo che questi dati possono essere presi in considerazione solo come valori orientativi, in quanto molti elementi specifici di carattere compositivo, organizzativo e funzionale, possono esercitare una sensibile influenza sulla modificazione dei valori da assumere come indici di riferimento in relazione ai molteplici fattori che entrano in gioco nella caratterizzazione del ruolo, della tipologia e della morfologia dell'o.

Uno dei principali parametri che correntemente viene preso in considerazione per valutare in che modo sono sfruttati gli spazi nell'edificio ospedaliero è rappresentato dal *grado di compattezza*, che si esprime come rapporto tra il volume edificato fuori terra e il numero totale di posti letto previsti. Negli o. monoblocco il grado di compattezza è ordinariamente compreso tra 200 e 300 m³/posto letto.

Altri indici generali di valutazione sono rappresentati dal rapporto fra lo sviluppo totale delle superfici coperte ai vari livelli e il numero totale dei posti letto (65-75 m²/p. l.), dal rapporto tra area totale a disposizione e numero dei posti letto (75-150 m²/p. l.), dal rapporto tra area coperta e area totale a disposizione (non inferiore a 1/5), dal rapporto tra superficie della unità di degenza (sezione ospedaliera) e numero dei posti letto relativi alla unità stessa (28-32 m²/p. l.).

Per i principali servizi diagnostici possono assumersi i seguenti indici di incidenza: per la radiologia, da 1,5 a 3,0 m²/p. l.; per i laboratori, da 0,8 a 1,6 m²/p. l.; per i poliambulatori da 1,2 a 3,6 m²/p. l. Per i principali servizi generali possono invece essere assunti i seguenti indici di incidenza: per la farmacia, da 0,5 a 1,0 m²/p. l.; per la sterilizzazione centrale, da 0,4 a 0,9 m²/p. l.; per la direzione sanitaria, da 0,6 a 1,2 m²/p. l.; per gli uffici amministrativi, da 0,7 a 1,4 m²/p. l.; per la cucina generale, da 1,4 a 2,0 m²/p. l.; per la lavanderia centrale, da 1,5 a 3,0 m²/p. l.; per gli spazi destinati alla circolazione generale, da 5,0 a 10,0 m²/p. l.

Bibliografia

Aurousseau P., Cheverry R., *L'Hôpital d'adultes*, 1969, Masson, Paris.
Beguinot C., *Ospedali e cliniche universitarie*, 1961, Fiorentino, Napoli.
Bouwcentrum Rotterdam, *General Hospitals*, 1961, Elsevier, Amsterdam.
Bridgman R. F., *L'Hôpital et la cité*, 1963, Ed. du Cosmos, Paris.
Carbonara P., *Architettura pratica*, 1954, UTET, Torino.
Cassa per il Mezzogiorno, *Istruzioni per la progettazione, la costruzione e l'attrezzatura dei reparti radiologici*, 1966, Labor, Roma.
Centro Studi Ministero della Sanità, *L'organizzazione sanitaria di dieci paesi europei*, Rapp. 3, 1974, Roma.
Del Vecchio G., *Igiene e tecnica ospedaliera*, 1968, Pensiero Scientifico, Roma.
Gainsborough H., Gainsborough J., *Principles of Hospital Design*, 1964, The Architecture Press, London.
Istituto Centrale Statistica, *Annuario di statistiche sanitarie*, vol. 21, 1976, Roma.
Istituto Centrale Statistica, *I conti della protezione sociale 1975-1979*, in *Suppl. Boll. Mens. Statistica*, 1981, 8.
Lenzi G., *Architettura e edilizia ospedaliera*, 1968, Tamburini, Milano.
Llewelyn-Davies R., Macaulay H. M. C., *Organizzazione e amministrazione degli ospedali*, 1973, CIRSS, Roma.
OMS, *Administration des Hôpitaux*, Rapp. Techn. n. 395, 1967, Genève.
OMS, *Hospital Legislation and Hospital System*, Public Health Papers n. 50, 1973, Genève.
Ressa A., *L'ospedale*, 1978, Angeli, Milano.
Schiavello G., *Impianti di lavanderie ospedaliere, industriali e per convivenze*, 1975, Ragno, Roma.
US Dept. of Health, Education and Welfare, Public Health Service, *Design and Costruction of General Hospitals*, 1953, New York.
US Dept. of Health, Education and Welfare, Public Health Service, *General Standard of Construction and Equipment for Hospital and Medical Facilities*, 1969, Washington.
Vogler P., Hassenpflug G., *Ospedali moderni*, 1964, Internazionale Arti e Scienze, Roma.

MARCELLO NICOLI E MARIO COSA

Ospedali psichiatrici

L'o. psichiatrico, come o. specializzato per l'ammissione, la cura e la custodia dei malati di mente, si è andato configurando, in tutta l'Europa, a partire dalla prima metà del secolo scorso, come un'istituzione separata, regolata da leggi speciali e da speciali regolamenti, diversi da quelli concernenti gli o. generali. Nel 1838 in Francia, nel 1904 nel nostro Paese, sono state approvate leggi improntate più alla custodia che alla cura, e cioè orientate alla difesa della società dal malato di mente, piuttosto che alla sua cura e alla sua riabilitazione. Il testo dell'art. 1 della legge italiana del 1904 era il seguente: « Debbono essere custodite e curate nei manicomi le persone affette per qualunque causa da alienazione mentale, quando siano pericolose a sé o agli altri o riescano di pubblico scandalo e non siano o non possano essere convenientemente custodite o curate fuorché nei manicomi ». Ciò ha portato a rinforzare e a convalidare il pregiudizio relativo alla pericolosità del malato, pregiudizio che ha procurato, nel corso degli anni, almeno due conseguenze nefaste.

In primo luogo, sul piano più generale, è cresciuta, attorno alle persone colpite da disturbi mentali, un'atmosfera di paura, di sospetto, di ansia molto grande, come se fossero sempre e comunque da attendersi dal malato atti aggressivi e imprevedibili comportamenti antisociali. Si è, cioè, progressivamente confermata una negativa ideologia dell'irrecuperabilità e della pericolosità di questo tipo di malattia. Ciò, ovviamente, non ha facilitato l'approccio terapeutico alla malattia mentale e ha favorito il ricalco dell'organizzazione manicomiale su quella carceraria (sorveglianza a vista, chiusura delle porte, muri di cinta, gravi limitazioni della libertà personale, etc.). È pertanto accaduto che — anche quando le condizioni cliniche oggettive del malato e le valutazioni basate sull'esperienza scientifica potevano suggerire un approccio meno repressivo o carcerario — il clima di paura creato attorno alla follia ha favorito e stabilizzato storicamente la scelta della segregazione manicomiale, fondata essenzialmente sulla custodia e sul controllo.

Come ha scritto Franco Basaglia (1924-1980), il grande psichiatra innovatore recentemente scomparso: « La cura del malato mentale dovrebbe tendere alla riconquista di una libertà perduta, di un'individualità sopraffatta: il che è esattamente l'opposto di ciò che significa il concetto di tutela, difesa, separazione, segregazione, implicito nelle regole dei nostri istituti ». E più oltre: « Se il malato, prima di essere tale, è da considerarsi come pericoloso a sé e agli altri, le regole su cui il ricovero si edifica non possono essere istituite che in funzione di questa pericolosità e non in funzione della sua malattia. Per questo la figura del malato mentale, così come ci appare abitualmente nei nostri o. psichiatrici, è quella dell'uomo oppresso, schiacciato, oggettivato nell'istituto la cui organizzazione ed efficienza sono risultati sempre più importanti della sua riabilitazione e risocializzazione ».

Le regole dell'istituzione manicomiale si sono cioè storicamente modellate su questa grande paura e, come si è già fatto notare, hanno finito per servire le esigenze della custodia e non quelle della cura. Va poi tenuto presente che, in misura largamente indipendente dalla gravità della malattia, sono state accolte negli o. psichiatrici soprattutto persone appartenenti alle classi sociali meno fortunate, maggiormente colpite dalle conseguenze negative delle dinamiche sociali e dal tipo di sviluppo economico in atto nel particolare momento storico e nella spe-

Digitized by Google

cifica organizzazione sociale. Così è stato, ad es., per i « manicomi dei contadini », per le numerose ammissioni conseguenti all'alcolismo e alla pellagra: nel nostro Paese la fame e la miseria nelle campagne hanno coinciso con l'aumento degli ingressi nei manicomi nella pianura padana a partire dalla seconda metà del secolo scorso. D'altra parte, come rileva Scull, anche un'accurata ricerca comparata sulle ammissioni per malattia mentale dal 1844 al 1890 in Gran Bretagna ha potuto dimostrare che il numero complessivo dei malati di mente aumentava di oltre quattro volte nel periodo considerato; tuttavia, mentre il tasso rimaneva pressoché invariato per quanto riguardava i malati abbienti, esso aumentava in modo impressionante a carico delle fasce povere della popolazione. Analoghe valutazioni sono state fatte in periodi più recenti. I ricercatori americani Hollingshead e Redlich hanno potuto dimostrare che, in una data comunità (New Haven), negli anni '50, gli psicotici delle classi più disagiate sono stati più frequentemente internati nei manicomi rispetto a quelli delle classi più agiate. E aggiungono: « Una delle scoperte più notevoli della nostra ricerca è l'accumulo dei pazienti psicotici cronici delle classi IV e V (e cioè di quelle ai più bassi scalini della stratificazione sociale) negli o. psichiatrici di stato ». Le domande che questi ricercatori si pongono sono inquietanti. In particolare essi si chiedono se questi pazienti rimangono in o. a causa delle loro condizioni psicosociali e a causa del tipo di terapia che ricevono. La risposta è affermativa. D'altra parte le loro ricerche sono dimostrative anche rispetto al tipo di rapporto che si stabilisce tra lo psichiatra e gli appartenenti a queste classi. Essi sono considerati « cattivi pazienti », « buoni a nulla ». « I terapisti e i pazienti della classe V stanno realmente in due mondi sociali diversi ». Inoltre, i pazienti appartenenti alle prime tre classi erano considerati « simpatici », quelli delle classi IV e V « antipatici ».

Con questo quadro di riferimento, gli aspetti scientifici, medici, terapeutici della malattia mentale sono stati occultati, mistificati, o comunque resi meno significativi rispetto alle regole ferree delle istituzioni manicomiali, e ciò malgrado i tentativi fatti in diversi Paesi e in diversi contesti storici, da psichiatri illuminati.

Va citata soprattutto l'esperienza al manicomio di Hanwell, presso Londra, nella prima metà del secolo scorso. Prima Hadwen e lo sfortunato Hill, e poi, a partire dal 1839, John Conolly, organizzarono l'intera istituzione manicomiale senza metodi costrittivi, ispirandosi a regole terapeutiche non repressive. Il tentativo di Connlly ebbe però vita breve, ed è facile ipotizzare che le esigenze di difesa sociale della società industriale in fase di tumultuoso sviluppo e della nascente borghesia nell'epoca vittoriana fossero più forti di una seria proposta scientifica e di una pratica medica efficace. D'altra parte la questione non può essere liquidata in poche righe. Essa tuttavia va ricordata, come vanno ricordate le parole che Conolly stesso scrive a conclusione del suo libro. Egli denuncia amaramente di « non poter fare a meno di esprimere l'opinione, fondata su una lunga osservazione, che il trattamento adeguato, il benessere e la felicità del malato di mente, sono impossibili sotto organismi direttivi costituiti come sono oggigiorno quelli di quasi tutti i manicomi ».

A partire dalla seconda metà del secolo XIX e poi, in modo diffuso e compatto, fino al 1950, questo tipo di impostazione organizzativa ha avuto un'incredibile durata, anzi si è irrobustita, costituendosi come corollario pratico di un corpo dottrinario, quello della psichiatria classica, che ha cercato di coprire, con ogni mezzo, la grave contraddizione di cui l'o. psichiatrico era portatore: quella di essere un luogo di repressione e di segregazione pure chiamandosi o.

Tale contraddizione è esplosa con grande evidenza negli ultimi trent'anni.

In Francia, un gruppo di psichiatri progressisti denunciò in un celebre numero della rivista *Esprit*, intitolato significativamente « Misère de la psychiatrie », le condizioni subumane in cui erano tenuti i malati negli o. psichiatrici, la loro origine sociale, impostando le basi di quelle che diverranno poi la psicoterapia istituzionale e la psichiatria di settore. Con la prima si intendeva investire tutto il campo ospedaliero di una logica terapeutica e non repressiva, con la seconda organizzare il territorio mediante servizi e strutture capaci di evitare l'ospedalizzazione o di ridurne la durata.

In Gran Bretagna le esperienze di « comunità terapeutica » (Main, Maxwell Jones, Clark) si incontrarono con il *Mental Health Act* del '59 e con l'istituzione, nel decennio precedente, del servizio sanitario nazionale. La comunità terapeutica doveva divenire un luogo in cui tutte le componenti della struttura ospedaliera, e non solo i medici e gli infermieri, fossero utilizzate allo scopo di curare e riabilitare. Anche i pazienti erano invitati a esprimere le loro capacità di aiuto reciproco. Ispirandosi a tali esperienze, anche nel nostro Paese, inizialmente nell'o. psichiatrico di Gorizia a partire dal 1961, e poi in altri ospedali (tra cui Perugia, Parma, Trieste, Arezzo, Ferrara, Volterra, Napoli, etc.) si realizzarono, in vario modo, iniziative volte a curare, riabilitare, socializzare la follia, non mediante misure terapeutiche orientate al puro controllo del comportamento, ma per mezzo di colloqui, riunioni, assemblee, cure mediche non repressive, apertura dei reparti, riappropriazione da parte degli internati dello spazio e della propria iniziativa. Uno dei punti fondamentali fu la partecipazione della collettività a questo impegno riabilitativo, partendo dall'ipotesi che il pregiudizio intorno alla follia poteva essere battuto non tanto con conferenze scientifiche quanto con la viva partecipazione della gente agli sforzi che i malati facevano per riabilitarsi, e basandosi sul principio secondo il quale essi soffrono soprattutto di difficoltà nella comunicazione e nel rapporto sociale.

Fino al 1968 gli o. psichiatrici sono stati regolati dalla vecchia legge manicomiale del 1904. In quell'anno, però, anche sulla base delle esperienze che si stavano conducendo, fu approvata una legge di parziale liberalizzazione, la n. 431. In essa si aboliva l'iscrizione del malato mentale nel casellario giudiziario e si autorizzava la libera ammissione nell'o. psichiatrico (e la relativa libera dimissione), senza, cioè, i vincoli legislativi precedenti. Ciò costituiva un primo passo avanti, che tuttavia non risolveva almeno due problemi fondamentali, legati alla persistenza dell'apparato organizzativo manicomiale. Il primo era rappresentato dalla presenza di numerosi lungodegenti che avevano sofferto lunghi anni di carcerazione manicomiale, lavorando senza ricevere alcun salario, sotto l'offensiva etichetta di « ergoterapia » (v.), e che ponevano la questione del loro riscatto e della loro integrazione sociale. Accanto a essi una massa di internati che attendeva di essere riabilitata e curata dopo anni di segregazione. Si trattava di handicappati, ricoverati a forza in o. psichiatrico ancora bambini e lì divenuti adulti; si trattava di anziani, bisognosi di ben altro trattamento riabilitativo; si trattava di psicotici cui il vecchio reparto manicomiale non poteva offrire alcun aiuto reale, nelle condizioni di promiscuità e di sovraffollamento, di povertà e di miseria ambientale nelle quali venivano a trovarsi.

Per altro verso, ancora meno l'o. psichiatrico poteva offrire qualcosa di positivo al malato acuto. La vicinanza con l'organizzazione carceraria, ancora largamente vigente, e con il lungodegente, non poteva che aggravare le

Digitized by Google

condizioni di sofferenza presenti al momento della crisi acuta.

D'altra parte, proprio le convincenti esperienze di superamento della struttura manicomiale, alcune delle quali rese più organiche ed efficaci da un concorso di circostanze favorevoli e da una più precisa consapevolezza degli strumenti impiegati e dei fini da raggiungere, condussero a ritenere obsoleto, inutile e anzi dannoso proprio l'o. psichiatrico, e non solo l'organizzazione su cui era storicamente costituito. La voce di lungodegenti, liberata dagli impacci dell'invalidazione manicomiale, poté farsi sentire anche in convegni nazionali e internazionali, o nei *mass media*, accanto a quella di autorevoli studiosi, a quella di amministratori e di politici preoccupati di collegare la nuova legge sull'istituzione del servizio sanitario nazionale con nuove norme che accogliessero le esigenze poste dal rinnovamento dell'assistenza psichiatrica.

Nel frattempo (1977) un referendum abrogativo era stato proposto per l'abolizione della vecchia legge manicomiale del 1904. La pura e semplice abrogazione avrebbe lasciato senza alcuna normativa tutta l'attività inerente all'assistenza e agli o. psichiatrici. D'altra parte, una sconfitta del fronte referendario avrebbe reso impossibile, o quanto meno assai ardua, una riforma quale si imponeva sulla base dei progressi scientifici raggiunti. In Parlamento si giunse, da parte di tutte le principali forze politiche, a un accordo stralcio che anticipò (maggio '78, legge n. 180) norme poi approvate nel più ampio contesto della legge n. 833 (dicembre '78), istitutiva del servizio sanitario nazionale.

Essenzialmente i due testi legislativi — che differiscono in questioni di dettaglio — prevedono che non vengano più costruiti o. psichiatrici e che quelli attuali vengano « gradualmente » superati. Per la cura, la prevenzione, la riabilitazione relative alla salute mentale, le Regioni sono tenute a disciplinare servizi a struttura dipartimentale. Questi servizi debbono cioè strutturarsi secondo una duplice faccia, quella ospedaliera e quella territoriale, in riferimento a quanto prevede la stessa legge 833 in un altro articolo (l'art. 17, relativo ai requisiti e alla struttura interna degli o. generali) e a quanto suggerisce l'esperienza pratica, scientifica e culturale degli ultimi decenni. Per questo motivo gli interventi dei servizi di salute mentale — è detto esplicitamente dall'art. 34 della legge 833 — « sono attuati di norma dai servizi e presidi territoriali extraospedalieri ». Solo eccezionalmente è prevista la degenza.

Un punto importante è quello relativo al trattamento sanitario obbligatorio. Questo è previsto, in condizioni di degenza ospedaliera, in specifici servizi degli o. generali, se ricorrono tre condizioni e cioè « se esistono alterazioni psichiche tali da richiedere urgenti interventi terapeutici, se gli stessi non vengano accettati dall'infermo, e se non vi siano le condizioni e le circostanze che consentano di adottare tempestive ed idonee misure sanitarie extraospedaliere ». Queste condizioni — rilevava F. Basaglia subito dopo l'approvazione della legge — aprono la possibilità di soluzioni alternative al ricovero: « A chi la responsabilità dell'inesistenza di soluzioni differenti? Come organizzare un sistema di servizi che possano tendenzialmente eliminare la necessità del trattamento obbligatorio? ». La sfida implicita in questa legge è quella di dare risposte non repressive, ma curative e riabilitative, a persone che si presentano con una quota di sofferenza che non può essere semplicemente rimossa e confinata in uno spazio disciplinato. Ecco perché i 15 posti letto previsti per i servizi psichiatrici di diagnosi e cura negli o. generali non possono essere considerati un semplice reparto dell'o., ma una possibilità in più, da collegare a tutte le altre da costruire nel sociale (comunità, interventi organizzati sulla crisi, centri di salute mentale) con uno stile di lavoro che, rifuggendo dalle risposte stereotipate e preformate, ricerchi, con passione scientifica e attenzione alla dimensione sociale della sofferenza mentale, le soluzioni più idonee per i diversi casi, lavorando nel contempo a identificare le cause di rischio e di malattia secondo una linea di prevenzione.

Nel frattempo i vecchi o. psichiatrici non debbono essere abbandonati, né svuotati in modo selvaggio. Essi debbono essere avviati (e in molte regioni la linea scelta è giustamente questa) a un superamento graduale mediante piani che prevedano lo smantellamento dei reparti manicomiali, il ritorno nelle zone di origine dei ricoverati che conservino un minimo di collegamento con esse, e mediante la costituzione di un'area sociosanitaria a esaurimento che renda possibile, e credibile, una riabilitazione e una risocializzazione di coloro che per decenni sono stati dimenticati e oppressi dalla logica manicomiale. Ciò può attuarsi con la costituzione di comunità ospiti e con altri modi di ospitalità che rappresentino, per l'internato, un primo passo verso l'autonomia e il ritorno alla vita sociale.

Si può inoltre rilevare che il decremento del numero dei ricoverati presenti negli o. psichiatrici italiani, già molto evidente prima del '78 (da 100.000 circa nel '70 a 52.000 nel maggio '78) è continuato in modo graduale (43.000 nel maggio '79). Tale diminuzione non pare dunque sia stata stimolata in modo considerevole dalla nuova legge.

Da segnalare, infine, che una valutazione complessiva dell'applicazione delle nuove disposizioni di legge è ancora prematura.

Le critiche che da alcune parti sono state avanzate alla legge 180 trovano giustificazione, secondo Pancheri (1982), non tanto in alcune carenze della legge, quanto nell'insufficienza e inefficienza dei servizi e dei presidi psichiatrici extraospedalieri.

Bibliografia

Basaglia F., *Fogli Informazione*, 1978, 50.
Basaglia F., *Un problema di psichiatria istituzionale*, in *Scritti*, vol. 1 (1953-1968), 1981, Einaudi, Torino.
Conolly J., *Trattamento del malato di mente senza metodi costrittivi*, 1976, Einaudi, Torino.
Hollingshead A. B., Redlich F. C., *Classi sociali e malattie mentali*, 1965, Einaudi, Torino.
Pancheri P., *Medicina-Riv. E.M.I.*, 1982, 2, 62.
Scull A. T., *Museums of Madness*, 1979, Penguin Books, London.

AGOSTINO PIRELLA

OSSALICO ACIDO

F. *acide oxalique*. - I. *oxalic acid*.- T. *Oxalsaüre*. - S. *ácido oxálico*.

L'ac. ossalico è il più semplice acido dicarbossilico: HOOC—COOH. A pH fisiologico esiste come dianione, ossalato, essendo i suoi due pK 4,19 e 1,23. Essi sono diversi per la forte interazione elettrostatica fra i due gruppi carbossilici, che non facilita la presenza di due cariche negative molto vicine. La proprietà chimica dell'ac. o. più rilevante dal punto di vista biologico è quella di chelare efficacemente lo ione Ca^{2+}, producendo dei complessi poco solubili. Questa proprietà è sfruttata in alcuni metodi di determinazione del calcio ed è alla base dei fenomeni patologici prodotti dall'eccessiva concentrazione di ossalato nei tessuti (ossalosi), nelle urine (litiasi

Digitized by Google

ossalica) e negli alimenti (diminuito assorbimento intestinale di calcio). Dal punto di vista metabolico, l'ac. o. è strettamente connesso con la sua aldeide, l'ac. gliossalico o gliossilico, HOOC—CHO. Nei batteri il gliossalato è ossidato a CO_2 e H_2O a fini energetici per mezzo del ciclo degli acidi dicarbossilici, o utilizzato come punto di partenza della biosintesi dei carboidrati mediante la cosiddetta via del glicerato. In ambedue i casi il gliossalato può essere ottenuto da precursori, e alcuni batteri, che sopravvivono con la sola somministrazione di ossalato, sono capaci di ridurre l'ac. o. ad ac. gliossalico. Altri batteri possono utilizzare l'ossalato a fini energetici senza passare per il gliossalato. Infatti sono capaci di trasformarlo in ossalilcoenzima A mediante una reazione di trasferimento del CoA dal formilCoA. L'ac. formico così prodotto è quindi ossidato a CO_2 da una formildeidrogenasi, mentre il formilCoA è rigenerato dall'ossalilCoA mediante una decarbossilazione catalizzata da un enzima contenente NAD e difosfotiamina.

La principale fonte organica di ossalato sono le piante. Nelle piante l'ossalato si forma nei perossisomi per ossidazione del gliossalato. Questo, a sua volta, origina dall'ossidazione del glicolato, $^{-}OOC—CH_2OH$, il quale proviene dai cloroplasti dove si forma per idrolisi del fosfoglicolato. Quest'ultimo è il prodotto della competizione dell'ossigeno con l'anidride carbonica a livello dell'enzima fondamentale dell'organicazione fotosintetica della CO_2: la ribulosodifosfato-carbossilasi. Quest'enzima può infatti agire anche come ossigenasi, incorporando O_2 invece di CO_2, nel ribulosodifosfato. Quest'ambivalenza è la base dell'aumentata respirazione delle piante dei climi temperati in presenza di forte illuminazione e di temperature molto calde, un fenomeno che riduce di molto l'efficienza della fotosintesi in queste condizioni. In conseguenza di questi importanti eventi metabolici, il citoplasma delle cellule vegetali si carica di ac. o. Parte del gliossalato viene però anche trasportato nei mitocondri sotto forma di glicina (che deriva dal gliossalato per transaminazione).

Il gliossalato è, anche negli animali, la fonte primaria di ac. o. Il gliossalato, a sua volta, è principalmente prodotto per transaminazione della glicina. La reazione di ossidazione del gliossalato a ossalato è catalizzata da una deidrogenasi NAD-dipendente. Questa reazione è enormemente aumentata nel raro difetto genetico del metabolismo denominato *iperossaluria primitiva*, che porta a un'elevata escrezione urinaria di ossalato e a gravi complicazioni, come progressiva nefrolitiasi bilaterale e nefrocalcinosi. La morte sopravviene in età infantile o giovanile per ipertensione nefrogena o insufficienza renale.

V. OSSALOSI E IPEROSSALURIE.

La ragione per cui la conversione gliossalato → ossalato è aumentata non è chiara. Si è pensato a un difetto di transaminazione da gliossalato a glicina, in quanto la carenza di Vit. B_6, che fornisce il coenzima delle transaminazioni, produce, nei ratti, iperossaluria. La Vit. B_6 non ha però alcuna efficacia terapeutica nell'iperossaluria primaria. In realtà sembra più probabile che la carenza genetica primaria sia a livello dell'enzima che riduce l'ac. ossipiruvico, prodotto di transaminazione della serina, ad ac. D-glicerico, che, poi, viene trasformato in gliceraldeide-3-fosfato, la quale viene immessa nella glicolisi. In assenza dell'enzima specifico, l'ac. ossipiruvico è ridotto dalla latticodeidrogenasi ad ac. L-glicerico, che, infatti, viene escreto con le urine, in grandissima quantità (0,3-0,6 g nelle 24 h), insieme all'ac. o., nell'iperossaluria primaria.

Sembra che l'eccessiva produzione di ac. o. sia solo una conseguenza secondaria delle grandi disponibilità di NAD, coenzima della gliossalatossidasi, a causa dell'ossidazione del NADH nella riduzione dell'ac. ossipiruvico da parte della latticodeidrogenasi.

GIUSEPPE ROTILIO

OSSALOSI E IPEROSSALURIE

F. *oxalose et hyperoxaluries.* - I. *oxalosis and hyperoxalurias.* - T. *Oxalosis und Hyperoxalurien.* - S. *oxalosis e hyperoxalurias.*

SOMMARIO

Con i termini *ossalosi* e *iperossaluria* si intendono, rispettivamente, l'accumulo di cristalli di ossalato di calcio nei tessuti e l'iperescrezione di questa sostanza con le urine. Ambedue i fenomeni sono secondari a un'alterazione del metabolismo dell'ac. ossalico.

Iperossalurie

L'escrezione urinaria di ac. ossalico (v. OSSALICO ACIDO; OSSALURIA) è compresa, nell'adulto normale, tra i 15 e i 50 mg giornalieri. In teoria, con il termine di i. si dovrebbe quindi intendere qualsiasi aumento dell'escrezione urinaria degli ossalati superiore a questi limiti; in realtà il termine viene usato per indicare condizioni metaboliche riconosciute come causa di i. di tale entità da dar luogo a un quadro clinico manifesto (calcolosi renale, nefrocalcinosi), e ad aumenti dell'escrezione dell'ac. ossalico molto elevati, anche di 3-5 volte superiori ai valori normali.

Nell'uomo, l'ossalato, al pari dell'ac. urico, è un prodotto terminale del ricambio intermedio, non ulteriormente metabolizzabile. Esso deriva principalmente dall'ac. gliossilico e in parte dall'ac. ascorbico (fig. 1). L'assorbimento intestinale degli ossalati contenuti negli alimenti è infatti molto scarso, rappresentando solo il 2-7% della quota ingerita. Tutta la quantità di ossalato proveniente dal metabolismo intermedio e dall'assorbimento intestinale è escreta dal rene, essendo la clearance degli ossalati eguale, o addirittura superiore, a quella dell'inulina.

Sino a oggi non si conoscono alterazioni del tubulo renale capaci di provocare un difetto del riassorbimento oppure un eccesso della secrezione tubulare di ossalati; le i. possono essere pertanto causate da: 1) aumento della produzione endogena degli ossalati; oppure 2) aumento dell'apporto esterno e/o esaltato assorbimento intestinale di ac. ossalico.

Iperossaluria da aumentata produzione endogena degli ossalati

La produzione endogena di ossalati può aumentare sia per un incremento della sintesi dei precursori che per errori congeniti del ricambio. Attualmente si conoscono due distinti errori genetici del metabolismo dell'ac. gliossilico, dovuti a un difetto enzimatico specifico, che conducono a i.: l'i. primitiva tipo I e tipo II.

L'*i. primitiva tipo I* è caratterizzata metabolicamente da un'eccessiva escrezione urinaria di ac. ossalico, glicolico e gliossilico e per questo viene definita anche *iperaciduria glicolica*. L'errore metabolico è costituito dalla deficienza dell'enzima chetoglutarato-gliossilato-carboligasi che presiede alla trasformazione del gliossilato in ac. idrossichetoadipico. Il blocco metabolico di questa via conduce a un accumulo di gliossilato e quindi a un'eccessiva sintesi ed escrezione dell'ossalato e del glicolato per successiva ossidazione del gliossilato che è il precursore dell'ossalato.

Digitized by Google

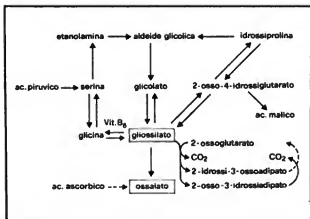



Fig. 1. Metabolismo degli ossalati.

Più rara è l'*i. tipo II*, caratterizzata da un'abnorme escrezione urinaria di ac. ossalico e glicerico e definita, pertanto, *iperaciduria glicerica*. In quest'ultima l'errore metabolico è sostenuto dalla mancanza dell'enzima glicericodeidrogenasi, che conduce a un accumulo di ac. idrossipiruvico e, indirettamente, alla sintesi e all'escrezione di ac. ossalico. L'ac. idrossipiruvico è, infatti, ridotto cataliticamente ad ac. 1-glicerico in presenza di nicotinamide-adenin-dinucleotide ridotto (NADH) come donatore di idrogeno.

La reazione genera NAD^+ e, in tal modo, promuove l'ossidazione del gliossilato a ossalato, catalizzata da questo accettore di idrogeno. È per questo motivo che la produzione di ossalato aumenta senza dar luogo a formazione di glicolato (fig. 1). In entrambi i tipi di i. primitiva la trasmissione dell'errore genetico avviene con carattere mendeliano recessivo.

L'i. può essere il frutto anche di un aumento della sintesi endogena di ossalato *per una deficienza di Vit. B_6*. La piridossina è, infatti, un fattore importante della transaminazione del gliossilato a glicina; la sua deficienza conduce pertanto a un blocco della conversione del gliossilato a glicina con il conseguente accumulo di ac. gliossilico che viene poi ossidato in ossalato (fig. 1).

Anche la somministrazione di *ac. ascorbico* può provocare i. allorché le dosi superino i 4 g, per un aumento della sintesi di ac. ossalico; ma fino a oggi non sono stati descritti casi di litiasi riconducibili a un eccesso di assunzione di Vit. C.

Anche l'i. che segue l'anestesia con *metossifluorano*, che talora può condurre a deposizione intrarenale di ossalati, è la conseguenza della conversione in ossalato di questo precursore a due atomi di carbonio.

Iperossaluria da aumento dell'apporto o da esaltato assorbimento degli ossalati

Abbiamo già ricordato che l'assorbimento intestinale degli ossalati è molto scarso. Per questo motivo solo diete esageratamente ricche in ossalato, come, ad es., l'abuso di rabarbaro, possono provocare un aumento dell'escrezione per eccesso dell'apporto esogeno. Eccettuata la glicina nessun altro precursore di ac. ossalico si trova in abbondanza nella dieta ed è stato dimostrato che la somministrazione di glicina non comporta alcun sensibile incremento della ossaluria.

Al momento attuale, nei paesi maggiormente industrializzati le cause più frequenti di i. da esaltato assorbimento intestinale sono rappresentate dalle malattie enteriche (*i. enterica*). È stato infatti accertato che le *malattie dell'intestino tenue*, la *derivazione digiunocolica* eseguita per il trattamento delle grandi obesità, la *steatorrea*, possono essere complicate da i. e da calcolosi renale. Quanto alle malattie dell'intestino tenue e allo *shunt* digiunocolico si ritiene che l'i. dipenda, essenzialmente, da un aumento specifico dell'assorbimento intestinale degli ossalati introdotti con la dieta. La sede dell'esaltato assorbimento intestinale sarebbe il colon.

Non è da escludere, tuttavia, che l'i. possa essere anche la conseguenza della profonda alterazione del metabolismo degli acidi biliari presente nelle malattie del tenue: in queste la sintesi degli acidi biliari è esaltata e la loro coniugazione avviene prevalentemente con la glicina a spese della taurina. Nell'intestino la decomposizione batterica dei sali biliari darebbe luogo alla liberazione di glicina che verrebbe successivamente metabolizzata dalla flora batterica in gliossilato. Quest'ultimo, assorbito dall'intestino, sarebbe poi ossidato dal fegato con conseguente i. Peraltro, l'aumento del gliossilato potrebbe essere anche la conseguenza di una maggiore sintesi della glicina a opera del fegato, quale meccanismo di compenso della maggiore perdita dell'aminoacido con le feci.

Sta di fatto, comunque, che il malassorbimento degli acidi biliari nelle malattie dell'intestino tenue promuove un aumento della loro concentrazione a livello del colon, esaltandone, con questo meccanismo, la permeabilità agli ossalati.

Nella steatorrea il motivo dell'aumentato assorbimento dell'ac. ossalico risiederebbe, invece, nel fatto che il calcio versato nel lume intestinale verrebbe legato agli acidi grassi a formare saponi insolubili, lasciando così disponibile una maggiore quantità di ac. ossalico per l'assorbimento. È infatti noto che la quantità di ac. ossalico assorbita è inversamente correlata con quella del calcio presente nella dieta o, comunque, nel lume intestinale.

Quadro clinico

Nell'i. primitiva il quadro clinico è identico per i due tipi ed è caratterizzato dalla precoce insorgenza di nefrocalcinosi e di nefrolitiasi per la precipitazione di cristalli di ossalato di calcio in seno al parenchima renale e/o alla via escretrice, con progressiva riduzione della funzione renale fino all'uremia, che, invariabilmente, costituisce l'esito finale dell'affezione: essa rappresenta perciò una delle forme più maligne tra le urolitiasi.

Nelle i. da esaltato assorbimento intestinale la sintomatologia è essenzialmente rappresentata da ematuria ricorrente e calcolosi urinaria recidivante.

Alla litogenesi dell'i. enterica concorrono, oltre all'aumento dell'escrezione degli ossalati, lo scarso volume delle urine, il pH acido, la riduzione della magnesiuria e un'accentuata tendenza alla nucleazione eterogenea.

Terapia

La diagnosi e il trattamento precoce dell'i. primitiva risultano pregiudiziali ai fini di una lunga sopravvivenza dei pazienti portatori dell'affezione. Una volta stabilitasi l'insufficienza renale e sviluppatasi l'o. generalizzata, anche l'emodialisi e il trapianto renale possono risultare inefficaci. La terapia consiste nella somministrazione di piridossina, succinimide, magnesio e ortofosfati, da soli o in varia combinazione tra loro. L'uso dei fosfati è controindicato in presenza di insufficienza renale e calcolosi infetta.

Nelle i. da aumentato assorbimento intestinale il mi-

glior accorgimento terapeutico consiste nella riduzione dell'apporto degli ossalati, nel controllo della steatorrea, ove questa sia presente, e nelle misure tendenti ad aumentare il volume delle urine e a modificare il pH.

Ossalosi

Con questo termine si intende la deposizione disseminata di cristalli di ossalato di calcio in seno ai tessuti.

L'*o. generalizzata* si riscontra prevalentemente nei pazienti con i. primitiva, specie quando questa è complicata da insufficienza renale, ma è stata osservata anche nella i. secondaria ad anestesia con metossifluorano e ad avvelenamento con glicole etilenico.

Tuttavia va tenuto conto del fatto che l'o. è la conseguenza di un errore metabolico causato da un aumento della sintesi endogena o dell'assorbimento intestinale degli ossalati e non di un difetto del riassorbimento tubulare; l'errore metabolico che la produce comporta quindi non solo un aumento del carico renale ma anche della concentrazione degli ossalati a livello di tutti i tessuti.

I. e o. vanno perciò considerate come complicanze distinte del medesimo errore metabolico. Si ritiene che l'o. si accompagni sempre a un aumento dei livelli ematici degli ossalati, ma ciò non è stato ancora comprovato per la scarsa attendibilità dei metodi attualmente disponibili per il dosaggio degli ossalati nel sangue.

Nei pazienti sottoposti ad autopsia, depositi extrarenali di cristalli di ossalato sono stati riscontrati in numerosi organi: nella tunica media delle grandi, medie e piccole arterie, comprese l'aorta e le coronarie, negli alveoli polmonari, nei muscoli striati, nella retina, nelle ghiandole salivari, nel timo, nel pancreas, nelle paratiroidi, nel tessuto interstiziale della tiroide, nel cervello, nelle cellule dei tubuli seminiferi.

Nell'osso i cristalli di ossalato si riscontrano aderenti alle trabecole, o nei pazienti più giovani, nei sistemi haversiani e nel midollo osseo.

A causa dell'insufficienza renale progressiva cui i pazienti con o. vanno incontro, si possono rilevare segni di iperparatiroidismo secondario, rappresentati da iperplasia paratiroidea a cellule principali, demineralizzazione scheletrica diffusa ed esaltata osteogenesi periostale.

Talora si osserva un'estesa fibrosi miocardica che può contribuire all'insorgenza di episodi di insufficienza cardiaca; sono stati segnalati anche casi di aritmia per deposizione di ossalati lungo il sistema di conduzione. La compromissione arteriosa può complicarsi con gangrena periferica.

In pazienti con i. primitiva, l'o. può manifestarsi con l'insorgenza di episodi articolari acuti a causa della precipitazione di cristalli di ossalato di calcio in seno alle articolazioni, al pari di quanto può accadere nella gotta e nella pseudogotta per la deposizione di cristalli di urati e, rispettivamente, di pirofosfati.

I motivi per i quali i cristalli si depositano preferenzialmente in alcuni organi rispetto ad altri sono complessi. Il fegato, ad es., non è interessato dall'o. pur contenendo gli enzimi necessari a convertire il gliossilato in ossalato in quantità eguale al muscolo cardiaco, che risulta, invece, una delle sedi preferite dall'o.

È molto probabile che la concentrazione cellulare di calcio ione sia uno dei fattori responsabili di queste differenze. Il contenuto in Ca^{2+} delle cellule epatiche è, infatti, notevolmente più basso di quello delle cellule muscolari cardiache. Il rene contiene invece alte concentrazioni citosoliche di Ca^{2+} e ciò contribuisce probabilmente a favorire l'o. renale.

A causa dello scarso materiale autoptico esaminato non è stato ancora possibile confermare se tutti i pazienti che decedono per insufficienza renale da i. vadano incontro, nello stadio terminale, a o. disseminata. Ciò è molto probabile, in considerazione del fatto che depositi di ossalato di calcio sono stati riscontrati anche nei tessuti di pazienti deceduti per uremia provocata da cause diverse dall'i. Quest'ultimo rilievo dimostra, peraltro, che l'o. disseminata non è confinata alla sola i., ma sembra potersi verificare anche quando i livelli ematici degli ossalati aumentano per altri motivi.

Bibliografia

Brenner B. M., Stein J. H., *Nephrolithiasis*, 1980, Churchill-Livingstone, New York.

Coe F. L., *Nephrolithiasis - Pathogenesis and Treatment*, 1978, Year Book, Chicago.

GIANFRANCO MAZZUOLI

OSSALURIA

F. *oxalurie.* - I. *oxaluria.* - T. *Oxalurie.* - S. *oxaluria.*

Col termine *ossaluria* si intende la presenza di ossalati di calcio nelle urine. In condizioni fisiologiche, la quantità di ossalati escreta nelle 24 h da soggetti adulti è compresa tra i 15 e i 50 mg, con una media di ca. 35 mg; quantità superiori a questi limiti possono dar luogo a iperossaluria (v. OSSALOSI E IPEROSSALURIE). La presenza di cristalli di ossalato nelle urine non deve essere però considerata sempre espressione di un errore del metabolismo degli ossalati, essendo la precipitazione dei cristalli condizionata, non solo dalla concentrazione degli ossalati, ma anche da quella del calcio ione e dai valori del pH urinario.

I cristalli sono sempre di ossalato di calcio diidrato (weddellite) anche quando si riscontrano in urine di pazienti che in precedenza avevano emesso calcoli composti da ossalato di calcio monoidrato (whewellite). Nelle urine la weddellite è infatti 2,8 volte più solubile della whewellite.

Nel sedimento urinario, i cristalli di ossalato di calcio si riconoscono microscopicamente per la forma di ottaedro tetragonale (cristalli a busta da lettera) o di clessidra (completa od incompleta) (v. URINA).

In alcuni casi l'o. può persistere intermittentemente per anni senza culminare necessariamente nella formazione di calcoli di ossalato e senza essere accompagnata, perciò, da alcuna manifestazione clinica; in altri casi invece può dar luogo a un'evidente sintomatologia irritativa rappresentata da dolore urente alla minzione, pollachiuria, ematuria macro- o microscopica, dolore in sede renale, unilaterale o bilaterale, e talora da vere e proprie coliche renali.

La comparsa della sintomatologia clinica che ricorre di solito tra la primavera e l'estate è stata ricondotta all'assunzione di frutti o vegetali ricchi in ossalati (rabarbaro, spinaci, fragole, uva, pomodori).

La determinazione degli ossalati nelle urine rappresenta tuttora un problema di notevole difficoltà. La maggior parte delle metodiche disponibili richiedono esperienza e un notevole dispendio di tempo e sono scarsamente affidabili in termini di riproducibilità e di recupero, specie quando l'escrezione urinaria degli ossalati è compresa nei limiti della norma.

La maggiore difficoltà si riscontra nella separazione dell'ac. ossalico dalle urine; le tecniche dell'estrazione o della precipitazione, comuni alla maggior parte dei metodi, rappresentano la principale fonte di errore. Tra i

metodi attualmente disponibili, quelli più soddisfacenti sono: il colorimetrico, il radioisotopico, l'enzimatico.

V. anche: OSSALOSI E IPEROSSALURIE; URINA.

Bibliografia

Pyrah L. N., *Renal Calculus*, 1979, Springer, New York.

Smith L. H., in Brenner B. M., Stein J. H. eds., *Nephrolithiasis*, 1980, Churchill-Livingstone, Edinburgh.

GIANFRANCO MAZZUOLI

OSSEO TESSUTO

F. *tissu osseux.* - I. *bone tissue.* - T. *Knochengewebe.* - S. *tejido óseo.*

SOMMARIO GENERALE

ISTOLOGIA

SOMMARIO

Generalità

Il tessuto osseo è il tessuto di sostegno più altamente differenziato in rapporto alla funzione di resistenza meccanica.

Costituisce la parte preponderante delle ossa nei vertebrati, a partire dai pesci ossei; t. o. si rinviene anche in seno a cartilagini che non fanno parte dello scheletro (cartilagini laringee), in certe regioni dello scheletro fibroso del cuore di ruminanti, nel centro tendineo del diaframma di camelidi, nel connettivo fibroso del pene di roditori, chirotteri, scimmie; anche la sclerotica di alcuni teleostei, degli uccelli, porzioni di tendini e di legamenti di molti uccelli sono costituite da t. o.

Il t. o. può essere variamente disposto nello scheletro in strati di spessore considerevole (sostanza compatta) o con l'aspetto di sottili lamine anastomizzate (sostanza spugnosa). Ha colore bianco-giallognolo ed elevata consistenza; se sottoposto a flessione, mostra un certo grado di elasticità, ma è soprattutto resistente alle pressioni (15 kg/mm²), assai meno alle trazioni (10 kg/mm²); tale resistenza è considerevolmente diversa per l'osso fresco e per l'osso essiccato. Le caratteristiche fisiche del t. o. dipendono dalla contemporanea presenza in esso di sostanze organiche, resistenti alla trazione, e di minerali, dotati di grande rigidezza, intimamente compenetrati, al punto che la forma esterna e la struttura microscopica di parti di ossa non mutano apprezzabilmente (mentre, invece, cambiano le caratteristiche di resistenza meccanica) se vengono sottratti al t. o. i minerali (decalcificazione) o, rispettivamente, le sostanze organiche (calcinazione, ebollizione in glicerolo/idrossido di K).

Per la presenza di una quantità ingente di minerali, il t. o. rappresenta la più cospicua riserva di sostanze inorganiche, le quali, liberate dal tessuto stesso, sono all'occorrenza utilizzate dall'organismo per compiti vari.

Struttura del tessuto osseo

Analogamente agli altri tessuti di sostegno, il t. o. è costituito da cellule, *osteociti*, e da una sostanza intercellulare, o *matrice*. Però, date la particolare consistenza e la costituzione chimicofisica della matrice, che, nel t. o., è sempre calcificata, i rapporti fra le cellule e la sostanza intercellulare sono affatto speciali: le prime, infatti, sono racchiuse in nicchie, *lacune*, che ne ripetono fedelmente la forma. Inoltre, le cellule sono fornite di esili e lunghi prolungamenti (fig. 1), i quali, insinuandosi in canalicoli della matrice calcificata, vengono in rapporto (v. sotto) sia con i prolungamenti di osteociti contigui, sia con elementi del connettivo racchiuso nel sistema di canali dell'osso: in tal modo è garantita una continua e uniforme diffusione di materiali fluidi e l'imbibizione delle varie parti del t. o., circostanza essenziale per la resistenza meccanica e per il metabolismo minerale.

Cellule ossee

Gli osteociti sono formati da un corpo citoplasmatico fortemente imbevuto, trasparente a fresco, con condriosomi granulari o a bastoncello; presso il nucleo, in genere di forma ovale, si può mettere in evidenza un minuscolo apparato di Golgi; l'ergastoplasma è molto sviluppato. Da tutto il contorno del corpo citoplasmatico si spiccano sottili prolungamenti che si impegnano nei canalicoli della sostanza intercellulare, riempiendoli, si crede, completamente. Molti dei dati sulla forma e sui rapporti delle

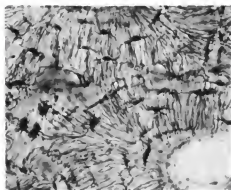



Fig. 1. Sezione della compatta del femore di uomo adulto. Sono comprese nel campo parti di due sistemi concentrici di Havers: sono colorati gli osteociti ed i loro prolungamenti (metodo di Schmorl, 380 ×). (*Da Amprino*).

Digitized by Google

cellule ossee, materiali estremamente labili e che mal si prestano all'indagine istologica, sono desunti dallo studio delle cavità in cui sono racchiuse.

Le lacune hanno, in genere, forma di nocciolo di prugna e varia grandezza (nella rana 60 × 12 µm, nell'uomo 25 × 10 × 6-8 µm); il loro asse maggiore è costantemente disposto secondo il decorso dei fasci di fibre collagene della sostanza intercellulare circostante. I canalicoli che si dipartono dalle lacune si ramificano e si anastomizzano fra di loro e con quelli provenienti da altre lacune; soltanto in singole regioni (cfr. sotto, linea cementante) terminano a fondo cieco, talora dopo aver assunto decorso ricorrente. I rapporti materiali fra osteociti e sistema delle lacune e dei canalicoli non sono ben conosciuti; si ignora se i prolungamenti di osteociti diversi siano anastomizzati fra di loro, ma sembra più verosimile che giungano soltanto in contatto reciproco.

Secondo recenti valutazioni, inevitabilmente approssimative per ragioni tecniche, gli osteociti costituiscono una ben piccola parte di tutta la massa del t. o., in quanto occuperebbero soltanto il 2,2% del volume totale nelle ossa del topo e meno ancora (1,8%) nelle ossa dell'uomo. Invece, lo sviluppo di superficie rappresentato dalla superficie citoplasmatica di tutti gli osteociti e dei loro prolungamenti è enorme, ammontando a ca. 250 mm² per ogni mm³ di t. o.; attraverso una superficie tanto estesa si potrebbero produrre rapidi scambi ionici e di acqua fra cellule e sostanza intercellulare.

Sostanza intercellulare

È costituita, come per tutti i tessuti di sostegno, da un costituente amorfo (sostanza cementante, fondamentale) in cui sono immersi fascetti di fibre collagene. Su questa matrice organica sono fissati i sali di Ca sotto forma di cristalliti ultramicroscopici. Le proporzioni dell'acqua, delle sostanze organiche e inorganiche sono difficili da determinare con esattezza, dato che il t. o. è intersecato da un gran numero di cavità e canali che racchiudono vasi e connettivo; inoltre, sembra che esse possano variare alquanto nel t. o. di regioni diverse dello scheletro, in individui di varia età e, soprattutto, in specie animali diverse.

Recenti analisi della composizione dell'osso compatto *essiccato* della diafisi di ossa lunghe di bovini adulti indicano le seguenti proporzioni: materiale inorganico 70,91%; collagene 18,64%; complessi proteina-mucopolisaccaridi 0,24%; proteina non collagene 1,02%; acqua 8,18%. Il materiale organico (matrice) consiste: per ca. il 90% di collagene «insolubile», probabilmente caratterizzato da saldi legami trasversali fra molecole adiacenti di tropocollagene; per il 5% di una proteina non collagene che non si scioglie agevolmente in acqua calda; per ca. lo 0,25% di mucopolisaccaridi in forma di complessi con la proteina; per lo 0,15% di una sialoproteina che, per quanto scarsa, contribuirebbe in modo sostanziale a conferire la paS-positività alla matrice nelle sezioni microscopiche di t. o.; per lo 0,3-0,5% di lipidi, di piccole quantità di collagene solubile e di un complesso ac. citrico-proteina. Il restante 5% della matrice totale sarebbe costituito da due mucoproteine, solubili con blandi mezzi estrattivi, e da due forme di polisaccaridi, legati alle proteine, che sembrano fissati saldamente al collagene. Il collagene del t. o. non differisce sostanzialmente da quello di altri tessuti di sostegno per la sua composizione in aminoacidi. I mucopolisaccaridi acidi varierebbero quantitativamente e qualitativamente a seconda dell'età e della sede: nel bovino adulto, nell'osso compatto delle diafisi, sarebbe presente il solo condroitinsolfato A; mentre, nell'osso metafisario di bovini in accrescimento, si troverebbero quantità minori anche di ac. ialuronico e condroitinsolfato C. Nelle ossa dell'uomo e di altri mammiferi, aumenta con l'età, sino allo stato adulto, la quantità dei minerali rispetto a quella delle sostanze organiche e aumenterebbe anche il rapporto Ca/P.

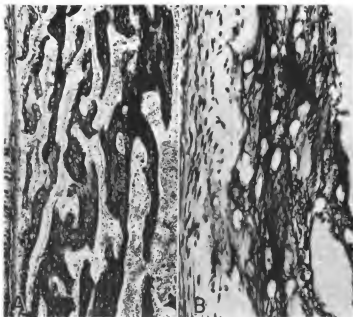



Fig. 2. Sezione longitudinale della compatta del femore di un feto di cavia a termine. *A*) Architettura trabecolare della compatta del feto: fra le trabecole ossee gli spazi primitivi di Havers; a sinistra, il periostio, a destra, isole di midollo osseo (colorazione ematossilina-eosina, ca. 45 ×). *B*) Particolare di una sezione contigua alla precedente colorata con il metodo Bielschowski. Struttura a fibre intrecciate del t. o. che costituisce le trabecole della compatta: le lacune ossee si apprezzano come spazi ovalari chiari, gli osteociti non sono colorati (ca. 240 ×). (*Da Amprino*).

Digitized by Google

In relazione allo spessore e alla disposizione dei fascetti di fibre collagene e alla varia proporzione fra fibre collagene e osteomucoide, si distinguono 3 varietà principali di t. o.: *a fibre intrecciate, a fibre parallele, lamellare.*

Le 3 varietà possono trovarsi contemporaneamente presenti in punti diversi di un determinato segmento scheletrico, ma, in genere, nei mammiferi, si manifesta con l'età una sostituzione graduale e progressiva, più o meno rapida e completa a seconda delle specie, del tessuto non lamellare con tessuto lamellare. Il t. o. a fibre intrecciate è il più primitivo; nei mammiferi costituisce le ossa nel periodo prenatale e in un brevissimo periodo dopo la nascita; il tessuto a fibre parallele è tipico degli uccelli, ma è abbondante in certe età della vita anche nei pesci ossei, nei rettili e nei mammiferi, uomo compreso. Tessuto lamellare si riscontra soprattutto, nei mammiferi, nel periodo postnatale; eccezionalmente nelle ossa di rettili e di uccelli di grande mole e di età avanzata.

Il t. o. *a fibre intrecciate* costituisce delle trabecole anastomizzate, le quali, nella vita fetale, delimitano ampi spazi contenenti vasi sanguigni e connettivo fibrillare (spazi primitivi di Havers: fig. 2, *A*). In ogni trabecola i fasci di fibre collagene, piuttosto grossolani e immersi in un'abbondante sostanza cementante, si intrecciano in vario senso, presentando sempre, tuttavia, una direzione prevalente di decorso rispetto alle altre (fig. 2, *B*). Le lacune ossee sono piuttosto grandi, spesso di forma irregolare; talora le lacune sono riunite in gruppi in cui i limiti fra le singole lacune sono mal apprezzabili (*lacunae confluentes*). I canalicoli formano una rete meno fine e sono meno ordinatamente disposti che nel t. o. lamellare.

Nel t. o. *a fibre parallele*, i fasci di fibre collagene, di spessore vario — in genere più esili nelle porzioni di t. o. che si formano in età adulta e in alcuni gruppi di vertebrati (pesci ossei) — decorrono tutti strettamente paralleli secondo una sola direzione. La sostanza cementante è tanto più abbondante quanto più grossolani sono i fasci di fibre.

Nel t. o. *lamellare* i fascetti di fibre collagene, in genere esili, sono disposti in lamelle stratificate; le lacune sono comprese fra lamelle contigue, oppure hanno sede nello spessore di singole lamelle o nella sostanza cementante che circonda i sistemi concentrici. I canalicoli attraversano perpendicolarmente lo spessore delle lamelle per anastomizzarsi con quelli che si dipartono da lacune annesse a lamelle adiacenti. La lamelle sono strati di matrice fibrillare di spessore vario (da 4 a 11 μm); in ognuna di esse i fascetti di fibre decorrono paralleli fra loro; il decorso muta in lamelle contigue. Nella compatta delle ossa lunghe si distinguono lamelle a fibre piane, le cui fibre decorrono perpendicolarmente all'asse longitudinale dell'osso, e lamelle a fibre ripide, e cioè con decorso sensibilmente parallelo all'asse maggiore dell'osso. Talora lamelle piane si alternano a lamelle ripide; in prevalenza si riscontrano lamelle con fascetti di fibre a decorso intermedio fra queste due disposizioni fondamentali; costantemente, però, i fascetti di fibre decorrono quasi ortogonalmente in lamelle contigue. Le lamelle non sono entità materialmente isolabili; esse sono intimamente fuse fra di loro a opera della sostanza cementante, che ne forma parte integrante, e si apprezzano soltanto per il diverso decorso dei fascetti collageni; d'altra parte, non di rado, avvengono scambi di fibre collagene fra lamelle contigue (Burckhardt, Filogamo).

La struttura lamellare del t. o. è tanto meglio apprezzabile quanto più risaltano le fibre collagene: ciò si distingue già a fresco per il fatto che l'indice di rifrazione della sostanza cementante non è tale da mascherare completamente i fascetti di fibre; meglio ancora si apprezza nei preparati in cui il collagene sia colorato, per cui risalta sull'osteomucoide non colorato (metodo di Gram-Weigert [fig. 3], oppure metodi d'impregnazione all'argento ammoniacale). In queste condizioni, le lamelle in cui le fibre sono colpite dal taglio secondo la lunghezza appaiono *striate*, quelle nelle quali i fascetti sono tagliati in piani sensibilmente perpendicolari al loro decorso appaiono *punteggiate*. Grande risalto acquista indirettamente la struttura lamellare se si esaminano a luce polarizzata, a nicol incrociati, sezioni per usura di osso macerato, oppure sezioni microtomiche di osso decalcificato senza particolari colorazioni: le lamelle striate appaiono intensamente luminose, quelle in cui le fibre risultano tagliate all'incirca normalmente alla loro lunghezza non dimostrano birifrangenza; ciò è dovuto alla circostanza che l'asse della birifrangenza (positiva) delle fibre collagene è parallelo alla lunghezza delle fibre (fig. 4). Lo studio della struttura lamellare

Fig. 3. Sezione della compatta del femore di uomo di 90 anni. Frammenti di osteoni costituiti da t. o. lamellare: sono colorati elettivamente i fascetti di fibre collagene delle lamelle. Essi risultano tagliati parallelamente e, rispettivamente, perpendicolarmente alla lunghezza nelle lamelle successive. Le lacune ossee appaiono come spazi ovalari vuoti (metodo di Gram-Weigert, ca. 480 ×). (*Da Amprino*).

Fig. 4. Sistema di lamelle fondamentali interne della compatta della tibia di uomo adulto. Preparato non colorato: microfotografia a luce polarizzata a nicol incrociati, 90 ×. Si apprezza nettamente la struttura lamellare: appaiono luminose le lamelle nelle quali le fibre collagene decorrono diagonalmente sul piano della figura. In basso, un sistema concentrico di Havers. (*Da Amprino*).

Digitized by Google

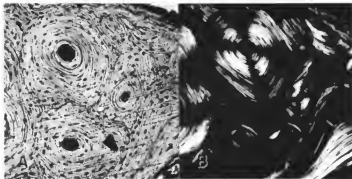



Fig. 5. Compatta della diafisi della tibia di uomo adulto. *A*) Preparato non colorato, microfotografia a luce ordinaria. *B*) Lo stesso preparato a luce polarizzata con nicol incrociati, ca. 80 ×. Si dimostra la struttura a lamelle concentriche dei sistemi di Havers (osteoni): in *A*) risaltano *in nero* fra lamella e lamella le lacune degli osteociti, disposte concentricamente al lume dei singoli sistemi. (*Da Amprino*).

del t. o. col microscopio elettronico non ha fornito alcun dato sostanzialmente diverso da quelli ormai conosciuti.

Il t. o. lamellare può essere variamente disposto nella sostanza compatta e spugnosa e costituisce le varie strutture di II ordine (Petersen). Poiché, nei processi di accrescimento e di rinnovamento strutturale, il t. o. si forma per deposizione progressiva di strati (lamelle o gruppi di lamelle) alla superficie di un substrato solido preesistente (cartilagine calcificata, altro t. o., etc.), ne risultano strutture diverse a seconda della forma e della disposizione delle superfici che vengono tappezzate dal t. o. neoformato. Se il t. o. lamellare si depone alla superficie esterna dell'osso, le lamelle sono molto estese in superficie e costituiscono i cosiddetti sistemi fondamentali o limitanti esterni, ad amplissimo raggio di curvatura; se, invece, si depone sulla parete interna degli astucci ossei, si originano i sistemi fondamentali interni (fig. 4); se, infine, si depone sulla parete di cavità tubuliformi in seno al t. o. preesistente, si formano i sistemi lamellari concentrici o cilindrici di Havers (*osteoni*; fig. 5). Questi si distinguono a loro volta in: osteoni *primari*, se si formano in seno alle cavità delimitate dal primitivo trabecolato di osso periostiale (spazi primitivi di Havers); osteoni *secondari* se si depongono sulla parete di cavità digitiformi originatesi per demolizione del t. o. preesistente (v. anche sotto).

Vediamo brevemente qual è la struttura della sostanza compatta e spugnosa dell'uomo, cioè quale disposizione ha il t. o. nelle ossa. La struttura delle ossa dei mammiferi adulti di grande mole è, per molti lati, simile a quella dell'uomo; se ne differenzia più profondamente, invece, quella delle ossa dei pesci, anfibi, rettili, uccelli.

La sostanza compatta è percorsa da una rete di canali (di Havers; fig. 6) prevalentemente orientati secondo l'asse longitudinale delle ossa, di ampiezza varia, a sezione per lo più circolare od ovalare; tali canali si aprono nelle areole della spugnosa, o nel cavo midollare, e terminano al disotto del periostio; racchiudono vasi che sono in continuità con i vasi del periostio e, rispettivamente, del midollo osseo.

La parete dei singoli canali è costituita da una serie di lamelle (da 4 a 20 o più), più o meno rigorosamente concentriche al lume del canale, le quali costituiscono il cosiddetto cilindro di Havers (osteone: fig. 7). Il limite esterno degli osteoni secondari è segnato da uno straterello di sostanza cementante calcificata, priva di fibrille, il quale, nelle sezioni, si apprezza come una sottile linea di contorno alquanto frastagliata (*linea cementante*); tale strato rappresenta la superficie a livello della quale si è arrestato il riassorbimento del t. o. preesistente e si è iniziata la deposizione concentrica, in senso centripeto, del sistema di Havers (v. sotto).

Nell'uomo, raramente gli osteoni hanno l'aspetto di un cilindro cavo regolare; soprattutto in soggetti giovani, i sistemi di Havers hanno forma irregolare e le lamelle che li costituiscono non sono sempre disposte in modo rigorosamente concentrico al lume (Heuler; Amprino e Bairati); di conseguenza, lo spessore della parete dei singoli osteoni può essere differente in punti diversi del loro decorso.

Fra i sistemi di Havers completi sono comprese parti di osteoni (frammenti interstiziali), cioè residui di sistemi che furono parzialmente riassorbiti. Anche questi frammenti hanno struttura lamellare e sono limitati dalla linea cementante (fig. 7).

Alla superficie esterna e interna della sostanza compatta si trovano spesso, soprattutto in individui in accrescimento, sistemi di lamelle fondamentali o limitanti, disposti in modo sensibilmente concentrico al cavo midollare (limitanti esterne, o sottoperiostee, e interne, o perimidollari). Sia nei sistemi di Havers interi, sia nei frammenti e nei sistemi limitanti, le lacune e i canalicoli (e, rispettivamente, gli osteociti coi loro prolungamenti) sono disposti molto regolarmente: l'asse delle lacune è parallelo al decorso dei fascetti di fibre collagene delle singole lamelle.

I canalicoli che attraversano la lamella più interna dell'osteone si aprono nel canale di Havers; quelli che perforano la lamella più esterna terminano a fondo cieco a livello della linea cementante, oppure assumono decorso ricorrente, o, ancora, attraversano la linea cementante e si anastomizzano con la rete dei canalicoli di sistemi haversiani contigui (fig. 1).

Le trabecole della spugnosa sono costituite da frammenti di sistemi lamellari concentrici, in genere ad ampio raggio di curvatura, cementati fra loro da sostanza amorfa calcificata afibrillare. Cilindri di Havers si riscontrano soltanto nei punti di incrocio di trabecole robuste, oppure nelle porzioni di spugnosa prossime alla compatta (spugnosa tubulosa).

La superficie delle ossa è costantemente rivestita (tranne che nelle aree ricoperte da cartilagine articolare o nelle zone di robuste inserzioni tendinee) dal *periostio*, uno strato di tessuto fibroso, in parte a fasci incrociati, vascolarizzato, più ricco di cellule nella sua parte profonda a contatto con il t. o. (fig. 8).

Digitized by Google

Fig. 6. Sezione longitudinale-radiale, spessa 1 mm, della compatta metafisaria di un metacarpo di vitello in accrescimento: al margine sinistro della foto, la superficie midollare della corticale, 12 ×. La rete tridimensionale dei canali vascolari (canali di Havers), liberata dal suo contenuto in connettivo lasso e vasi, è stata riempita con inchiostro di China e spicca *in nero* sul fondo trasparente costituito dal t. o. Nella metà interna della corticale, singoli tratti longitudinali della rete di canali sono rappresentati da formazioni allungate a largo diametro trasversale; questi tratti corrispondono a cavità di riassorbimento in atto, destinate ad essere gradualmente riempite per deposizione centripeta di lamelle ossee. Tali cavità rappresentano dunque l'immagine negativa di sistemi concentrici secondari che si formeranno. (*Osservazione Vasciaveo e Bartoli*).

Il periostio, per la sua costituzione fisica simile a quella del tessuto tendineo, contribuisce alla resistenza alle sollecitazioni di trazione e ha, pertanto, un compito meccanico; inoltre, sul periostio prendono attacco molti muscoli scheletrici e pellicciai (inserzioni carnee); d'altra parte, esso ha funzione osteogenetica: cioè è capace di formare t. o. per attività di osteoblasti che si differenziano a spese di comuni fibroblasti del suo strato profondo (cambiale). La capacità osteogenetica del periostio isolato è stata dimostrata con il metodo dei trapianti eterotopici (sotto la capsula del rene nel coniglio: Lacroix) e si manifesta anche a spese del periostio di ossa di animali adulti, nei quali uno strato cambiale non è più riconoscibile istologicamente. Lembi di periostio, prelevati da punti diversi della superficie di ossa lunghe (diafisi, metafisi) e trapiantati sotto la capsula del rene, mostrerebbero capacità osteogenetica di entità diversa, analogamente a quanto si manifesta *in situ* nell'organismo nell'accrescimento espansivo di segmenti diversi delle ossa (Lacroix).

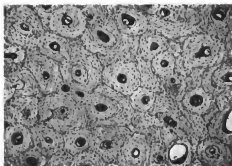



Fig. 7. Compatta della diafisi della tibia di uomo di 30 anni. Preparato non colorato; microfotografia a luce ordinaria, ca. 36 ×. Tipica costituzione a sistemi di Havers completi e residui di sistemi in parte riassorbiti (*breccia*); ogni sistema e frammento di sistema è delimitato da una linea di contorno (*linea cementante*). Nel sistema concentrico ad ampio lume, in basso a destra, la deposizione concentrica di lamelle non è ancora cessata. (*Da Amprino*).

Istogenesi e rinnovamento del tessuto osseo

Il t. o., come tutti i tessuti a funzione meccanica, deriva dal mesenchima; però non si manifesta una differenziazione precoce del mesenchima in t. o. Il t. o. compare in periodo relativamente tardivo dello sviluppo, quando il mesenchima ha già subito flessioni multiple in sedi diverse e non è più riconoscibile come tale. T. o. può formarsi in regioni determinate, in centri di ossificazione, a spese del connettivo fetale per trasformazione di fibroblasti in osteoblasti: questi producono matrice organica (fibre collagene e sostanza fondamentale) che si sovrappone a quella del connettivo preesistente; su questa ma-

Fig. 8. Sezione longitudinale della tibia di feto umano a termine (ematossilina-rosso-Congo, ca. 140 ×). Struttura del periostio che ricopre la compatta; nella metà destra della figura, lo strato fibroso del periostio. Nello strato interno del periostio, a contatto con la robusta trabecola di t. o. (a sinistra) si apprezza una fila di osteoblasti alquanto appiattiti (strato osteogene, Ollier). (*Da Amprino*).

Digitized by Google

trice organica si fissano i sali di Ca, in forma di microcristalli (ossificazione diretta). Oppure, t. o. si forma per attività di cellule dello strato profondo del pericondrio che riveste segmenti scheletrici cartilaginei (ossificazione pericondrale), o ancora in seno a cavità da riassorbimento di abbozzi scheletrici cartilaginei in preda a calcificazione (ossificazione endocondrale o per sostituzione). In tutte queste varie modalità di ossificazione il processo istogenetico essenziale si riferisce sempre alla differenziazione di cellule particolari, *osteoblasti*, caratterizzati dalla capacità di produrre i materiali a spese dei quali si organizza la matrice organica del t. o. (sostanza fondamentale e fibrille collagene). Gli osteoblasti, durante l'istogenesi del t. o., subiscono mutamenti di forma: cioè, da elementi grandi e globosi si trasformano nei tipici osteociti e restano imprigionati nella sostanza fondamentale che hanno prodotta.

È opinione oggi diffusa che l'osteoblasta non rappresenti altro che un'attitudine funzionale specifica di comuni cellule del connettivo, che assumono forma e struttura particolari e si arricchiscono di ac. ribonucleico, soprattutto nel periodo nel quale incomincia la sintesi dei costituenti della matrice. Gli osteoblasti in periodo di attività sono grosse cellule allungate, il cui asse maggiore non è però costantemente perpendicolare alla superficie di deposizione. Il nucleo è tondeggiante, vescicoloso, con uno o due grossi nucleoli; il citoplasma è intensamente basofilo tranne che in una regione paranucleare sede dell'apparato di Golgi, che è discretamente sviluppato. I mitocondri sono piccoli, bastoncelliformi, sparsi; il reticolo endoplasmatico rugoso forma la parete di canali e sacchi appiattiti, e vi aderiscono numerosissimi ribosomi: l'estensione di tale ergastoplasma spiega la basofilia diffusa del citoplasma. Spesso si riconoscono, anche al microscopio ottico, granuli o vescicole basofile che contengono mucopolisaccaridi.

Con metodo microradioautografico, dopo somministrazione *in vivo* di aminoacidi radioattivi, è stato dimostrato che la glicina è rapidamente concentrata dagli osteoblasti e passa tosto nella matrice circostante elaborata da tali cellule; lo stesso avviene per la prolina, per l'istidina e per la cisteina marcata con solfo. Questi fatti dimostrano, senz'ombra di dubbio, l'attività di sintesi dei costituenti della matrice di cui gli osteoblasti sono capaci.

Dagli osteoblasti *attivi* si distinguono quelli *inattivi* (in riposo), che sono, in genere, alquanto meno globosi o appiattiti, presentano un citoplasma meno intensamente basofilo e un apparato di Golgi più piccolo. Sempre con metodo microradioautografico, dopo somministrazione di uridina tritiata, che viene incorporata nella sintesi dell'RNA, si è dimostrata una sintesi più intensa negli osteoblasti che nelle cellule che li precedono (*preosteoblasti*). La sintesi è di grado minore negli osteociti quando questi sono completamente racchiusi nella matrice entro piccole lacune, mentre perdura negli osteociti *grandi* contenuti in lacune ossee di dimensioni maggiori e destinate a restringersi, man mano che nuova matrice viene sintetizzata ed estrusa da queste cellule. In esperimenti condotti su giovani conigli in accrescimento è stato dimostrato che intercorrono ca. 24 h fra la sintesi di RNA e sintesi proteica da parte degli osteoblasti, e che ognuno di questi produrrebbe una quantità di matrice equivalente a 2-3 volte il proprio volume, cioè una quantità ingentissima se si considera la velocità con cui questo processo si compie.

Si ritiene che molti osteoblasti restino progressivamente murati nella matrice che producono e si trasformino così, gradualmente, in osteociti (v. sotto); altri continuano come osteoblasti sulla superficie di deposizione del t. o. È stato sostenuto che l'attività degli osteoblasti possa essere stimolata da sostanze ad azione induttrice specifica (Levander; *osteogenine*, secondo Lacroix), che si potrebbero estrarre da tessuti in via di ossificazione e di cui si ignora la composizione chimica.

È oggi largamente diffusa l'opinione che persino gli osteociti imprigionati nella matrice calcificata, e che non presentano più attività di sintesi apprezzabile, possano, in relazione a stimoli non sempre definiti, ma prevalentemente di natura ormonica, acquistare la capacità di distruggere la matrice circostante, cioè

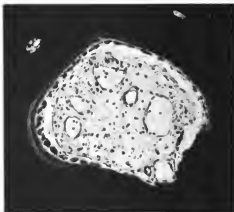



Fig. 9. Sezione trasversa della diafisi dell'ulna di bambino (ematossilina-rosso-Congo, ca. 110 ×). Una cavità da riassorbimento: l'erosione è cessata su quasi tutto il contorno della cavità, ed è iniziata la deposizione centripeta di lamelle ossee. Notare la presenza di una fila di osteoblasti che tappezza una gran parte della parete della cavità; esternamente agli osteoblasti si apprezza uno straterello di t. o. neoformato per attività osteoblastica, meno intensamente colorato del t. o. circostante deposto da più lungo tempo. (*Da Amprino*).

un'attività di tipo osteolitico, oppure riprendere la sintesi dei costituenti della matrice, caratteristica degli osteoblasti.

Il primo t. o. che si forma è a fibre intrecciate; soltanto qualche tempo dopo la nascita (nei mammiferi) ha inizio la formazione di t. o. a fibre parallele e, infine, di t. o. lamellare, materiali che gradualmente si aggiungono, e in secondo tempo si sostituiscono, al tessuto a fibre intrecciate preesistente. La formazione di t. o. non è dunque limitata a una parte della vita dell'individuo o al periodo di accrescimento, ma si manifesta anche in soggetti adulti e persino in età senile. Le differenti varietà di t. o. non si possono a rigore considerare come materiali costituiti da elementi *stabili*, nel senso di Bizzozzero-Levi. È vero che, in condizioni normali, gli osteoblasti cessano di moltiplicarsi dal momento in cui incominciano un'attiva sintesi dei materiali della matrice intercellulare e che non si dividono neppure gli osteociti racchiusi nelle lacune ossee; tuttavia, i primi certamente, i secondi probabilmente, possono, in certe condizioni e sedi, riacquistare la capacità di moltiplicarsi, forse anche nella vita adulta. D'altra parte, porzioni più o meno estese di t. o. subiscono processi di ricostruzione di varia entità; quale sia il destino degli osteociti nelle aree di t. o. che vengono demolite non è sicuramente accertato, ma alcuni osteociti almeno, verosimilmente, sopravvivono trasformandosi in altri elementi.

Le parti di t. o. che vengono distrutte sono gradualmente sostituite da t. o. che si neoforma e che, dopo un certo tempo, subisce, a sua volta, un rinnovamento più o meno completo. Il riassorbimento del t. o. si manifesta con demolizione di parti già costituite: la matrice organica è digerita, i minerali disciolti, le cellule ossee si sdifferenziano e in parte, forse, regrediscono. Segue indi la ricostruzione, con differenziazione di osteoblasti, formazione della matrice organica, calcificazione, trasforma-

Digitized by Google

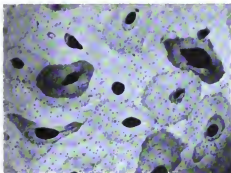



Fig. 10. Sezione trasversa della compatta del femore di uomo di 20 anni. Microroentgenfotografia negativa, ca. 55 ×. Dimostra il vario grado di assorbimento dei raggi X in sistemi concentrici diversi; in quelli che appaiono più scuri, che cioè hanno assorbito in minor grado i raggi X, la quantità di minerali per unità di volume di tessuto è minore. Questi osteoni sono stati deposti in periodo relativamente recente (v. anche fig. 25). (*Da Amprino*).

zione di osteoblasti in osteociti. Il materiale che si neoforma può essere uguale a quello preesistente; per lo più presenta struttura e disposizione diverse. In conseguenza del riassorbimento, si formano nel t. o. cavità digitiformi (fig. 6), nelle quali penetrano vasi sanguigni accompagnati da elementi del connettivo; da questi ultimi si differenziano degli osteoblasti che tappezzano la parete delle cavità così formate e depongono centripetamente strati successivi di t. o. (lamelle) in seno ai quali restano imprigionati singoli osteoblasti, trasformati in osteociti (fig. 9). In tal modo si edificano i cosiddetti cilindri di Havers (v. sopra).

Il grado di calcificazione del t. o. di formazione recente (fig. 10) (calcificazione *primaria*) è costantemente del 15-25% più basso di quello del t. o. formato da lungo tempo; la mineralizzazione aumenta lentamente e progressivamente, in seguito, per un processo di calcificazione *secondaria*, cioè per ingrandimento dei microcristalli e aumento del loro numero (Amprino; Engström; v. anche col. 2141). La demolizione può interessare parti di sistemi di Havers già costituiti; i frammenti di osteoni che non vengono riassorbiti persistono come frammenti interstiziali fra gli osteoni che si neoformano. Il rinnovamento di t. o. si manifesta durante tutta la vita in tutti i vertebrati; è di maggiore entità nelle specie (e razze) di mole somatica più grande.

In anni recenti sono stati introdotti nello studio dell'istofisiologia del t. o. delle tecniche di *marcatura* della matrice appena deposta e in via di calcificazione, tecniche che consentono di valutare con esattezza, sia la *quantità* di t. o. che si neoforma in periodi di tempo determinati, sia la *velocità* della deposizione nel corso dell'accrescimento dimensionale delle ossa e nei processi di ricostruzione del t. o. già formato. A questo scopo sono stati dapprima utilizzati materiali radioattivi (ad es. aminoacidi marcati; v. sotto) che rendono radioattiva la matrice sintetizzata nel periodo di trattamento, oppure radioisotopi del Ca e P che si fissano alla matrice stessa nel corso della mineralizzazione e la rendono pertanto riconoscibile nelle microautoradiografie. Più tardi sono state impiegate altre sostanze, quali alcuni antibiotici della serie delle tetracicline, certe porfirine, il solfato di alizarina, etc., che, introdotte in circolo nel vivente, si fissano alla

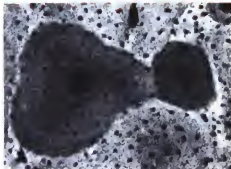
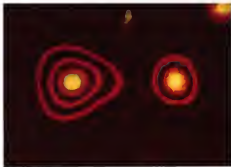



Fig. 11. Sezione trasversa della corticale della diafisi della tibia di cane di 7 mesi. Preparato per usura, non decalcificato, 120 ×. L'animale è stato trattato tre volte con una dose di solfato di alizarina ad intervalli regolari di 20 giorni, e sacrificato 7 giorni dopo l'ultima dose. Gli straterelli di t. o. formati nei giorni di trattamento risultano marcati: le bande di t. o. interposte fra due marche concentriche successive sono costituite dal t. o. deposto nell'intervallo di 20 giorni compreso fra due successive somministrazioni di sostanza marcante. Nella foto *in alto*, la sezione è stata fotografata a luce U.V. e gli anelli di marcatura mostrano fluorescenza rossastra; nella foto *al centro*, gli stessi osteoni sono visti a luce ordinaria. Nella foto *in basso*, microradiografia negativa: essa dimostra la maggiore radiotrasparenza, cioè il minor grado di calcificazione, del t. o. dei due osteoni recentemente formati rispetto al t. o. circostante di più antica deposizione. (*Osservazione G. Marotti*).

Digitized by Google

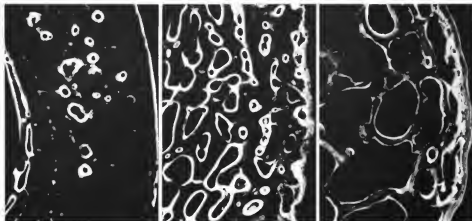



Fig. 12. Sezioni trasverse di un radio di cane di 7 mesi, condotte rispettivamente a livello centrodiafisario (*a sinistra*), metafisario (*al centro*) ed epifisario (*a destra*): ca. 34 ×. L'animale è stato trattato con tetraciclina per 3 giorni successivi. Risulta marcato (fluorescente nella foto) tutto il t. o. deposto nel periodo di trattamento. Già dal semplice confronto delle 3 microfotografie risulta che la quantità di t. o. deposta nel periodo di marcaggio è maggiore a livello della metafisi (*al centro*) che della diafisi e dell'epifisi. (*Osservazione Amprino e Marotti*).

matrice ossea neodeposta e in corso di mineralizzazione — a livello del cosiddetto «fronte di calcificazione» — conferendole, nei preparati istologici esaminati a luce U. V., una fluorescenza caratteristica di vario colore (fig. 11). Con tali metodi è stato dimostrato che la velocità della deposizione nei sistemi concentrici di Havers (osteoni) decresce con il tempo, con andamento esponenziale: è assai maggiore in età giovanile che nell'adulto e diminuisce ancora in età senile.

Inoltre è stata valutata la quantità di t. o. che può formarsi in periodi determinati di tempo in regioni diverse dello scheletro, cioè l'entità dell'osteogenesi: essa, non soltanto varia considerevolmente con l'età dell'individuo, ma è differente nelle parti spugnose rispetto a quelle compatte in ogni osso: è da 2 a 5 volte maggiore nella corticale delle metafisi che delle diafisi delle ossa lunghe (fig. 12), nella spugnosa delle metafisi che delle epifisi (fig. 13), etc. Combinando il metodo di marcatura con quello istoradiografico, che serve per la valutazione del grado di calcificazione della matrice ossea a varia distanza di tempo dalla sua formazione, è stato visto che il grado della calcificazione *primaria* è maggiore nella matrice ossea che si neoforma negli individui giovani in confronto agli adulti e vecchi e che l'andamento della calcificazione *secondaria* (v. sotto) è di tipo esponenziale; la sua velocità si riduce significativamente con l'età, sicché occorre un periodo di tempo assai maggiore per la calcificazione ottimale della matrice ossea negli individui di età senile che nell'adulto, e maggiore in questi che nei soggetti giovani (G. Marotti e coll.).

Il riassorbimento del t. o. è dovuto all'attività degli *osteoclasti* e, forse, di altre cellule d'aspetto diverso ma ad azione analoga. Gli stessi osteociti possono, in conseguenza di stimoli ormonici, come nell'iperparatiroidismo sperimentale, o della patologia umana, intervenire nella distruzione di matrice ossea sulla parete delle lacune nelle quali sono imprigionati. Gli osteoclasti (fig. 14) veri e propri hanno forma e grandezza assai varia, da elementi piccoli con 2 o 3 nuclei fino a elementi giganteschi con decine, sino a centinaia, di nuclei o, più probabilmente, di lobature di un solo grosso nucleo. È possibile che gli elementi piccoli si separino da quelli grandi, i quali, a loro volta, si formerebbero per fusione di elementi piccoli, uninucleati.

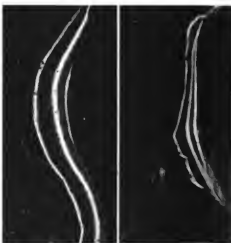



Fig. 13. Sezione di trabecole della spugnosa della metafisi (*a sinistra*) e dell'epifisi (*a destra*) della tibia di cane di 7 mesi trattato 3 volte con una dose di solfato di alizarina a intervalli regolari di 20 giorni e sacrificato 7 giorni dopo l'ultima dose. Fotografie a luce U.V., 130 ×. Gli straterelli di t. o. marcato dall'alizarina spiccano come strisce luminose. Notare che lo strato di t. o. compreso fra la prima marca (*a sinistra*) e la seconda è più spesso di quello delimitato tra la seconda e la terza: il che prova che la velocità di deposizione del t. o. si riduce con il tempo. Inoltre le marche sono più ravvicinate nella trabecola di osso epifisario (*a destra*) che nella trabecola metafisaria: cioè una minor quantità di t. o. si è deposta nello stesso periodo di tempo nella prima in confronto alla seconda. (*Osservazione G. Marotti*).

Digitized by Google

Quando sono in attività occupano spesso piccole nicchie della superficie del t. o. (fig. 14) che ne ripetono la forma (*lacune di Howship*); la parte del citoplasma a contatto con la matrice calcificata ha l'aspetto di un bordo striato o di un orletto a spazzola, formato, in questi elementi, da un complicato sistema di pieghe o processi citoplasmatici che delimitano fessure o canali di varia ampiezza e forma, spingentisi dalla superficie libera nell'interno del citoplasma come invaginazioni della membrana citoplasmatica. Contengono molti vacuoli e vescicole; il reticolo endoplasmatico è scarso e scarsi sono i ribosomi; i mitocondri sono abbondanti e il citoplasma presenta un'intensa reazione positiva per la fosfatasi alcalina. Reagiscono al trattamento con rosso-neutro come i macrofagi, di cui presentano alcune proprietà. L'attività degli osteoclasti è stata documentata microcinematograficamente in espianti *in vitro* di frammenti di ossa studiati a contrasto di fase: in queste condizioni, la parte del citoplasma a contatto con la matrice ossea è animata da un vivace movimento, paragonabile a quello della membrana ondulante dei macrofagi, movimento che si accompagna a un'intensa assunzione di goccioline fluide (pinocitosi). Non è escluso che gli osteoclasti, quando abbiano svolto la loro attività specifica, possano scindersi in elementi mononucleati e trasformarsi in cellule comuni del connettivo, o in osteoblasti. In anni recenti si sono accumulate prove sperimentali sempre più convincenti (Fischmann e Hay; Walker; Jotereau e Le Douarin; etc.) della derivazione degli osteoclasti da cellule del sangue circolante, verosimilmente monociti. A differenza di quanto si riteneva sino a pochi anni or sono, osteoblasti e osteoclasti costituirebbero ceppi cellulari distinti senza possibilità di transizione dall'uno all'altro e non deriverebbero da una cellula «osteoprogenitrice» comune. Infatti, gli osteoblasti si differenziano *in loco* da elementi primitivamente derivati dai blastemi mesenchimali scheletogeni; gli osteoclasti, invece, non si sviluppano *in situ* ma si differenziano da cellule originate nel midollo osseo, cioè da cellule di tipo monocitario, le quali, tramite la circolazione sanguigna possono raggiungere le sedi in cui si forma t. o., quivi assumendo specifiche caratteristiche strutturali e funzionali. È verosimile che molecole che si liberano dalla matrice del t. o. possano esercitare stimoli chemiotattici per gli osteoclasti: essi, infatti, non distruggono parti di t. o. non mineralizzate e neppure vi aderiscono.

Fig. 14. Sezione longitudinale della metafisi della tibia di feto umano a termine (ematossilina-rosso-Congo, ca. 160 ×). Una trabecola di t. o., recentemente formata, sorpresa durante il processo di erosione osteoclastica: gli osteoclasti sono indicati dalle frecce. In alto: il periostio; in basso: una robusta trabecola ossea. (*Da Amprino*).

Osteoblasti e osteoclasti, in molti vertebrati, ma in grado assai vario da specie a specie, sono suscettibili all'azione di ormoni (paratormone, calcitonina, estrogeni e androgeni, progestinici) nei confronti dei quali, dunque, costituiscono cellule bersaglio. È probabile, anzi, che tali ormoni — il paratormone e, verosimilmente, la calcitonina — non rappresentino soltanto attivatori di osteoblasti o di osteoclasti, ma veri *induttori*, che intervengono nella modulazione in senso osteoblastico di cellule del connettivo dapprima non differenziate, quali fibroblasti, cellule reticolari, etc., e nella determinazione osteoclastica di cellule del midollo osseo. Comunque, grazie alla loro azione sulle cellule, tali ormoni esercitano una regolazione, per lo meno quantitativa, dei processi di demolizione e di neoformazione di t. o. Tali processi non sono, d'altra parte, controllati soltanto da attività ormoniche, ma anche da altri fattori meno ben conosciuti, soprattutto per quanto riguarda il loro meccanismo d'azione; questi altri fattori, in parte sicuramente di natura biomeccanica, pur potendo agire su tutto lo scheletro, svolgono via via un'azione più settoriale di quanto facciano gli ormoni, cioè diversa sotto l'aspetto quantitativo in ossa diverse dello scheletro e persino in parti differenti delle singole ossa.

Funzioni del tessuto osseo

Per la sua struttura e la sua costituzione chimica e fisica, il t. o. rappresenta un materiale particolarmente resistente alle sollecitazioni meccaniche. Le fibre collagene sono l'elemento che si oppone soprattutto alle trazioni: il loro orientamento sembra, appunto, corrispondere con grande esattezza al decorso delle sollecitazioni, le quali variano quantitativamente e qualitativamente in ossa diverse e in regioni differenti di un osso determinato. Una maggior solidarietà funzionale dei fascetti di fibre in una determinata lamella e in gruppi di lamelle è conferita dalla sostanza cementante che imprigiona e rende solidali le fibre collagene; i minerali fissati al piano molecolare della matrice organica ne condizionano la particolare rigidezza. L'imbibizione della sostanza fondamentale, soprattutto delle fibre collagene, è un fattore non trascurabile delle peculiarità fisiche di resistenza del t. o.

Altra funzione essenziale del t. o. è quella di rappresentare una riserva di minerali in continuo rinnovamento, riserva alla quale l'organismo può attingere a seconda delle necessità. Parte dei minerali introdotti con gli alimenti e assorbiti dall'intestino tenue entra nel circolo sanguigno ed è fissata al t. o., sia all'atto della formazione della matrice organica, sia per una calcificazione secondaria della sostanza fondamentale formata di recente. Da questa riserva i minerali possono essere liberati in conseguenza del riassorbimento della matrice; i minerali abbandonano in tal modo lo scheletro, passano in circolo e possono essere utilizzati per svariate funzioni dell'economia dell'organismo, ad es.: per la formazione di nuovo t. o., per il mantenimento dell'equilibrio ionico del sangue, per la regolazione dell'eccitabilità muscolare e del tessuto nervoso, della permeabilità delle cellule, etc.

Bibliografia

Amprino R., *Biological Bases of the Radioisotope Investigation of the Skeleton*, in Diethelm L. ed., *Handbuch der medizinischen Radiologie*, IV/1, 1970, Springer, Berlin.
Bourne G. H., *The Biochemistry and Physiology of Bone*, I, II, 1972, 2 ed., Academic Press, New York.
Engström A., *Microradiography of Normal Bone*, in Diethelm L. ed., *Handbuch der medizinischen Radiologie*, IV/1, 1970, Springer, Berlin.
Frost H. M. ed., *Bone Biodynamics*, 1964, Little, Brown, Boston.
Hall B. K., *Developmental and Cellular Skeletal Biology*, 1978, Academic Press, New York.
Knese K. H., *Stützgewebe und Skelettsystem*, in *Möllendorf's Handbuch der mikr. Anatomie des Menschen*, II/5, 1979, Springer, Berlin.
Lacroix P., *L'organisation des os*, 1949, Desoer, Liège.
Marotti G., Favia A., Zambonin Zallone A., *Calcif. Tissue Res.*, 1972, 10, 67.
Rodahl K., Nicholson J. T., Brown E. M. eds., *Bone as a Tissue*, 1960, McGraw-Hill, New York.

RODOLFO AMPRINO

Digitized by Google

ULTRASTRUTTURA

SOMMARIO

Ultrastruttura della matrice organica (col. 2119). - **Ultrastruttura della sostanza minerale** (col. 2122). - **Ultrastruttura delle cellule ossee** (col. 2125): *Ultrastruttura degli osteoblasti. - Ultrastruttura delle lining cells. - Ultrastruttura degli osteociti. - Ultrastruttura degli osteoclasti.*

Lo studio del t. o. mediante microscopia elettronica a trasmissione ha portato, negli ultimi due decenni, a una serie importante di acquisizioni, alle quali più recentemente si sono aggiunte quelle ricavate mediante microscopia elettronica a scansione. Esse riguardano tutte e tre le componenti principali del t. o., e cioè: la matrice organica, la sostanza inorganica e le cellule ossee.

Ultrastruttura della matrice organica

La *matrice organica* del t. o. ha una struttura alquanto uniforme, essendo costituita per ca. il 95% da fibre collagene e solo per ca. il 5% da materiale amorfo interfibrillare.

Le *fibre collagene* dell'osso non differiscono sostanzialmente da quelle di altri tessuti connettivi fibrillari a struttura compatta (tendini, fasce, etc.), sebbene mostrino una certa variabilità ultrastrutturale a seconda dell'età e, soprattutto, del tipo di t. o.

Le fibre collagene della matrice ossea non ancora calcificata (cioè del sottile bordo di matrice interposto tra gli osteoblasti e il t. o. già calcificato, generalmente e impropriamente denominato *orlo osteoide*: figg. 15, 16 e 19) hanno uno spessore di 400-600 Å, sebbene in prossimità degli osteoblasti possano essere presenti fibre più sottili. Questo spessore è minore nel ratto e nell'embrione di pulcino (300-400 Å) e può essere più elevato nell'uomo, ove possono riscontrarsi fibre collagene anche di 1500 Å di spessore. In tutti i casi, le fibre mostrano un'evidente *striatura periodica* (figg. 15, 17, *a* e 18, *b*), particolarmente evidente dopo colorazione con ac. fosfotungstico. Il periodo misura ca. 640 Å e in esso sono state contate fino a 13 bande. Le fibre collagene della matrice ossea calcificata, visibili, ovviamente, solo in preparati decalcificati, non differiscono strutturalmente da quelle dell'orlo osteoide. Esse presentano tuttavia uno spessore più uniforme e sono strettamente addossate le une alle altre, talora disponendosi in modo che le loro bande periodiche coincidono (*disposizione a registro*: fig. 17, *a*), mentre sono più lassamente disposte prima della calcificazione (fig. 15).

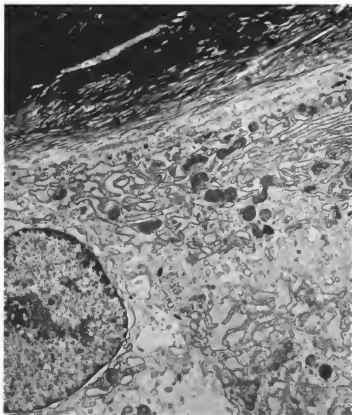



Fig. 15. Dettaglio di area di ossificazione: la matrice già calcificata è riconoscibile nella parte superiore della figura; essa è attraversata da un breve prolungamento citoplasmatico ed è a contatto con le fibre collagene non calcificate dell'orlo osteoide. È inoltre visibile il nucleo e parte dell'ampio citoplasma di un osteoblasto, nel quale sono chiaramente riconoscibili le cisterne allungate del reticolo granulare. Acetato d'uranile e citrato di piombo; 9000 ×. (*Osservazione Bonucci*).

Digitized by Google

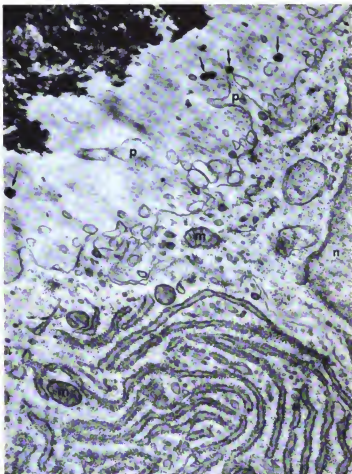
Fig. 16. Particolare di area di ossificazione: matrice calcificata in alto a sinistra, adiacente ad un ampio bordo osteoide il quale, oltre alle fibre collagene non calcificate, contiene alcuni noduli ossei (*frecce*) ed è attraversato da alcuni prolungamenti citoplasmatici (p). Sono parzialmente visibili due osteoblasti, uno dei quali (in basso) è ricco di cisterne ergastoplasmatiche granulari. n) Nucleo; m) mitocondri. Acetato d'uranile e citrato di piombo; 30.000 ×. (*Osservazione Bonucci*).

p

p

m

n

m

A questo proposito si deve notare che la disposizione reciproca delle fibre collagene varia con il tipo di t. o. Nell'osso compatto di tipo osteonico le fibre collagene sono strettamente giustapposte le une alle altre — la disposizione a registro è molto frequente — e, con il loro decorso, tendono a costituire entità lamellari che possono avere, le une rispetto alle altre, un decorso parallelo, ortogonale, alterno o intermedio, dando così luogo alla formazione di osteoni con diversa configurazione lamellare, facilmente evidenziabile al microscopio polarizzatore. In altri tipi di t. o. la struttura lamellare non è presente e le fibre collagene possono avere orientamenti preferenziali senza tuttavia costituire entità lamellari; oppure avere decorsi del tutto disordinati, come, ad es., nell'osso cosiddetto a fibre intrecciate. Generalmente, tanto maggiore è il disordine strutturale delle fibre collagene, tanto maggiore è la quantità di sostanza amorfa interfibrillare.

Per quanto riguarda quest'ultima componente, nota come *sostanza fondamentale*, è noto che essa è costituita da glicoproteine, proteoglicani acidi, sostanze lipidiche e da altre sostanze organiche presenti in concentrazione molto minore. Non si dispone tuttavia di dati ultrastrutturali soddisfacenti circa la morfologia della sostanza fondamentale dell'osso, sebbene indagini recenti abbiano dimostrato che è possibile evidenziare nella matrice calcificata sostanze che reagiscono con ferro colloidale, ac. fosfotungstico, torio colloidale, i quali notoriamente evidenziano composti di natura glicoproteica. In matrice ossea a struttura fibrillare lassa, decalcificata dopo inclusione in resine epossidiche, è stato possibile evidenziare sottili filamenti organici, verosimilmente pertinenti alla sostanza fondamentale.

Ultrastruttura della sostanza minerale

La *sostanza minerale* dell'osso è identificabile come un fosfato di calcio appartenente al gruppo delle *idrossiapa-*

Digitized by Google

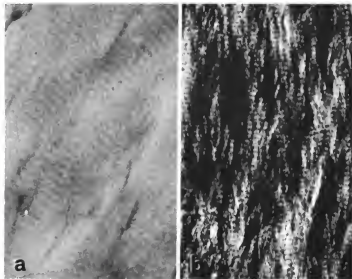



Fig. 17. Aspetto ultrastrutturale di matrice ossea (pertinente ad osso compatto) in sezione decalcificata e colorata con acetato d'uranile e citrato di piombo (*a*, 50.000 ×) e in sezione non colorata di osso osteonico parzialmente mineralizzato (*b*, 30.000 ×). (*Osservazione Bonucci*).

riti. Essa non ha una ultrastruttura assolutamente costante, presentando alcune variazioni dipendenti dal grado di calcificazione (ad es., matrice in via di calcificazione rispetto a matrice completamente calcificata) e dal tipo di t. o. (ad es., osso compatto rispetto a osso primario). Nella matrice in via di calcificazione del bordo osteoide, qualunque sia il tipo di t. o., si riscontrano piccoli accumuli di cristalli aghiformi (figg. 16 e 18) i quali hanno lunghezza variabile e spessore di ca. 25-50 Å, e non raramente presentano una disposizione raggiata. Questi aggregati cristallini sono denominati *noduli ossei*, *noduli di calcificazione* o, più impropriamente, *calcosferiti*. Generalmente, essi non hanno un rapporto evidente con le fibre collagene della matrice (fig. 18) e si ritiene che siano in posizione interfibrillare. Parte di essi, inoltre, sembra corrispondere a *matrix vesicles* calcificate (v. sotto: *il processo di ossificazione: aspetti morfologici e basi biochimiche*). Successivamente, con il progredire del grado di calcificazione della matrice, gli aggregati cristallini del bordo osteoide tendono a confluire e i cristalli aghiformi o filamentosi tendono a disporsi con il loro asse maggiore parallelamente a quello delle fibre collagene.

L'espandersi del processo e il conseguente progressivo confluire dei noduli ossei porta alla completa calcificazione della matrice ossea, i cui componenti organici vengono a essere completamente mascherati da quelli inorganici.

Un discorso a parte merita l'osso di tipo osteonico. Come è noto, questo tipo di tessuto calcifica in due tempi: a una fase iniziale e rapida di calcificazione incompleta fa seguito una fase più lenta di completamento. Mentre il bordo osteoide dell'osso osteonico non differisce sostanzialmente da quello di altri tipi di t. o., e ciò anche per quanto si riferisce alla presenza di noduli ossei, durante la prima fase di calcificazione ha un aspetto peculiare. Questa fase risulta infatti caratterizzata dalla presenza non solo dei cristalli aghiformi formatisi durante la calcificazione del bordo osteoide, ma anche di un tipo particolare di sostanza minerale avente stretto rapporto con le fibre collagene (fig. 17). Trattasi di una *sostanza inorganica apparentemente amorfa o finemente granulare*, la quale si dispone secondo il periodo delle fibre collagene e viene pertanto a rinforzare il periodo stesso,

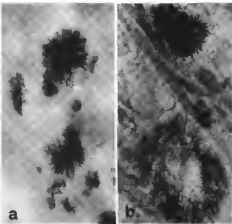



Fig. 18. Particolare di noduli ossei in sezione non colorata (*a*, 80.000 ×) e colorata con acetato d'uranile e citrato di piombo (*b*, 80.000 ×). Notare le strutture cristalline aghiformi o filamentose e, in *b*, la presenza di fibre collagene non calcificate. (*Osservazione Bonucci*).

Digitized by Google

dando luogo a bande elettrondense (con densità elettronica intrinseca) alternate a bande trasparenti agli elettroni (fig. 17, *b*).

Con il progredire della calcificazione, quale si verifica nella seconda fase della calcificazione osteonica, si ha un aumento della componente cristallina per cui la componente amorfa o granulare disposta in bande diviene sempre meno apparente. È interessante che la sostanza minerale disposta in bande corrispondenti al periodo del collagene non è presente in tutti i tipi di t. o., ma solo in quelli di tipo compatto (in particolare, osso osteonico). Essa è praticamente assente nei tessuti ossei le cui fibre collagene hanno disposizione più lassa, come l'osso embrionale e l'osso a fibre intrecciate e, soprattutto, l'osso midollare degli uccelli, ove si riscontrano esclusivamente cristalli aghiformi o filamentosi. Ciò fa ritenere che, mentre la sostanza minerale in bande è intimamente legata alle fibre collagene, i cristalli aghiformi o filamentosi sono prevalentemente in rapporto con la sostanza fondamentale.

A questo proposito è necessario sottolineare che permangono ancora molti dubbi circa l'effettiva morfologia ultrastrutturale di tali entità aghiformi o filamentose. Nelle prime indagini di microscopia elettronica furono descritte nella matrice ossea formazioni cristalline aventi l'aspetto di tavolette esagonali con dimensioni medie di 500 × 250 × 100 Å. È verosimile che tale aspetto dipendesse dal fatto che l'osso esaminato era stato precedentemente autoclavato e ridotto in frammenti minuti in un agitatore meccanico. Le ricerche successive in parte hanno confermato la forma tabulare dei cristalli ossei; in parte hanno rafforzato il convincimento che essi siano aghiformi, o anche filiformi o nastriformi; in parte, infine, hanno portato a concludere che i cristalli ossei hanno effettivamente forma tabulare, ma possono apparire aghiformi o filamentosi quando sono osservati secondo il loro asse minore.

È probabile che le differenti opinioni possano derivare dall'uso di tecniche di indagine diverse. Tuttavia, è importante ricordare che la forma dei cristalli può variare durante la calcificazione (un'evidente variazione di forma si verifica, ad es., nei cristalli dello smalto, i quali sono nastriformi all'inizio della loro formazione e preseotano sezione esagonale al completamento della loro maturazione). È quindi possibile che nel t. o. siano presenti cristalli aghiformi o filamentosi che con il completarsi della calcificazione si trasformano gradatamente in entità tabulari di forma all'incirca esagonale. I primi sarebbero presenti nelle aree di calcificazione iniziale, i secondi in quelle di calcificazione completa.

È venuta a cadere, negli ultimi anni, l'ipotesi che la forma dei cristalli del t. o. possa essere modificata dalle modalità tecniche di preparazione delle sezioni ultrasottili per la microscopia elettronica, in particolare dalla disidratazione (la quale, in effetti, può indurre modificazioni di fase anche vistose). L'uso di tecniche particolari, quali l'ultracriomicrotomia e la disidratazione cosiddetta « inerte » in mezzi non acquosi, ha definitivamente dimostrato che la morfologia dei cristalli ossei è reale e non prodotto di artefatti.

Ultrastruttura delle cellule ossee

Per *cellule ossee* in senso stretto dovrebbero intendersi i soli osteociti, in quanto solo essi sono, a rigore, parte intrinseca del t. o. Tuttavia, vengono considerate cellule ossee anche: 1) gli osteoblasti, in quanto responsabili della formazione della matrice ossea; 2) le cellule che, prive di attività osteogenetica, bordano la matrice ossea calcificata e la separano dal midollo osseo (cosiddette *lining cells*); 3) gli osteoclasti, in quanto responsabili del riassorbimento osseo.

Ultrastruttura degli osteoblasti

Le caratteristiche ultrastrutturali degli *osteoblasti* sono quelle comuni a tutte le cellule aventi elevata attività di sintesi proteica: infatti, essi presentano un citoplasma molto sviluppato, ricco di cisterne ergastoplasmatiche granulari, le quali hanno per lo più forma allungata e sono disposte pressoché parallelamente le une rispetto alle altre (figg. 15, 16 e 19). I ribosomi sono molto abbondanti, sono disposti lungo le cisterne del reticolo ergastoplasmatico ed hanno spesso disposizione poliribosomica a rosetta o a spirale (fig. 19). Inoltre, nell'ampio citoplasma si riconoscono numerose vescicole lisce dell'apparato del Golgi, il quale, se sezionato secondo il suo piano equatoriale, dimostra un considerevole sviluppo. Sono inoltre presenti numerosi mitocondri, alcuni corpiccioli di natura lisosomale, rari globuli lipidici, accumuli di glicogeno, che è generalmente tanto più abbondante quanto minore è l'attività di sintesi dell'osteoblasto. Il nucleo, rotondeggiante o allungato, è frequentemente disposto a un polo della cellula e contiene uno o due nucleoli (fig. 15). Esso non presenta caratteri ultrastrutturali particolari.

Queste caratteristiche ultrastrutturali si riconoscono in parte anche nei *preosteoblasti*, i quali, tuttavia, presentano un apparato del Golgi e un sistema ergastoplasmatico granulare assai meno sviluppati di quanto non siano negli osteoblasti.

Nelle zone in cui gli osteoblasti sono disposti in fila e a stretto contatto reciproco può riscontrarsi la presenza di strutture di tipo desmosomico. Queste possono talora rinvenirsi anche tra i lunghi *prolungamenti citoplasmatici* che si dipartono in ogni direzione dalla cellula (fig. 16) e decorrono nel tessuto osteoide, penetrando in parte nella matrice calcificata (fig. 15). L'ultrastruttura di tali prolungamenti, che appaiono indispensabili per gli scambi metabolici all'interno del t. o. (si considerino anche i prolungamenti osteocitari), differisce da quella del citoplasma degli osteoblasti in quanto in essi non si riscontrano generalmente organuli cellulari, mentre possono essere presenti fini e delicati filamenti, talora riscontrabili anche nella parte periferica (corticale) del citoplasma. Tra i prolungamenti citoplasmatici e le fibre collagene dell'orlo osteoide possono riscontrarsi strutture rotondeggianti di origine cellulare denominate *matrix vesicles* (v. sotto: *il processo di ossificazione: aspetti morfologici e basi biochimiche*).

Ultrastruttura delle lining cells

Il termine inglese *lining cells* si riferisce a elementi cellulari presenti lungo i margini trabecolari nelle aree prive di attività osteogenetica od osteoclastica. Esse sembrano costituire una barriera tra la matrice calcificata e le cellule del midollo osseo. Trattasi di elementi estremamente allungati, endoteliomorfi, che, al microscopio elettronico, appaiono come cellule sottili, con nucleo fusiforme e con citoplasma contenente pochi organuli cellulari e piccoli agglomerati di glicogeno.

Ultrastruttura degli osteociti

Gli *osteociti* derivano dagli osteoblasti e quindi, entro certi limiti, presentano caratteri ultrastrutturali che ricordano la cellula progenitrice (fig. 19). Tuttavia, man mano che l'osteocita matura e acquista caratteri definitivi, questa somiglianza con l'osteoblasto viene gradualmente a ridursi fino a cessare pressoché completamente quando la cellula è definitivamente racchiusa nella sua lacuna. Durante la formazione dell'osteocita si assiste quindi ad una progressiva riduzione dei caratteri osteoblastici: il citoplasma diminuisce di ampiezza, le cisterne del reticolo ergastoplasmatico divengono meno numerose ed estese, i ribosomi si riducono di numero, l'apparato del Golgi si rimpicciolisce, compaiono piccoli accumuli di glicogeno. Nella cellula definitiva si instaura un rapporto nucleo-ci-

Digitized by Google

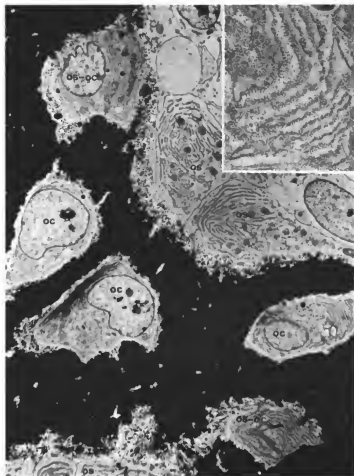



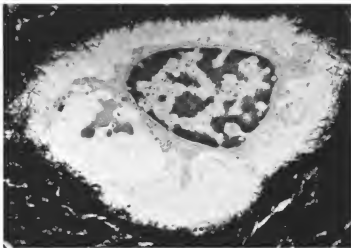
Fig. 19. Area di ossificazione con osteoblasti attivi (os), osteoblasti in trasformazione osteocitaria (os-oc) e alcuni osteociti (oc). Notare le fibre collagene non calcificate tra gli osteoblasti e la matrice calcificata. Inserto: particolare del reticolo ergastoplasmatico osteoblastico con numerosi ribosomi e polisomi. Acetato d'uranile e citrato di piombo; 3800 × (28.000 ×, per l'inserto in alto, a destra). (*Osservazione Bonucci*).

toplasmatico spostato a netto favore del nucleo, il quale conserva la struttura che ha nell'osteoblasto, eventualmente acquistando una forma allungata negli osteociti di aspetto fusiforme (fig. 19). Contemporaneamente al verificarsi di tali cambiamenti, anche la *lacuna osteocitaria* acquisisce i suoi caratteri definitivi: si riduce progressivamente di ampiezza, scompaiono le fibre collagene non calcificate presenti inizialmente lungo il bordo lacunare e questo appare liscio; può presentare, tuttavia, un insieme di cristallini aghiformi di idrossiapatite, i quali, sporgono a guisa di spazzola verso l'interno della lacuna (fig. 20). Qualora si esamini t. o. decalcificato, l'area occupata da tali cristallini risulta più colorabile della restante matrice ossea e forma un bordo elettrondenso che verosimilmente corrisponde alla *guaina di Rouget-Neumann* della microscopia ottica.

L'osteocita invia numerosi *prolungamenti citoplasmatici* entro la matrice calcificata (fig. 21). Essi non differiscono sostanzialmente da quelli dell'osteoblasto se non per il decorso, che avviene interamente entro la matrice calcificata, dalla quale sono spesso separati dall'interposizione di un sottile bordo di materiale organico amorfo. Tali prolungamenti sono in diretto contatto sia con la matrice ossea che con i prolungamenti degli osteociti limitrofi, e ciò spiega il ruolo fondamentale che essi hanno negli scambi metabolici del t. o.

In condizioni patologiche, ma verosimilmente anche in situazioni fisiologiche, l'osteocita può presentare un quadro ultrastrutturale che viene ritenuto tipico del processo noto come *osteolisi periosteocitaria* (fig. 20). La lacuna appare ampliata e presenta margini irregolari e sfrangiati, apparentemente erosi; tra bordo della lacuna e membrana osteocitaria è presente uno spazio in cui è contenuto materiale amorfo o filamentoso; i mitocondri pos-

Digitized by Google

Fig. 20. Osteocita in fase iniziale di osteolisi periosteocitaria: la lacuna cellulare è allargata e tra la membrana osteocitica ed il bordo lacunare si è formato uno spazio che contiene materiale amorfo. Acetato d'uranile e citrato di piombo; 18.000 ×. (*Osservazione Bonucci*).

sono essere calcificati. Si ritiene che questi reperti siano dovuti a una attività osteolitica esercitata dall'osteocita direttamente sulla parete della sua stessa lacuna. Stante il grande numero di osteociti presenti nel t. o., è facilmente intuibile il ruolo che tale processo, di per sé estremamente esiguo, potrebbe globalmente esercitare nella regolazione del metabolismo calcico. È necessario peraltro sottolineare che non tutti gli AA. concordano nel ritenere reale il processo di osteolisi periosteocitaria; per alcuni di essi, l'allargamento della lacuna potrebbe essere soltanto apparente e potrebbe essere conseguenza di artefatti di fissazione.

Ultrastruttura degli osteoclasti

I reperti ultrastrutturali ripetono, ovviamente, quelli che sono i caratteri citologici principali dell'*osteoclasto*, cioè il notevole sviluppo del citoplasma e la presenza di più nuclei. Il microscopio elettronico consente tuttavia di evidenziare altri particolari, in primo luogo quelli relativi al tratto di membrana cellulare che è a diretto contatto del t. o. In tale tratto possono distinguersi due zone (fig. 22): in una di esse la membrana osteoclastica si presenta liscia, nell'altra si introflette ed estroflette innumerevoli volte dando luogo alla formazione di fini proiezioni citoplasmatiche che, a guisa di sottilissimi pseudopodi, si pongono a contatto con la matrice ossea in via di riassorbimento (figg. 21 e 22). Tali proiezioni citoplasmatiche vengono a essere separate da sottili canalini nei quali possono riscontrarsi cristallini inorganici, singoli o a gruppi, in via di riassorbimento (fig. 22).

Delle due zone descritte, la prima è denominata *zona chiara*, la seconda *orlo a spazzola*. A livello della zona chiara non avviene riassorbimento osseo, per cui la membrana osteoclastica è a contatto diretto con matrice ossea ancora integra. La funzione della zona chiara sarebbe quella di consentire l'adesione dell'osteoclasto al bordo osseo. L'orlo a spazzola, al contrario, è direttamente responsabile del riassorbimento osseo ed è generalmente tanto più sviluppato quanto più intenso è il

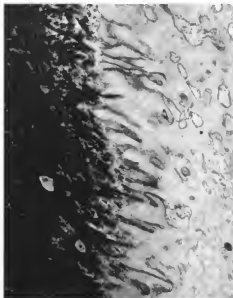



Fig. 21. Particolare dell'orlo a spazzola di un osteoclasto: matrice calcificata a sinistra (in essa sono riconoscibili due prolungamenti osteocitari tagliati trasversalmente); nel citoplasma prossimo al bordo a spazzola sono presenti vacuoli contenenti cristallini fagocitati. Acetato d'uranile e citrato di piombo; 30.000 ×. (*Osservazione Bonucci*).

Digitized by Google

Fig. 22. Dettaglio dell'orlo a spazzola e della zona chiara (zc) di un osteoclasto; notare la presenza di cristallini in via di fagocitosi entro i canalini dell'orlo a spazzola (*frecce*). Inserto: vacuolo citoplasmatico contenente cristalli fagocitati e probabilmente già in via di dissoluzione. Sezioni non colorate; 43.000 × (80.000 ×, per l'inserto in alto, a sinistra). (*Osservazione Bonucci*).

grado di osteoclasia. Per azione degli enzimi proteolitici secreti dall'osteoclasto, la matrice ossea a contatto con l'orlo a spazzola subisce inizialmente una depolimerizzazione dei componenti della sostanza fondamentale, e quindi la digestione delle fibre collagene, venendo così a disgregarsi. I cristallini che si liberano dalla matrice ossea disaggregata sono fagocitati. Essi passano attraverso i canalini dell'orlo a spazzola e si raccolgono nella loro parte più interna. Questa si dilata e si trasforma in vacuolo citoplasmatico (figg. 21 e 22) al quale si uniscono lisosomi primari. Vengono così a formarsi lisosomi secondari nei quali si verifica la definitiva e totale solubilizzazione dei cristallini. La digestione della matrice organica è totalmente extracellulare; il microscopio elettronico non ha mai consentito di evidenziare fibre collagene o loro frammenti entro i vacuoli di fagocitosi.

Le caratteristiche ultrastrutturali dell'osteoclasto sono completate dalla presenza in esso di numerosi mitocondri, generalmente disposti nella parte di citoplasma opposta a quella ove avviene il riassorbimento osseo, di poche cisterne del reticolo ergastoplasmico granulare, e di apparati del Golgi spesso multipli, ma scarsamente sviluppati.

È opportuno osservare che, sebbene si ritenga definitivamente accertato che l'osteoclasto viene a formarsi attraverso la confluenza di più cellule di natura monocitaria, non si conosce esattamente l'ultrastruttura di tali cellule. Del pari, il microscopio elettronico non ha fornito a tutt'oggi conoscenze definitive circa il destino dell'osteoclasto. Alcuni reperti ultrastrutturali, ricavati soprattutto da materiale patologico, suggeriscono che gli osteoclasti possano subire un'involuzione consistente in: distacco della cellula dalla matrice ossea, picnosi dei nuclei, coartazione e successiva frammentazione del citoplasma; ciò nonostante, rimane dubbia l'evoluzione alla quale tali cellule vanno incontro una volta terminata la loro funzione di riassorbimento osseo.

Bibliografia

Ascenzi A., Bonucci E., Steve Bocciarelli D., *J. Ultrastruct. Res.*, 1965, **12**, 287.
Ascenzi A., Bonucci E., Steve Bocciarelli D., *J. Ultrastruct. Res.*, 1967, **18**, 605.
Baud A., *Acta Anat.*, 1962, **51**, 209.
Bonucci E., *The Origin of Matrix Vesicles and Their Role in the Calcification of Cartilage and Bone*, in Schweiger H. G. ed., *International Cell Biology 1980-81*, 1981, Springer, Berlin, p. 993.
Bonucci E., *Clin. Orthop.*, 1981, **158**, 252.
Cameron D. A., *The Ultrastructure of Bone*, in Bourne G. H. ed., *The Biochemistry and Physiology of Bone*, 1, 1972, Academic Press, New York, p. 191.
Cooper R. R., Milgram J. W., Robinson R. A., *J. Bone Joint Surg.*, 1966, **48A**, 1239.
Luk S. C., Nopajaroonsri C., Simon G. T., *J. Ultrastruct. Res.*, 1974, 46, 184.

ERMANNO BONUCCI

PROPRIETÀ FISICHE

SOMMARIO

Proprietà meccaniche (col. 2133): *Peso specifico. - Proprietà meccaniche inerenti alla resistenza del tessuto.* - **Proprietà acustiche** (col. 2137): *Proprietà acustiche analizzate con ultrasuoni. - Proprietà acustiche analizzate con onde sonore.* - **Proprietà ottiche** (col. 2138): *Radiazioni luminose. - Raggi X.* - **Proprietà elettriche** (col. 2142).

Quando si parla di proprietà fisiche dell'osso si suole alludere alle sue proprietà meccaniche, acustiche, ottiche ed elettriche.

Proprietà meccaniche

Peso specifico

Costituisce una proprietà meccanica dell'osso inerente alla dinamica. Prima di definirne l'entità è opportuno stabilire che questa varia in funzione della campionatura, dell'età e della specie. Va da sé che di queste tre condizioni, quelle più importanti sono la campionatura e l'età. Innanzitutto non possono considerarsi alla stessa stregua: *a*) l'osso compatto e l'osso spugnoso; *b*) l'osso spugnoso considerato nella sua totalità e l'osso spugnoso privato del midollo; *c*) l'osso essiccato e l'osso normalmente idratato. Poiché quando si parla di osso s'intende fare riferimento al solo tessuto, per la campionatura si è indotti a scegliere quello compatto il quale contiene un quantitativo ritenuto se non proprio trascurabile, almeno molto ridotto di parti molli, come vasi e nervi. È poi evidente che l'osso compatto non è uguale a se stesso in tutte le età della vita, sicché si suole fare riferimento all'osso compatto di un soggetto di media età. Quando queste condizioni siano soddisfatte, si ritiene che nell'uomo il peso specifico del t. o. sia di 2 kg/dm^3. Questo è tuttavia un valore che va considerato medio, in quanto essendo l'osso in continuo rimaneggiamento, le sue strutture osteoniche presentano un grado diverso di calcificazione in funzione dell'epoca di deposizione. Ne è conseguita la necessità di misurare il peso specifico di singoli osteoni opportunamente isolati, separando l'orletto di sostanza preossea dal restante tessuto in via di calcificazione. Si è stati così in grado di stabilire a mezzo centrifugazione isopicnica in gradiente di CsCl che la sostanza preossea ha un peso specifico di 1,46 kg/dm^3. Questo si eleva improvvisamente negli osteoni in fase iniziale di calcificazione che fissano ca. il 70% del loro contenuto in calcio; quindi, lentamente, nel giro di press'a poco sei settimane, raggiunge il valore massimo. Le misure eseguite dai singoli AA. mettono bene in risalto questa differenza di peso specifico, sebbene esistano ancora talune divergenze per quanto attiene ai valori assoluti.

Proprietà meccaniche inerenti alla resistenza del tessuto

Rappresentano uno degli argomenti di maggiore spicco e da più lungo tempo noto della biomeccanica. La sua data di nascita viene fatta risalire a Galileo Galilei che nel trattato «Discorsi e dimostrazioni matematiche intorno a due nuove scienze» fornisce talune riflessioni e dimostrazioni sul perché l'osso è cavo. La metodologia intesa a indagare le proprietà meccaniche dell'osso è praticamente quella che viene applicata per lo studio di qualsiasi altro materiale. È intuitivo che gli effetti di una forza saranno diversi non solo in funzione dell'entità della medesima, ma anche delle modalità di applicazione. Così si sogliono comunemente distinguere prove di carico statiche e dinamiche. Le prove statiche sono quelle che non provocano spostamento dell'oggetto in quanto le forze applicate sono opportunamente controbilanciate. Ha luogo, invece, una deformazione fino a rottura per cedimento delle componenti strutturali. Al contrario, le prove dinamiche sono quelle che si accompagnano a spostamento dell'oggetto. In tesi generale le prove statiche sono anche quelle in cui la forza è applicata in maniera progressiva, mentre in quelle dinamiche la forza è applicata in maniera improvvisa. Le prove statiche che non raggiungono il carico di rottura sono suscettibili di ripetibilità in forma continua o ciclica, riproducendo così situazioni paragonabili alle sollecitazioni cui è sottoposto lo scheletro nel vivente. L'effetto di questo tipo di sollecitazione ripetuta prende il nome di fatica e la prova dicesi prova di fatica.

Le *prove di carico statiche* che, sinora, sono quelle che nell'osso sono più estesamente realizzate, di regola non vengono eseguite su segmenti scheletrici interi che, per la loro forma complessa, non si prestano ad un'elaborazione matematica semplificata. Pertanto si fa riferimento a provini aventi forma e dimensioni ben definite, sì da consentire comparazioni e valutazioni di ordine statistico. Per quanto attiene alle prove di carico statiche, queste comprendono la tensione, la pressione, il taglio, la flessione, la torsione e la durimetria. Le *prove dinamiche* sono prove d'impatto, nelle quali un corpo dotato di velocità e di massa note colpisce il provino provocando oltre una sollecitazione, anche trasferimento, assorbimento e dissipazione di energia.

Le prove di carico vengono eseguite facendo uso di macchine all'uopo progettate le quali consentono di applicare forze esattamente definite e progressive (o regressive) in funzione del tempo e di misurare le deformazioni corrispettive del provino. Inoltre i risultati sono suscettibili di registrazione grafica.

Di queste macchine esistono vari tipi in quanto non solo debbono risultare adatte per provini macroscopici, ma anche microscopici. Infatti, l'osso non è un tessuto la cui struttura procede ininterrottamente come tale dai livelli dimensionali infimi fino a quello macroscopico. Al contrario, l'osso è un tessuto che procede per livelli di struttura bene individuati da Petersen. Questi sono: *a*) la struttura di prim'ordine rappresentata dal singolo segmento scheletrico (femore, omero, vertebra, etc.); *b*) la struttura di second'ordine corrispondente all'osteone o sistema haversiano nel caso dell'osso compatto, ed alla trabecola nel caso dell'osso spugnoso; *c*) la struttura di terz'ordine individuata dalla lamella; *d*) la struttura di quart'ordine derivante dai rapporti molecolari tra componenti della matrice organica e cristalli di idrossiapatite.

Oltre alle prove di carico statiche e dinamiche, vengono anche utilizzate per lo studio delle proprietà meccaniche dell'osso *metodiche indirette*, quali quella delle lacche fragili, i modelli di plastica, i modelli matematici.

Le prove di resistenza meccanica dell'osso vengono eseguite su materiale cadaverico o materiale proveniente da interventi chirurgici ortopedici. Ciò risulta giustificato dalla costatazione che quando il tessuto, sia esso vivente che morto, viene sottoposto a prove di carico in condizioni sperimentali uguali, rivela differenze di comportamento minime. Tuttavia va rilevato che i campioni di osso morto debbono essere mantenuti freschi, cioè in condizioni di idratazione simili a quelle esistenti allo stato vivente. Infatti la *disidratazione* incrementa la resistenza alla tensione ed alla compressione, come pure il modulo di elasticità e la durezza, mentre riduce la capacità del tessuto ad assorbire energia.

Anche la *temperatura*, specie se associata a disidratazione, reca variazioni nel comportamento biomeccanico dell'osso. E lo stesso vale, entro certi limiti, quando il

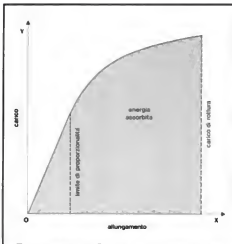



Fig. 23. Andamento generale della curva di carico dell'osso sottoposto a tensione.

tessuto viene trattato con alcol ovvero sottoposto all'azione di fissativi (formalina).

Il comportamento meccanico dell'osso sollecitato da una forza è quello di un *corpo viscoelastico*. Di conseguenza l'azione della forza indurrà uno scorrimento plastico. Peraltro, ancorché la forza non determini una deformazione che superi il limite di elasticità, la deformazione stessa si risolverà interamente non appena il carico sarà rimosso. Al contrario, se il limite di elasticità verrà superato, una gran parte della deformazione si risolverà immediatamente o a breve distanza dalla rimozione della forza, mentre gran parte della deformazione residua potrà anch'essa risolversi se verrà lasciato trascorrere un tempo sufficientemente lungo. La risoluzione della deformazione che ha luogo con ritardo corrisponde all'effetto elastico ritardato. Da ultimo la deformazione residua che permarrà malgrado il tempo trascorso prenderà il nome di deformazione permanente.

Vari tentativi sono stati fatti per chiarire il comportamento viscoelastico dell'osso facendo uso di modelli reologici, ma non si è fin qui riusciti ad individuare esattamente i corrispettivi elementi strutturali di detti modelli. La particolare viscosità osservata a livello delle linee cementanti, ove la matrice organica è meno ricca di collagene, potrebbe indurre a ritenere che tale proprietà sia da riferire a componenti non collagenici, probabilmente a proteoglicani.

Traendo i suoi presupposti dall'ultrastruttura e dall'organizzazione molecolare del tessuto, la viscoelasticità è in certo qual modo esplicitata dall'andamento della curva di carico che è praticamente sempre del medesimo tipo sia che si faccia riferimento a provini macroscopici, sia che si usino provini microscopici. Con l'incremento del carico applicato la deformazione rivela inizialmente andamento lineare, quindi, una volta raggiunto il limite di proporzionalità, essa subisce un eccesso progressivo di deformazione rispetto al carico fino a rottura (fig. 23).

Come verrà chiarito a proposito delle proprietà ottiche, l'osso, sia esso compatto che spugnoso, è *materiale anisotropo*. Dal punto di vista biomeccanico, ciò significa che le sue proprietà rivelano differenze sensibili in funzione della direzione. C'è completo accordo nell'asserire che nella compatta delle ossa lunghe il carico di rottura ed il modulo di elasticità alla tensione, alla pressione ed alla flessione, come pure l'energia assorbita alla rottura sono notevolmente maggiori in direzione parallela all'asse lungo dell'osso, cioè alla direzione degli osteoni. Risultati similari sono stati segnalati anche per l'osso spugnoso, sebbene le ricerche risultino fin qui di entità indubbiamente più limitata. L'anisotropia meccanica è altresì confermata dalle prove dinamiche.

Indagini settoriali su provini isorieotati preparati da tratti differenti dello stesso osso indicano anch'esse, sia a livello della compatta che della spongiosa, diversità di comportamento biomeccanico. Il fenomeno è meglio analizzabile a livello della compatta ove può trovare motivo di chiarimento nella struttura osteonica. Infatti, indagini micromeccaniche su provini costituiti da singoli sistemi haversiani hanno dimostrato che quelli a lamelle ripide sono più appropriati ad essere sollecitati in tensione secondo l'asse, quelli a lamelle piane sono più idonei a sopportare carichi pressori e, infine, quelli a lamelle alterne rivelano comportamento biomeccanico intermedio. È, quindi, lecito presumere che le proprietà meccaniche dell'osso compatto siano funzione delle modalità di aggregazione degli osteoni. Questa veduta sembra trovare conferma sperimentale in indagini recenti, sebbene risulti assodata l'esistenza di una correlazione negativa tra resistenza meccanica e numero di sistemi haversiani con relativa breccia interosteonica.

Accanto allo sviluppo conoscitivo concernente la partecipazione degli osteoni al determinismo delle proprietà meccaniche dell'osso, le strutture di terzo e di quart'ordine offrono a tutt'oggi informazioni più limitate. La tecnica dell'isolamento delle lamelle piane da osteoni alterni ha consentito di stabilire che dette strutture sono in stato di coazione ovverosia sono precompresse in direzione dell'asse osteonico. Ne deriva che, quando l'osteone alterno è messo in tensione, le lamelle piane, anziché essere sollecitate in tal senso (il che determinerebbe nel loro contesto microfratture da distacco delle fibre e dei cristalliti), si decomprimono fino all'annullamento dello stato di coazione.

A livello delle strutture di quart'ordine, lo studio delle proprietà meccaniche è stato affrontato con modelli teorici. I risultati sono però ancora molto parziali e lungi dall'essere soddisfacenti.

Le proprietà meccaniche dell'osso variano con l'*età*, nel senso che i carichi di rottura della compatta alla tensione, alla compressione, al taglio, alla flessione ed alla torsione diminuiscono progressivamente con l'invecchiamento. Invece, non del tutto esaurienti sono le conoscenze sulle differenze concernenti *sesso* e *razza*. D'altra parte, numerosi sono i dati sulle diversità di specie desunti da ricerche sugli animali domestici.

Sin qui le proprietà meccaniche dell'osso sono state considerate alla stregua di quelle di un qualsiasi altro materiale inerte. Peraltro, va tenuto presente che l'osso è un tessuto vivente, capace, entro certi limiti, di adattarsi alle sollecitazioni meccaniche. Le modalità secondo le quali i segnali meccanici influenzano l'osso, provvedendo allo sviluppo ed al rimaneggiamento della sua struttura, permangono ignote. Fra le varie ipotesi formulate, oltre a quelle che assegnano valore a forze idrauliche, vi è quella che riconosce importanza ai potenziali elettrici generati dagli stimoli meccanici e, in particolare, agli *effetti piezoelettrici*. Si hanno anche dati indicativi circa la possibilità che i nucleotidi ciclici possano fungere da mediatori nel comunicare ai meccanismi biochimici insiti nelle cellule ossee le perturbazioni meccaniche, funzionando così da regolatori della cito-differenziazione necessaria al rimodellamento del tessuto. Vi è infine da considerare che,

Digitized by Google

in particolari condizioni sia fisiologiche che patologiche, si possono realizzare sollecitazioni da sovraccarico e, così pure, da fatica le quali suscitano interruzioni microscopiche o fissurazioni dell'osso, denominate linee basofile. Poiché da tali lesioni si induce un processo di rimaneggiamento e di ipertrofia del tessuto, si ritiene che anch'esse possano essere annoverate tra i moventi dell'adattamento osseo a stimoli meccanici.

Proprietà acustiche

Le proprietà acustiche dell'osso sono note da tempo in campo fisiologico e semeiologico otoiatrico. Per una trattazione esauriente dell'argomento si rinvia alle voci ORECCHIO e UDITO. Qui si vuole invece considerare un problema di più recente acquisizione, quello cioè della propagazione degli ultrasuoni e dei suoni lungo le ossa in genere e, quindi, non solo in quelle strettamente connesse con la funzione dell'udito, al fine di ricavare informazioni sulle condizioni strutturali dei singoli segmenti scheletrici e di stabilire criteri semeiologici da utilizzare per la diagnostica clinica. Si tratta in fondo di un problema che si riallaccia alle proprietà meccaniche, se si tiene conto che le stimolazioni acustiche ed ultrasonore agiscono alla stregua di stimolazioni meccaniche vibratorie.

Proprietà acustiche analizzate con ultrasuoni

Le indagini si sono sviluppate secondo due direttive fondamentali: *a*) misura della velocità di propagazione degli ultrasuoni attraverso campioni standardizzati di osso e correlazione della medesima velocità con altre ben definite proprietà fisiche del tessuto; *b*) misura della velocità di propagazione degli ultrasuoni in ossa normali e patologiche di soggetti viventi nell'intento di individuare criteri di differenziazione di singole entità morbose.

Dalla prima direttiva d'indagine che prevede, tra l'altro, la possibilità di stabilire le proprietà di un osso applicando una metodica non distruttiva, si sono individuate correlazioni con la densità del tessuto e con il modulo di elasticità. Ciò ha consentito di trarre informazioni sulle proprietà meccaniche facendo riferimento alle proprietà acustiche sulla base della seguente relazione:

$$\text{velocità di propagazione} = \frac{\text{modulo di elasticità}}{\text{densità}}$$

In altri termini, quando sia nota la densità di un osso e si conosca la velocità di propagazione degli ultrasuoni attraverso di esso, è facile dedurre dalla stessa relazione il valore del modulo di elasticità. C'è peraltro da osservare — in riferimento a quanto è stato accennato a proposito delle proprietà meccaniche dell'osso — che siffatto tessuto è, in virtù della sua struttura, viscoelastico, sicché il modulo di elasticità calcolato applicando la suddetta relazione non corrisponde a quello direttamente misurato con prove statiche. Ciò non di meno è stata riscontrata una buona correlazione tra velocità di propagazione degli ultrasuoni nell'osso e modulo di elasticità del medesimo, sicché il valore di detto modulo ottenuto con il metodo qui riferito si è dimostrato, entro certi limiti, suscettibile di pratica applicazione.

Per quanto concerne la seconda direttiva d'indagine, quella cioè della misura nel vivente della velocità di propagazione degli ultrasuoni sia nell'osso normale che in quello patologico per scopi semeiologici clinici essa non ha trovato finora pratica applicazione, malgrado i tentativi fatti in tal senso.

In merito all'uso degli ultrasuoni nella diagnostica ecografica dello scheletro si rinvia alla voce ULTRASUONI.

Proprietà acustiche analizzate con onde sonore

Lo studio dell'osso a mezzo degli ultrasuoni si basa sull'applicazione al tessuto di una sorgente ultrasonora esterna; vi è tuttavia un altro procedimento, preconizzato nel corso dell'ultimo decennio, che si avvale della possibilità che la sorgente sonora si trovi all'interno dell'osso. Inoltre questo secondo procedimento si avvale di vibrazioni acustiche, cioè di vibrazioni percepibili — se di ampiezza sufficiente — dall'orecchio umano in quanto di frequenza inferiore a 20.000 hertz.

La tecnica è ben nota per quanto concerne la sua applicazione a taluni materiali come le ceramiche ed i metalli. Essa trae motivo dalla costatazione che questi materiali, quando sottoposti a sollecitazione meccanica, emettono delle vibrazioni caratteristiche le quali sono passibili di modificazione per effetto di fratture, di fissurazioni o, comunque, di difetti di struttura. I primi ad occuparsi del problema dell'emissione di onde acustiche da parte di ossa meccanicamente sollecitate sono stati, all'inizio degli anni '70, Hanagud del Georgia Institute of Technology e, successivamente, Yoon del Rensselaer Polytechnic Institute. Preliminarmente le ricerche si svolsero su campioni d'osso di forma e dimensioni ben definite, opportunamente fissati e sollecitati. Fu così possibile rendersi conto che le onde acustiche emesse da questi campioni erano più complesse di quelle emesse dai materiali plastici e dai metalli, e che nel contempo erano caratteristiche del tessuto osseo. Successivamente si addivenne alla convinzione che una tecnica del genere avrebbe potuto essere utilmente applicata alla diagnosi di microfratture di difficile riscontro ai raggi X, nonché all'analisi delle modalità di guarigione delle medesime con intendimenti prognostici. A tal fine gli AA. succitati hanno proceduto allo studio di apparecchiature basate su principi differenti per quello che riguarda le modalità di applicazione di sollecitazioni meccaniche all'osso. Hanagud, ritenendo che l'applicazione di un piccolo trauma, come, ad es., una messa in tensione dell'arto fratturato, poteva non recare grave fastidio al paziente, ha preferito il principio della sollecitazione meccanica. Al contrario Yoon, preoccupandosi di evitare il benché minimo dolore, ha preconizzato un sistema di sollecitazione meccanica a mezzo di ultrasuoni, servendosi di un trasduttore applicato alla cute. Pur suscitando notevole interesse e risultando particolarmente promettenti, queste metodiche non sono ancora entrate nella diagnostica clinica.

Proprietà ottiche

Verranno separatamente considerate le proprietà ottiche in senso stretto, cioè quelle attinenti alle radiazioni luminose, e le proprietà ottiche intese in senso lato, cioè quelle concernenti i raggi X.

Radiazioni luminose

La proprietà che nel campo del visibile ha consentito fin qui la più ampia analisi del t. o. è l'anisotropia ottica che si accomuna strettamente con l'anisotropia meccanica.

L'*anisotropia ottica* trae motivo dalla circostanza che la matrice organica extracellulare calcificata non è costituita da entità omogenee in quanto a fine struttura, forma e distribuzione spaziale, ma consta di entità in parte filamentose ed in parte aghiformi. Necessariamente queste si aggregano in maniera da costituire non un continuo tridimensionale uniforme, bensì un corpo risultante di strutture di vario ordine in cui l'elemento condizionante è il carattere allungato dei filamenti e degli aghi e, quindi, l'orientamento dei medesimi. Traggono così origine nell'osso secondario, quello, cioè, che si presenta strutturalmente più differenziato, le lamelle che, a loro volta, par-

Digitized by Google

teciperanno alla formazione degli osteoni e delle trabecole.

Se il carattere filamentoso ed aghiforme della matrice calcificata rappresenta il presupposto dell'anisotropia ottica dell'osso, questa proprietà per motivi più profondi attinenti alla composizione chimico-strutturale dei singoli tipi di filamenti e degli aghi, e alle differenze di indice di rifrazione tra componente organica, componente inorganica ed acqua di circolazione interstiziale, si estrinseca nella birifrangenza. Ne discende che uno dei metodi di studio dell'anisotropia ottica è quello dell'analisi della birifrangenza.

Si sogliono definire birifrangenti quei corpi che, per motivi inerenti alla loro particolare struttura, quando attraversati da una radiazione luminosa ne provocano la suddivisione in due radiazioni secondarie, una detta ordinaria e l'altra straordinaria, entrambe polarizzate, cioè vibranti secondo piani tra di essi ortogonali. Inoltre le due radiazioni hanno velocità di propagazione differente e, quindi, indici di rifrazione diversi. È noto che i prototipi di sostanze birifrangenti sono i cristalli, ad eccezione di quelli appartenenti al gruppo isometrico. Questo loro comportamento ottico deriva dalla loro periodicità strutturale a livello atomico, la quale, peraltro, varia a seconda della direzione spaziale considerata.

Nel caso dell'osso il movente della birifrangenza risulta molto più complesso. Innanzitutto si tratta di un corpo misto a bastoncelli secondo Wiener. Infatti esso consta di entità filamentose (o bastoncelli) corrispondenti da un lato a polimeri di collagene, a proteine non collageniche, a proteoglicani, a glicoproteine e, dall'altro, a cristalli aghiformi (anch'essi assimilabili a bastoncelli) di idrossiapatite. Inoltre ciascun filamento proteico e ciascuna entità inorganica aghiforme rivela una propria struttura periodica, rispettivamente, di ordine molecolare ed atomico. Orbene, in un materiale così composto la birifrangenza è, in tesi generale, funzione dell'indice di rifrazione e del volume relativo dei singoli componenti filamentosi, di quelli aghiformi e dell'acqua interstiziale (birifrangenza di forma) cui si somma algebricamente la birifrangenza indotta dalla periodicità strutturale degli stessi filamenti ed aghi (birifrangenza cristallina o propria).

Finora i tentativi intesi ad analizzare la partecipazione dei singoli componenti strutturali alla genesi della birifrangenza dell'osso hanno incontrato notevoli difficoltà di realizzazione per i principali motivi seguenti.

a) La formula di Wiener che consente di calcolare la birifrangenza di un corpo misto bastoncellare sulla base degli indici di rifrazione e dei volumi relativi di ciascun componente, è stata sviluppata solo per il caso di corpi misti a due componenti, mentre non sembra che fino ad oggi essa sia stata generalizzata ai corpi misti con un numero qualsiasi di componenti, per cui non è applicabile al caso dell'osso che consta almeno di tre componenti, qualora si presupponga che i vari tipi di molecole filamentose della matrice organica abbiano tutti lo stesso (o press'a poco lo stesso) indice di rifrazione.

b) Le metodiche usate per l'isolamento delle componenti del t. o. in ordine a stabilirne la partecipazione alla birifrangenza totale possono a volte essere lesive della configurazione strutturale delle molecole, sì da rendere incerta l'interpretazione dei risultati.

c) La legge di Wiener che regge la birifrangenza dei corpi misti, prevede che i componenti debbano andare esenti da legami chimici reciproci, condizione questa che difficilmente si attaglia al t. o.

Allo stato attuale, le nostre conoscenze derivanti dalle ricerche quantitative sulla birifrangenza dell'osso possono sintetizzarsi come segue. Mentre la matrice preossea si comporta alla stregua di un corpo misto bifasico a bastoncelli cui si applica la teoria di Wiener, con l'avvento della calcificazione l'osso si rivela essere un corpo misto polifasico in cui i cristalliti di idrossiapatite hanno anch'essi forma bastoncellare. Sussistono poi indizi fondati che tra matrice organica ed idrossiapatite intercorrano legami chimici.

Fig. 24. Sezione trasversale di t. o. compatto vista al microscopio polarizzatore. Nelle lamelle illuminate fibre collagene e cristalliti sono disposti secondo il piano della figura; viceversa nelle lamelle estinte gli stessi componenti sono orientati ortogonalmente a detto piano. (*Osservazione Ascenzi*).

Indipendentemente da questi risultati, ancora parziali, da oltre un secolo la birifrangenza dell'osso è stata di grande ausilio in quanto ha consentito su base puramente qualitativa di analizzare l'orientamento strutturale della matrice calcificata al microscopio polarizzatore. Come di già accennato, birifrangenza o doppia rifrazione significa bipartizione della luce incidente su un determinato corpo in due radiazioni rifratte (ordinaria e straordinaria), entrambe polarizzate secondo piani tra loro ortogonali, dotate di differente lunghezza d'onda e, quindi, di differente indice di rifrazione. Orbene il microscopio polarizzatore (v. MICROSCOPIA a MICROSCOPIO) consente di stabilire l'entità della birifrangenza sulla base del colore d'interferenza derivante dalla disparità di cammino tra raggio ordinario e raggio straordinario. Infatti, se si parte dalla costatazione che in un corpo come l'osso, detto a birifrangenza monoassica, la divergenza di cammino ottico tra raggio ordinario e raggio straordinario non è uniforme in tutte le direzioni, ma varia in modo da risultare uguale a zero, quando le fibre e gli aghi vengono osservati secondo l'asse, per raggiungere invece il massimo quando vengono esaminati ortogonalmente allo stesso asse, le immagini fornite dal microscopio polarizzatore saranno quelle di un corpo illuminato, quando fibre

Digitized by Google

ed aghi decorrono parallelamente al tavolino, e quelle di un corpo estinto quando fibre ed aghi decorrono ortogonalmente al medesimo (fig. 24).

Malgrado che un corpo birifrangente abbia due indici di rifrazione, quello relativo al raggio ordinario e quello relativo al raggio straordinario, specie quando la birifrangenza totale è piccola (0,002, come nel caso dell'osteone al massimo della calcificazione) si usa misurare un indice di rifrazione intermedio e considerarlo corrispondente a quello del corpo in esame. Nell'osso l'indice di rifrazione medio è stato misurato con vari metodi, alcuni introdotti dai mineralogisti, altri attinenti alla microscopia interferometrica (v. MICROSCOPIA E MICROSCOPIO). I dati fin qui raccolti indicano, fra l'altro, che l'indice di rifrazione sale da 1,555 nell'osteone in fase iniziale di calcificazione a 1,564 nell'osteone completamente calcificato. Qualora si proceda all'interpolazione lineare degli indici di rifrazione dei due tipi di osteoni espressi in funzione del volume percentuale di idrossiapatite, è possibile costatare che al volume percentuale di 0 corrisponde un indice di rifrazione di 1,528 e al volume percentuale di 100 corrisponde un indice di rifrazione di 1,600. Poiché questi due valori si identificano, il primo con l'indice di rifrazione della matrice preossea ed il secondo con l'indice di rifrazione dell'idrossiapatite, se ne deve dedurre che l'incremento dell'indice di rifrazione nell'osteone in corso di calcificazione procede con andamento lineare.

Raggi X

Il riscontro fatto dallo stesso Roentgen sulla mano di Kölliker dell'elevato assorbimento differenziale dei raggi X da parte dell'osso nei confronti dei tessuti molli, costituisce il fondamento della radiologia diagnostica dello scheletro (v. osso, *semeiotica radiologica e scintigrafica*). Qui ci si limiterà ad un breve accenno sulla *microradiografia*, messa a punto da poco più di un trentennio da Engström e coll. e da Amprino e Engström, e che ha fornito utili servigi allo studio delle modalità di calcificazione dell'osso (v. col. 2113). Essa consiste nel porre a stretto contatto una sezione di osso intero con un'emulsione fotografica a grana finissima e nell'esporre la sezione ad un fascio di raggi X avente una lunghezza d'onda corrispondente al massimo di assorbimento del calcio. Dopo sviluppo dell'emulsione impressionata dai raggi X, si procede all'ingrandimento dell'immagine, reso possibile dalla finezza della grana. La diversa distribuzione di densità rivelata dalle componenti dell'immagine è espressione del contenuto in calcio (fig. 25). La microradiografia è suscettibile di applicazione tanto qualitativa che quantitativa. Nella prima evenienza ci si limita al riconoscimento del grado di calcificazione relativo delle singole strutture; nella seconda, invece, si procede a misurazioni assolute della quantità di calcio presente. La microradiografia è stata estesamente applicata allo studio dell'accrescimento e del rimaneggiamento osseo in condizioni sia normali che patologiche. Per quanto attiene alle condizioni normali, particolarmente rivelatrici sono state le immagini fornite dall'osso compatto, le quali hanno consentito di stabilire che l'osteone calcifica in due tempi, in un primo tempo, o fase rapida, il sistema haversiano fissa il 70% dei sali di calcio, mentre in un secondo tempo, o fase lenta, della durata di circa sei settimane, l'osteone va completando la propria calcificazione che raggiungerà il massimo a livello della breccia interosteonica.

È ben nota la proprietà dell'osso di diffrangere i raggi X. Essa è prerogativa oltre che della componente inorganica, anche della matrice organica, essenzialmente per quanto attiene al collagene. Pertanto siffatta proprietà è stata ampiamente applicata allo studio della struttura cristallina dell'apatite ossea e della struttura periodica del collageoe. Le tecniche usate sono quelle classiche, cioè ad alto e a basso angolo, facendo uso, a seconda delle evenienze, o di polvere di osso o di sezioni. In tesi generale la diffrazione di polvere d'osso dà informazioni sulle dimensioni e sulla composizione della cella elementare della frazione inorganica. Invece la diffrazione di sezioni orientate consente lo studio della distribuzione dei cristalliti, e così pure della distribuzione e della struttura del collagene. Peraltro bisogna tener presente che, stante la peculiare struttura a quadruplice ordine dell'osso, è oggi indispensabile ricorrere a campioni di dimensioni microscopiche i quali hanno la prerogativa di possedere un orientamento strutturale definito e di essere omogeneamente calcificati. Si è quindi addivenuti alla necessità di realizzare attrezzature per microdiffrazione e nel contempo si è provveduto a mettere a punto tecniche di microdissezione che consentono di isolare tanto osteoni che singole lamelle. Per quanto attiene ai risultati ottenuti a mezzo della diffrazione con raggi X nello studio dell'osso si rinvia ai capitoli sulla ultrastruttura e sulla composizione chimica (v. sopra).

Fig. 25. Microradiografia di una sezione trasversale di t. o. compatto secondario. Il grado di calcificazione è inversamente proporzionale al grado di annerimento delle strutture (v. anche fig. 10). (*Osservazione Ascenzi*).

Proprietà elettriche

La prima comunicazione concernente le proprietà elettriche dell'osso risale al 1912 ed è opera di Tullio Gayda. Si tratta peraltro di una notizia rimasta a lungo obsoleta e riportata all'attenzione dei ricercatori solo 55 anni più

Digitized by Google

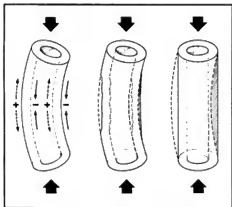



Fig. 26. L'incurvamento indotto da compressione secondo l'asse di un osso provoca polarizzazione positiva, causa di osteoclasia, sul versante convesso del periostio e dell'endostio; polarizzazione negativa, causa di osteogenesi, sul versante concavo del periostio e dell'endostio. Tali fenomeni sono finalizzati a ridare all'osso il suo primitivo asse rettilineo. (*Da Bassett, ridisegnata*).

tardi da Cerquiglini. Il merito di Gayda sta nell'aver dimostrato che l'osso sottoposto a deformazioni rivela modificazioni della resistenza elettrica, sebbene egli non abbia formulato conclusioni sul significato di tale effetto.

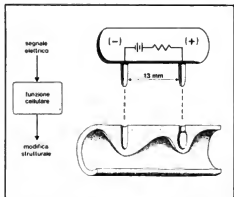
Più di recente, due AA. giapponesi, Fukada e Yasuda, e successivamente lo statunitense Bassett non solo ebbero modo di verificare che l'osso meccanicamente sollecitato sviluppava potenziali elettrici, ma che questi potevano essere implicati nel controllo delle cellule ossee.

I potenziali elettrici dell'osso traggono origine da condizioni non diverse da quelle presenti in altri materiali sia viventi, sia non viventi. Innanzitutto essi possono essere

Fig. 27. Disegno schematico che dimostra come al catodo la risposta allo stimolo elettrico sia osteogenetica, mentre all'anodo sia osteoclastica. (*Da Bassett, ridisegnata*).

provocati da separazione di cariche elettriche per distorsione di legami interatomici primari o forti, ovvero secondari o deboli. Nel caso che la separazione delle cariche sia provocata da agenti meccanici si parla di piezoelettricità. Accanto ai potenziali elettrici di questo tipo che vengono classificati come intramolecolari, si annoverano anche quelli extramolecolari. Quest'ultimi traggono motivo dalla separazione di cariche per attrazione o repulsione elettrostatica da parte di superfici di strutture tessutali elettricamente cariche. Ai potenziali elettrici aventi questa genesi appartengono quelli di flusso che si estrinsecano soprattutto nel contesto dei vasi sanguigni.

In ultima analisi, dal punto di vista delle proprietà elettriche l'osso si comporta alla stregua di un trasduttore, cioè di un sistema capace di trasformare energia meccanica in energia elettrica. Dato però che tale sistema risulta complesso, essendo vari i meccanismi di trasduzione in esso individuabili, resta da definire quale (o quali) tra questi meccanismi intervengano elettivamente nei processi di sviluppo e di rimaneggiamento del t. o. Finora la risposta definitiva a questo quesito non è stata data. Tuttavia, sulla base di taluni dati sperimentali sembrerebbe che, mentre gli effetti piezoelettrici avrebbero un significato dominante, i potenziali di flusso — che dovrebbero esprimere l'intervento della circolazione sanguigna nei processi di rimaneggiamento — contribuirebbero in maniera più limitata.

È stato prospettato, ma non ancora adeguatamente dimostrato, che il t. o., funzionando da trasduttore, abbia in sé un meccanismo di controllo a *feedback* nel quale la risposta delle cellule ad uno stimolo meccanico avverrebbe previa trasduzione dell'energia meccanica in energia elettrica. Su questa base è stato ipotizzato che la realizzazione della *legge di Wolff*, secondo la quale l'incremento pressorio provoca ipertrofia, mentre quello estensorio favorisce l'atrofia del t. o., avrebbe luogo nella maniera seguente. Si consideri una diafisi di osso lungo messa sotto carico di flessione, le superfici periostiale ed endostiale del lato concavo si polarizzeranno negativamente, mentre le corrispondenti superfici del lato convesso si polarizzeranno positivamente. La polarizzazione negativa provocherà apposizione ossea dal lato concavo e riassorbimento osseo dal lato convesso che da ultimo tenderà a riportare la diafisi in asse (fig. 26). A conferma sia pure indiretta di questa veduta sta la constatazione che se in un osso vengono introdotti due elettrodi connessi ad una sorgente di corrente continua, intorno all'elettrodo negativo si ha esuberante apposizione di tessuto, mentre intorno all'elettrodo positivo si verifica osteoclasia (fig. 27). Ciò ha suggerito la realizzazione di un'apparecchiatura per la stimolazione elettrica dell'osteogenesi a mezzo applicazione di elettrodi direttamente nella sede di una lesione osteogenica come, ad es., un callo mal consolidato o una pseudoartrosi. Un'apparecchiatura del genere, anche se di qualche utilità pratica, non è risultata priva di inconvenienti. Innanzitutto si rende indispensabile un duplice intervento operatorio, uno per la fissazione degli elettrodi ed uno per la rimozione. Gli stessi elettrodi vanno incontro ad elettrolisi con liberazione di prodotti lesivi per l'osteogenesi. La quantità di osso indotta per stimolazione da parte di un solo elettrodo è spazialmente limitata, per cui si rende necessaria l'applicazione di più elettrodi al fine di giungere ad una deposizione di tessuto capace di provvedere ad una guarigione efficace. Per questi ed altri motivi si è creduto di sostituire l'apparecchiatura suddetta con uno stimolatore elettromagnetico pulsante che, mancando di elettrodi e quindi risultando esente da connessioni con la lesione, non presenta gli inconvenienti riferiti. In tal senso sembra che questo nuovo tipo di stimolatore possa avere maggiori probabilità di successo.

Bibliografia

Abendschein W., Hyatt G. W., *Clin. Orthop.*, 1970, **69**, 294.
Amprino R., *Acta Anat. (Basel)*, 1958, **34**, 161.
Amprino R., Engström A., *Acta Anat. (Basel)*, 1952, **15**, 1.

Digitized by Google

Ascenzi A., *Microscopic Dissection and Isolation of Bone Constituents*, in *Skeletal Research, an Experimental Approach*, II, 1983, Academic Press, New York, p. 185.
Ascenzi A., *Calcif. Tissue Int.*, 1980, **31**, 1.
Ascenzi A., Bell G. H., *Bone as a Mechanical Engineering Problem*, in *The Biochemistry and Physiology of Bone*, I, 1972, 2 ed., Academic Press, New York, p. 311.
Ascenzi A., Benvenuti A., *J. Biomech.*, 1977, **10**, 447.
Ascenzi A., Benvenuti A. *et al.*, *J. Biomech.*, 1982, **15**, 29.
Ascenzi A., Bonucci E., *Acta Anat. (Basel)*, 1961, **44**, 236.
Ascenzi A., Bonucci E. *et al.*, *Calcif. Tissue Res.*, 1978, **25**, 133.
Ascenzi A., Bonucci E. *et al.*, *Calcif. Tissue Int.*, 1979, **29**, 101.
Ascenzi A., Fabry C., *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 1959, **6**, 139.
Bassett C. A. L., *Biophysical Principles Affecting Bone Structure*, in *The Biochemistry and Physiology of Bone*, III, 1971, 2 ed., Academic Press, New York, p. 1.
Brighton C. T., *Clin. Orthop.*, 1977, **124**, 1.
Carlström D., Engström A., *Ultrastructure and Distribution of Mineral Salts in Bone Tissue*, in *The Biochemistry and Physiology of Bone*, 1956, Academic Press, New York, p. 149.
Chamay A., Tschantz P., *J. Biomech.*, 1972, **5**, 173.
Engström A., *Aspects of the Molecular Structure of Bone*, in *The Biochemistry and Physiology of Bone*, I, 1972, 2 ed., Academic Press, New York, p. 237.
Eriksson C., *Electrical Properties of Bone*, in *The Biochemistry and Physiology of Bone*, IV, 1976, 2 ed., Academic Press, New York, p. 329.
Evans F. G., *Stress and Strain in Bones*, 1957, Thomas, Springfield.
Evans F. G., *Mechanical Properties of Bone*, 1973, Thomas, Springfield.
Evans F. G., *Relations Between the Microscopic Structure and Fractures of Human Compact Bone*, in *Progress in Biomechanics*, 1979, Sijthoff & Noordhoff, Alphen aam den Rijn, p. 211.
Hayes W. C., Carter D. R., *Biomechanics of Bone*, in *Skeletal Research, an Experimental Approach*, I, 1979, Academic Press, New York, p. 263.
Hiroshi Yamada, *Strength of Biological Materials*, 1970, Williams & Wilkins, Baltimore.
Huiskes R., Campen (van) D. H. *et al.*, *Biomechanics: Principles and Applications*, I, 1982, Nijhoff Publ., The Hague.
Maugh T. H., *Science*, 1981, **214**, 172.
Rodan G. A., Bourret L. A. *et al.*, *Science*, 1975, **189**, 467.

ANTONIO ASCENZI

COMPOSIZIONE CHIMICA

SOMMARIO

Generalità

L'osso è da sempre il più studiato dei tessuti connettivi, sia dal punto di vista chimico che da quello biochimico. Le ragioni sono fondamentalmente due: *a*) nonostante una intensa attività di ricerca, il processo di deposizione della parte minerale sulla matrice organica del tessuto è ancora scarsamente conosciuto; pertanto sono attese informazioni sulla composizione dell'osso nella speranza di poter comprendere il meccanismo molecolare della calcificazione (Glimcher, 1976); *b*) il t. o. non svolge solo la funzione di sostegno, ma grazie alla rilevante quantità di sali deposti o adsorbiti sulla porzione inorganica, esso svolge anche un ruolo di primaria importanza nell'omeostasi, soprattutto calciofosforica. Questo tessuto si differenzia quindi dagli altri che compongono gli organismi dei vertebrati, per l'imponente presenza di una parte inorganica, che costituisce il 70% in peso dell'intero tessuto. Le informazioni che ci si aspetta di ottenere sono pertanto due: composizione della fase inorganica e di quella organica; significato della composizione chimica dell'osso.

Fase inorganica del tessuto osseo

Fino a poco tempo fa era opinione prevalente fra i ricercatori che la fase inorganica del t. o. fosse costituita da una miscela di fosfato tricalcico, di natura non cristallina all'esame dei raggi X (amorfo), e di idrossiapatite (cristallino). Più recentemente l'opinione dominante è che la componente fondamentale sia rappresentata da un analogo di idrossiapatite $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, contenente carbonato, caratterizzato da un modesto grado di cristallinità. Da sempre viene sottolineata la piccola dimensione del cristallo di idrossiapatite, dell'ordine di $20 \times 3{,}7$ nm; ciò permette una vastissima superficie di scambio ionico dei cristalli dell'osso. McLean e Urist (1961) hanno calcolato che la superficie totale di tali cristalli nello scheletro di un uomo di 70 kg supera i 100 acri (1 acro = 4047 m^2) e che ogni grammo di osso comporta una superficie di scambio pari a 100-200 m^2. Sono previste tre zone nel reticolo cristallino: *a*) la zona interna del cristallo; *b*) la parte superficiale dello stesso; *c*) un alone di idratazione. Ciascuna parte è capace di scambiare ioni anche se con velocità diverse. Vari elementi, oltre a calcio e fosfato, sono stati trovati nell'osso (tab. I) (Zipkin, 1970). Alcuni cationi, come gli ioni sodio, magnesio, radio, stronzio e bario, possono sostituire lo ione calcio nel reticolo cristallino dell'apatite; altri, come gli anioni citrato e carbonato, possono venir adsorbiti sulla superficie del cristallo o nell'alone di idratazione. Lo ione fluoro può sostituire lo ione OH^- del reticolo avendo, non solo la stessa carica, ma anche la stessa dimensione.

L'affinità dello ione fluoro per i tessuti mineralizzati è stata anche utilizzata a scopi terapeutici (morbo di Paget, carie dentaria); un eccesso dello ione, d'altra parte, procura gravi alterazioni ai tessuti mineralizzati. L'analisi quantitativa della parte minerale del t. o. ha offerto interessanti informazioni (cfr. tab. II) (Pugliarello *et al.*, 1973). Anzitutto appare chiaro che esistono strutture ossee fortemente mineralizzate, come la breccia primaria e secondaria o le linee cementanti, e altre che lo sono molto meno, come i sistemi haversiani (osteoni) al minimo grado di calcificazione. Quando questi raggiungono il massimo grado di calcificazione, la quota inorganica raggiunge valori più elevati (dal 39,26% al 54,60%; P/N da 1,15 a 2,28). Questo indica che un'analisi del t. o. eseguita su materiale non selezionato offrirà informazioni imprecise, trattandosi di un tessuto composito.

Fase organica del tessuto osseo

Le cellule dei tessuti connettivi riversano le loro proteine specifiche nello spazio extracellulare dove polimerizzano, o si associano, per costruire lo scheletro architettonico dell'intero tessuto. Il collagene (v.) è la proteina principale di tutti i tessuti connettivi e le fibrille da esso formate costituiscono ca. il 90% di tutte le proteine dei tessuti che mineralizzano. Oltre al collagene, la matrice extracellulare dei tessuti connettivi contiene altre molecole, fra cui proteine diverse dal collagene, la cui distribuzione varia con il tipo di tessuto. Mentre nella cartilagine la componente non collagenica è costituita fondamentalmente da proteoglicani (v. MUCOPOLISACCARIDI) e nella dentina da una proteina acida riccamente fosforilata, nell'osso si trovano vari composti. Non è possibile riportarli tutti, anche perché non tutti sono stati chiaramente identificati e alcuni potrebbero essere artefatti prodotti dai trattamenti analitici. Vengono qui riportati i

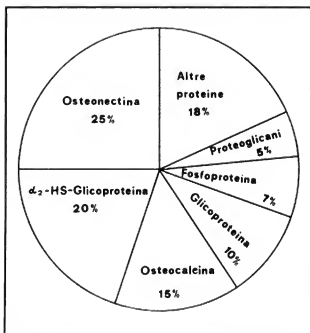



Fig. 28. Proteine diverse dal collagene presenti nell'osso.

composti meglio identificati e ottenuti nelle condizioni estrattive di miglior garanzia (fig. 28).

Collagene

Si rinvia alla voce COLLAGENE per la conoscenza dei dettagli strutturali della molecola in generale; qui vengono riportate le caratteristiche che differenziano la molecola del collagene dell'osso da quella di altri tessuti connettivi. Sulla base di analisi chimiche e immunologiche, il collagene dell'osso appartiene al tipo I. La molecola consiste perciò di una triplice elica formata da due catene peptidiche α_1 e da una diversa α_2. La forma molecolare può essere quindi espressa: $\alpha_1(I)_2\alpha_2$. La sequenza aminoacidica delle catene $\alpha_1(I)_2\alpha_2$ del collagene dell'osso mostra, rispetto alle molecole dello stesso genotipo, un aumento dei residui di idrossilisina, specie nella zona del telopeptide N (Brodsky e Eikenberry, 1982). In conseguenza di questo fatto, il maggior legame incrociato intermolecolare nel collagene dell'osso è rappresentato da quello che si instaura fra un residuo di idrossiallisina e uno di idrossilisina. Tale legame è molto più stabile e resistente di quello presente nel collagene dei tessuti non calcificati, fra un residuo di idrossiallisina e uno di lisina (Tanzer, 1976). La trasformazione postraslazionale a carico dei residui di lisina, mediante la lisilossidasi, non è l'unica. Infatti il collagene dell'osso subisce anche reazioni di glicosilazione e di fosforilazione (150 moli di P/mole di collagene). La recente scoperta di due dipeptidi negli idrolisati di collagene d'osso e di dentina, la lisinalanina e l'istidinalanina, suggerisce l'esistenza di altri legami crociati specifici della molecola di collagene dei tessuti mineralizzati (Fujimoto *et al.*, 1982). Tutte queste modificazioni sui residui aminoacidici, operate attraverso enzimi specifici prodotti dalle cellule del t. o., rendono ragione, almeno in parte, di alcune differenze che si notano nel collagene del t. o. in confronto ad analoga molecola del tessuto connettivo non calcificante. Infatti, oltre ad avere una speciale resistenza meccanica, esso: *a*) ritorna allo stato nativo dopo denaturazione termica; *b*) non rigonfia in acidi deboli a bassa forza ionica o a pH neutro dopo rottura dei legami crociati; *c*) è completamente insolubile, come la proteina denaturata; *d*) presenta spazi vuoti nell'organizzazione fibrillare (Glimcher, 1976).

Proteine non collageniche

Questa classe comprende proteine non tutte prodotte dal t. o. (fig. 28). La maggior parte, se non tutte, contengono glicidi, da poche molecole di esosi ed esosamine a lunghe catene di glicosaminoglicani (glicoproteine). La più nota è quella isolata da Herring, contenente il 40% di glicidi, di cui la metà è formata da ac. sialico. A questa classe di composti appartengono anche glicoproteine strettamente associate al collagene (de Bernard, 1982). Recentemente sono state identificate tre nuove glicoproteine (Termine *et al.*, 1981), che hanno in comune la proprietà di legarsi al collagene e all'apatite. Il loro peso molecolare è di 24.000, 32.000, 64.000, rispettivamente (fig. 28). La specie molecolare più abbondantemente rappresentata (25%) è quella di p.m. 32.000. Essa contiene il 3% di ac. sialico, l'1,6% di esosamine e lo 0,5% di fosfato. A questa proteina è stato dato il nome di *osteonectina*, nome che ricorda altre proteine appartenenti alla classe delle «cognine», capaci di facilitare l'aggregazione omotipica di cellule nei tessuti embrionali e l'attacco di queste al collagene. A questa classe di proteine appartengono la fibronectina (Yamada *et al.*, 1981), mediatrice dell'adesività dei fibroblasti al collagene e la condronectina (Hewitt *et al.*, 1980) mediatrice di quella dei condroblasti allo specifico collagene tipo II. Il fatto che l'osteonectina si leghi, da un lato al collagene, dall'altro alla parte minerale dell'osso fa di questa molecola un interessante composto cui affidare funzioni di ponte fra la parte organica e quella inorganica del tessuto. Colpisce la differenza fra la grandezza molecolare della fibronectina (220.000/monomero) e quella dell'osteonectina. Durante la mineralizzazione dell'osso avviene una forte diminuzione della quantità di proteine non collageniche (cfr. tab. 11); perciò l'osteonectina potrebbe essere il residuo di una molecola più grande. L'osteonectina, infatti, ha il p.m. della regione della fibronectina che si lega al collagene (30-40.000). Dallo schema di fig. 28 risulta che altre due proteine sono rappresentate significativamente nel complesso delle proteine diverse dal collagene: l'α_2-HS-glicoproteina (20%; per una trattazione generale cfr. de Bernard, 1982) e il polipeptide contenente ac. γ-carbossiglutammico (15%) (Hauschka *et al.*, 1975). La prima è una proteina del siero che viene adsorbita dal t. o., probabilmente a causa della sua elevata affinità per il calcio. Non se ne conosce la funzione. La seconda è una piccola proteina di 49 aminoacidi (p.m. 5600 $\pm$ 400), di cui si conosce anche la sequenza, caratterizzata da carbossilazione in posizione γ dei residui glutammici siti nelle posizioni 17, 21 e 24. Questa trasformazione della struttura, operazione postraslazionale che richiede l'intervento della

TAB. I. COMPONENTI DELLA PARTE INORGANICA DELL'OSSO UMANO (% PESO SECCO)

Ceneri	57,10	Na^{+}	0,52
Ca^{2+}	22,50	K^{+}	0,089
P	10,30	CO_2	3,5
Ca/P	2,20	Cl^{-}	0,11
Mg^{2+}	0,24	F^{-}	0,054

TAB. II. COMPOSIZIONE CHIMICA DEL TESSUTO OSSEO (% PESO SECCO)

	Collagene	Proteine non collageniche	Glicosamino-glicani	P/N	Idrossi-apatite
Osso, polvere	19,31	5,00	0,62	2,89	65,44
Osso, sezioni	23,06	3,00	0,65	2,52	61,88
Osso, sezioni (prive di vasi)	20,35	5,44	0,46	2,55	61,33
Osteoni, massimo grado di calcificazione	23,63	1,56	0,75	2,28	54,60
Osteoni, minimo grado di calcificazione	25,85	11,31	0,83	1,15	39,26
Tessuto osteoide	32,00	12,87	1,64	—	—
Breccia primaria e secondaria	22,20	6,69	0,38	2,00	53,84
Linee cementanti	19,42	2,31	0,51	2,54	51,95

TAB. III. COMPONENTI DELLA MATRICE ORGANICA DELL'OSSO CON AFFINITÀ PER COLLAGENE, CALCIO O AMBEDUE

Collagene	Calcio	Collagene e Calcio
Glicoproteine strutturali	α_2-HS-glicoproteina Osteocalcina Fosfolipidi Fosfatasi alcalina	Glicoproteina (p.m. 23.000) Glicoproteina (p.m. 62.000) Osteonectina Proteoglicani

Vit. K, fornisce affinità alla proteina per lo ione calcio, da cui il nome di *osteocalcina* dato alla molecola. La funzione non è ancora chiara: si va facendo strada l'opinione che essa partecipi al mantenimento e al riassorbimento dell'osso piuttosto che alla sua calcificazione.

Proteoglicani e altri componenti

A differenza della cartilagine epifisaria, il t. o. contiene modeste quantità di proteoglicani, una classe di composti in cui catene di glicosaminoglicani (condroitinsolfato) sono unite con legame covalente a un peptide. Alle modeste quantità corrisponde probabilmente un forte ruolo nel controllo della mineralizzazione del tessuto: essi sono una costante della matrice dei tessuti connettivi, anche di quelli che non calcificano e diminuiscono invece man mano che quelli calcificanti ricevono i loro sali (tab. II). Esiste già una solida evidenza sperimentale che induce ad affidare ai proteoglicani il ruolo di inibitori della mineralizzazione (de Bernard *et al.*, 1981), pur rappresentando, per la loro possibilità di avvolgere, direttamente o indirettamente, le fibrille di collagene e di legare ioni Ca^{2+}, uno strumento di guida nella deposizione degli ioni durante la mineralizzazione. Altri composti sono stati isolati e purificati dal t. o., fra cui una glicoproteina dotata di alta affinità per lo ione Ca^{2+} e di attività fosfatasica alcalina (de Bernard *et al.*, 1981). Da questa attività catalitica non si può prescindere nello studio della formazione dei tessuti calcificati. Il suo ruolo è ancora incerto; tuttavia: 1) la capacità dell'enzima di idrolizzare ATP e pirofosfato, noti inibitori della mineralizzazione, e di trasferire su aminoacidi, e quindi proteine, il fosfato terminale dell'ATP, 2) il fatto che esso sia l'enzima *marker* delle vescicole di Bonucci (*matrix vesicles*), sede dei primi cristalli nella matrice calcificante, 3) la sua alta affinità per lo ione Ca^{2+}, pongono questa glicoproteina fra i composti più interessanti del materiale proteico non collagenico.

Lipidi

È ormai accertato sulla base di dati istologici, istochimici e chimici che lipidi sono presenti nell'osso (Shapiro, 1973). In percento del peso secco del tessuto demineralizzato, la quantità trovata è del 2,7% per i lipidi non polari e del 2,17% per quelli polari. Tra i primi sono stati identificati: acidi grassi, steroli liberi ed esterificati, di- e trigliceridi; fra i secondi: sfingomielina, lecitina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositolo, fosfatidilserina, ac. fosfatidico e cardiolipina. Non è nota l'origine di questo materiale lipidico: la sua composizione ricorda tuttavia la struttura lipidica delle membrane cellulari. La loro associazione con la quota inorganica è sostenuta dai dati di Boskey, che ha identificato in vari tessuti mineralizzati, incluso l'osso, complessi formati da calciofosfolipidi acidi-fosfato.

Significato della composizione chimica dell'osso

Al diverso contenuto minerale delle varie strutture del tessuto corrisponde una diversa composizione della matrice organica. L'unica componente che si dimostra relativamente costante è il collagene (tab. II). Le proteine diverse dal collagene e i glicosaminoglicani (proteoglicani e glicoproteine) variano notevolmente a seconda delle microstrutture esaminate. Basti seguire, sempre nella tab. II, le variazioni che questi componenti subiscono dal tessuto osteoide (matrice in via di calcificazione) agli osteoni di minimo e di massimo grado di mineralizzazione. Questi dati invitano a riflettere sul meccanismo molecolare della deposizione di calcio nel tessuto. Nei sistemi haversiani, in cui il processo può essere seguito dall'inizio (nel tessuto osteoide, privo di sali) alla fine (negli osteoni al massimo grado di calcificazione), la deposizione della fase inorganica avviene accompagnata e/o permessa dalla rimozione di proteoglicani e glicoproteine. Questo fatto porta a ritenere che il collagene sia la struttura su cui si depositano i sali, purché un'aliquota di materiale contenente glicosaminoglicani venga rimossa. Al solo fine di capire la logica molecolare insita nella composizione chimica del t. o., può essere utile dividere i componenti della matrice sulla base della loro affinità o per il collagene o per il Ca^{2+} o per ambedue. Il risultato di questa operazione viene riportato nella tab. III, dal cui esame risulta che:

Digitized by Google

TAB. IV. COMPOSIZIONE CHIMICA DELL'OSSO CORTICALE E MIDOLLARE DI UCCELLO (% PESO SECCO)

	Osso corticale	Osso midollare
Collagene	17,92	8,71
Proteine non collageniche	9,75	14,70
Glicosaminoglicani	0,56	1,61
Parte minerale (apatite)	66,85	65,45
P/N	2,62	3,09

a) al collagene si legano composti che a loro volta hanno affinità per il Ca^{2+};

b) nell'osso esistono, composti, che legano solo Ca^{2+}, appartenenti al gruppo delle proteine non collageniche o ai lipidi.

Ne deriva che la mineralizzazione del t. o. può essere indipendente dalla quota di collagene. L'analisi di vari tipi di strutture ossee sembra dare ragione a questo modo di valutare il significato della composizione chimica dello scheletro. Infatti nelle strutture ossee chiamate a svolgere funzioni meccaniche è logico trovare una struttura ricca di collagene. In questo tipo di tessuto la porzione non collagenica svolge, con ogni probabilità, la funzione di nucleazione nella precipitazione del sale dell'osso. Infatti essa scompare man mano che la mineralizzazione procede. Al contrario, nei tessuti calcificati in cui le sollecitazioni meccaniche hanno uno scarsissimo ruolo o un ruolo provvisorio (osso midollare degli uccelli o cartilagine epifisaria sede della calcificazione encondrale), la trama collagenica è di minore importanza a favore della quota non collagenica, capace però di fissare grandi quantità di calcio (tab. IV) (Stagni *et al.*, 1980). Come appare dalla tab. IV, che permette il paragone fra la composizione chimica dell'osso corticale, a funzione meccanica, e quella dell'osso midollare, a funzione di riserva di calcio, la mineralizzazione è caratterizzata da una maggiore quantità delle proteine non collageniche e da una minore quantità di collagene. Lo stesso fenomeno si può osservare nella calcificazione della cartilagine epifisaria. Una diversa funzione è tuttavia espletata dal t. o. propriamente detto e dalla cartilagine e dall'osso midollare degli uccelli. In questi ultimi due tipi di tessuti la composizione riflette uno stato funzionale transeunte: *a*) la cartilagine calcifica provvisoriamente, venendo in seguito sostituita da osso vero e proprio; *b*) l'osso midollare, che non ha la funzione di sostegno, è una riserva di calcio, da mobilizzare in occasione della formazione del guscio dell'uovo.

In conclusione, il t. o. si può considerare formato da collagene, la cui struttura molecolare, atta ad assorbire forze meccaniche, viene potenziata dalla presenza di sali minerali, con cui prende intimo contatto. Gli altri composti presenti nella matrice del tessuto svolgono un'azione diversa da quella meccanica, partecipando al meccanismo della mineralizzazione del tessuto o a quello del suo riassorbimento.

Bibliografia

Bonucci E., in Schweiger H. G. ed., *International Cell Biology 1980-81*, 1981, Springer, Berlin, p. 993.
Boskey A. L., *Clin. Orthop.*, 1981, **157**, 225.
Brodsky B., Eikenberry E. F., *Methods of Enzymology*, vol. 82, Part A, 1982, Academic Press, New York, p. 127.
de Bernard B., *Clin Orthop.*, 1982, **162**, 233.
de Bernard B., Camerotto R. *et al.*, in Schweiger H. G. ed., *International Cell Biology 1980-81*, 1981, Springer, Berlin, p. 983.
Fujimoto D., Hirama M., Iwashita T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1982, **104**, 1102.
Glimcher M. J., in *Handbook of Physiology*, Sect. 7 - *Endocrinology*, VII, 1976, American Physiological Society, Washington, p. 25.
Hauschka P. V., Lian J. B., Gallop P. M., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1975, **72**, 3925.
Herring G. M., in Bourne G. M. ed., *The Biochemistry and Physiology of Bone*, I, 1972, 2 ed., Academic Press, New York, p. 128.
Hewitt A. T., Kleinman H. K. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1980, **77**, 385.
McLean F. C., Urist M. R., *Bone: an Introduction to the Physiology of Skeletal Tissue*, 1961, 2 ed., Univ. Chicago Press, Chicago.
Pugliarello M. C., Vittur F., de Bernard B. *et al.*, *Calcif. Tissue Res.*, 1973, **12**, 209.
Shapiro J. M., in Zipkin I. ed., *Biological Mineralization*, 1973, Wiley, New York, p. 117.
Stagni N., de Bernard B. *et al.*, *Connect. Tissue Res.*, 1980, **7**, 121.
Tanzer M. L., in Ramachandran G. N., Reddi A. H. eds., *Biochemistry of Collagen*, 1976, Plenum, New York, p. 137.
Termine J. D., Belcourt A. B. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1981, **256**, 10403.
Yamada K. M., Akijama S. K., Hayashi M., *Biochem. Soc. Trans.*, 1981, 9, 596.
Zipkin I., *The Inorganic Composition of Bone and Teeth*, in Schraer H. ed., *Biological Calcification: Cellular and Molecular Aspects*, 1970, North-Holland, Amsterdam.

BENEDETTO DE BERNARD

IL PROCESSO DI OSSIFICAZIONE: ASPETTI MORFOLOGICI E BASI BIOCHIMICHE

Il *processo di ossificazione*, mediante il quale si giunge alla formazione del t. o., si svolge attraverso due fasi distinte: l'una consiste nella *sintesi della matrice organica* da parte degli osteoblasti; la seconda, nella *calcificazione* di tale matrice, cioè nella sua compenetrazione da parte di un fosfato di calcio (amorfo e cristallino) appartenente al gruppo delle idrossiapatiti. Tali due fasi sono pressoché contemporanee, ma comunque separate perché la produzione della matrice organica deve necessariamente precedere la calcificazione. Per tale ragione, onde facilitare l'esposizione di processi complessi e non ancora del tutto chiariti, esse vengono descritte separatamente.

La *sintesi della matrice organica* (fibre collagene e sostanza fondamentale interfibrillare) avviene a opera degli *osteoblasti*. Questi presentano alcune differenze strutturali e del loro reciproco rapporto a seconda del tipo di t. o. (ad es., disposizione su di una fila unica nel t. o. di tipo secondario, disposizione a rosetta o a piccoli gruppi nell'osso di tipo membranoso). Tuttavia, trattasi in ogni caso di cellule ampie, con nucleo disposto a un polo del citoplasma, il quale, al microscopio ottico, si presenta intensamente basofilo e al microscopio elettronico mostra un ricco corredo di strutture ergastoplasmatiche granulari e lisce, quali sono proprie delle cellule in attiva sintesi proteica (figg. 29 e 30).

La sintesi dei componenti della matrice ossea (fibre collagene e sostanza fondamentale interfibrillare) sembra verificarsi mediante lo stesso processo che in altri tessuti connettivi fibrillari dà luogo alla formazione di fibre collagene a opera dei fibroblasti.

Mediante tecniche autoradiografiche utilizzanti glicina-^{14}C e prolina-^{3}H è stato possibile dimostrare che i precursori del collagene sono inizialmente accumulati nel reticolo ergastoplasmatico granulare degli osteoblasti, ove sono sintetizzati a opera dei polisomi. È verosimile che tale materiale di sintesi passi successivamente nelle vescicole dell'apparato del Golgi, ma tanto le modalità di questo passaggio, quanto quelle della successiva secrezione nello spazio extracellulare non hanno avuto a tutt'oggi

Digitized by Google

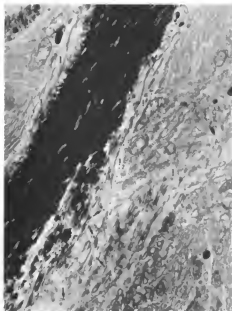



Fig. 29. Area di ossificazione (tibia di cavia): una trabecola calcificata attraversa obliquamente il campo; ai suoi lati sono visibili sottili *bordi osteoidi* (costituiti da fibre collagene non calcificate), uno dei quali si allarga in alto a sinistra e mostra piccole *matrix vesicles* (*frecce*). Sono visibili i citoplasmi di tre osteoblasti attivi; i) ialoplasma. Acetato d'uranile e citrato di piombo; 5500 ×. (*Osservazione Bonucci*).

una chiara dimostrazione morfologica. Le vescicole del Golgi e gli altri organuli cellulari sono generalmente separati dalla membrana cellulare a opera dello ialoplasma (figg. 29 e 30) e non possono pertanto rappresentare il veicolo diretto mediante il quale i precursori del collagene vengono trasportati dall'interno dell'osteoblasto verso l'esterno. È possibile che la secrezione del tropocollagene, come pure delle altre macromolecole che costituiscono la sostanza fondamentale dell'osso, possa avvenire direttamente attraverso la membrana cellulare, sebbene non sia chiaro come tali macromolecole possano attraversarla. Sembra comunque definitivamente accertato che l'aggregazione delle molecole di tropocollagene in fibrille collagene avvenga nello spazio extracellulare.

In tale sede la polimerizzazione del tropocollagene e la formazione delle fibre non è seguita dalla loro immediata calcificazione, tra sintesi della matrice e sua calcificazione decorrendo un lasso di tempo variabile a seconda del tipo di t. o. Pertanto, tra l'osteoblasto e la matrice ossea già calcificata si forma un sottile orlo di fibre collagene lassamente disposte e ancora prive di calcificazione, il quale viene impropriamente denominato *bordo osteoide* (figg. 29 e 30). Il suo spessore varia a seconda del tipo di t. o. e in ragione inversa alla velocità di calcificazione.

Insieme agli elementi propri delle fibre collagene, l'osteoblasto secerne certamente quelli relativi alla sostanza fondamentale, come è dimostrato dal fatto che il fucoso-^{3}H, dopo essere stato incorporato nell'osteoblasto, viene depositato nella matrice ossea. È verosimile che il processo di secrezione di queste componenti avvenga con modalità analoghe a quelle relative alle fibre collagene, ma le conoscenze in proposito sono ancora incomplete e frammentarie.

Tra le fibre collagene del bordo osteoide, e in prossimità della membrana e dei prolungamenti citoplasmatici dell'osteoblasto, si rinvengono strutture rotondeggianti, circondate da una membrana trilaminare e dotate di una matrice amorfa, osmiofila e omogenea, le quali sono denominate col termine inglese *matrix vesicles* (figg. 29 e 30).

Le *matrix vesicles* sono state individuate inizialmente nella cartilagine calcificante (Bonucci, 1967). Esse sono state poi identificate nella matrice dell'orlo osteoide (figg. 29 e 30), nella dentina cosiddetta mantellare, e in altri tessuti calcificanti, ed è probabile che le loro caratteristiche e le loro funzioni siano le stesse in tutti questi tessuti. È opportuno peraltro sottolineare che la massima parte delle conoscenze a loro riguardo è derivata dal loro studio nella cartilagine epifisaria. Di origine cellulare, le *matrix vesicles* originano sia dalla frammentazione della parte terminale di prolungamenti citoplasmatici, sia, nella cartilagine, dal disgregarsi di condrociti degenerati. È stato dimostrato in via istochimica e biochimica che esse contengono fosfolipidi e glicoproteine, sono circondate da proteoglicani acidi solforati, e sono dotate di attività fosfatasica alcalina, ATPasica e pirofosfatasica. Studi ultrastrutturali su sezioni seriate hanno inoltre dimostrato che, pur essendo di origine cellulare, le *matrix vesicles* si trovano libere nella matrice pericellulare e non conservano alcun contatto diretto con le cellule da cui derivano. L'interesse di tali strutture, come specificato in seguito, è dovuto al fatto che esse rappresentano la sede della prima deposizione della sostanza inorganica durante il processo di calcificazione.

Il *processo di calcificazione* della matrice ossea non differisce sostanzialmente da quanto si riscontra in altri tessuti, se non per la particolare struttura del t. o., più ricco in fibre collagene di quanto si verifichi in altri tessuti calcificanti. È necessario sottolineare, tuttavia, che le conoscenze attuali circa le modalità di formazione di sostanza inorganica nel contesto di una matrice organica (ossea o di qualsiasi altra natura) non sono ancora ben

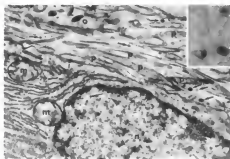



Fig. 30. Particolare di un osteoblasto e del *bordo osteoide* ad esso adiacente oel quale sono presenti *matrix vesicles* (*frecce*). Notare i numerosi prolungamenti citoplasmatici (p) e le fibre collagene prive di calcificazione. o) Nucleo; m) mitocondri; i) ialoplasma. Acetato d'uranile e citrato di piombo; 18.000 ×. Inserto: dettaglio di tre *matrix vesicles* contenenti piccoli aggregati inorganici. Sezione non colorata; 35.000 ×. (*Osservazione Bonucci*).

Digitized by Google

conosciute, a dispetto di una mole imponente di indagini morfologiche, chimiche, fisiche e biochimiche.

Sebbene non si conosca esattamente la concentrazione degli ioni calcio e fosfato nei liquidi interstiziali del bordo osteoide, si ritiene generalmente che essi siano presenti in concentrazione tale da rendere possibile un *equilibrio metastabile*, tale, cioè, che è sufficiente anche un piccolo aumento della concentrazione dell'uno o dell'altro ione per indurre il superamento del cosiddetto *prodotto di solubilità* ($Ca^{2+} \times PO_4^{3-} = s$, in cui s indica il valore del prodotto di solubilità) e provocare la precipitazione di fosfato di calcio. Secondo questo modo di vedere, la calcificazione del t. o. sarebbe un processo chimico di precipitazione analogo a quello che può verificarsi in una qualsiasi soluzione satura. Sarebbe quindi sufficiente identificare il fattore che provoca l'aumento locale della concentrazione degli ioni calcio e/o fosfato per individuare anche il meccanismo che ne induce la precipitazione.

Per quanto concerne il t. o., si è ritenuto inizialmente che il fattore determinante il superamento del prodotto di solubilità fosse da individuare nella *fosfatasi alcalina*. Come è noto, le aree in via di ossificazione sono ricche di questo enzima ed era quindi lecito pensare che esso, catalizzando l'idrolisi degli esteri fosforici, potesse indurre un aumento della concentrazione degli ioni fosfato sufficiente al superamento del prodotto di solubilità. Tale *teoria*, detta *di Robinson* dal nome del suo formulatore, si è successivamente dimostrata troppo semplicistica: la calcificazione è infatti possibile anche in assenza di fosfatasi alcalina e dopo che questo enzima è stato inattivato o inibito; d'altro canto non sono presenti nel t. o. esteri fosforici in concentrazione sufficiente a consentire un aumento dei fosfati adeguato a superare il prodotto di solubilità.

In alternativa a questa teoria, di ordine essenzialmente chimico, è stata proposta un'altra concezione di ordine chimicofisico, generalmente nota come *teoria della nucleazione*. In base a essa, la formazione dei cristalli di fosfato di calcio presuppone la formazione di *nuclei di cristallizzazione*, i quali sono stati definiti come i primissimi conglomerati di ioni calcio e fosfato aventi una disposizione reciproca tale da configurare il reticolo cristallino dell'idrossiapatite.

Nuclei di cristallizzazione si formano quando il grado di sovrasaturazione raggiunto dagli ioni calcio e/o fosfato (o da altri ioni in altri sistemi) è tale da superare la soglia dell'energia di attivazione della cristallizzazione. Il processo di nucleazione può essere omogeneo quando esso si verifica in presenza dei soli ioni partecipanti al processo (come può verificarsi in soluzioni pure), ed eterogeneo quando si verifica in presenza di altri componenti (come nel t. o.), i quali possono agire come catalizzatori in quanto abbassano la soglia dell'energia di attivazione.

Per quanto riguarda il t. o., varie sostanze, e in primo luogo le fibre collagene, potrebbero agire come catalizzatori del processo di nucleazione. Una volta formatisi i primi nuclei, il successivo completamento del processo di cristallizzazione porterebbe all'ulteriore deposizione di ioni calcio e fosfato su di essi, con formazione e accrescimento di entità cristalline attraverso un processo puramente fisico di aggregazione di ioni minerali secondo il reticolo dell'agglomerato, o nucleo, iniziale. Inoltre, tale accrescimento cristallino avverrebbe secondo un asse preferenziale che porterebbe alla formazione del tipico cristallo riscontrabile nel t. o., cioè di una entità aghiforme o filiforme di varia lunghezza e misurante soltanto 25-50 Å di spessore.

Secondo questo modo di vedere, il meccanismo del processo di calcificazione potrebbe essere ampiamente chiarito qualora si riuscisse a individuare la sostanza o la struttura che agisce come fattore di nucleazione degli ioni calcio e/o fosfato. Tale ricerca, peraltro, si è rivelata più difficile del previsto, stante le numerose possibilità che si offrono all'indagine in conseguenza dell'eterogenea composizione del t. o.

Quando si esamina, al microscopio elettronico, t. o. in via di calcificazione, i primi cristalli di idrossiapatite (con i nuclei di cristallizzazione, che per le loro dimensioni non possono essere individuati) si rinvengono entro le *matrix vesicles*. Queste strutture dovrebbero pertanto contenere quell'agente nucleante del quale si è trattato precedentemente.

In base ai dati attualmente disponibili, si ritiene che la deposizione di sostanza inorganica nelle *matrix vesicles* si verifichi, da un lato, attraverso il legame degli ioni calcio con i lipidi acidi presenti nella membrana delle stesse *vesicles*; dall'altro, attraverso un accumulo di fosfati mediato dall'ATP, dall'ATPasi e dalla fosfatasi alcalina, con l'eventuale intervento della pirofosfatasi onde rimuovere pirofosfati inibitori. È tuttavia necessario precisare che, se è certo che le *matrix vesicles* possono accumulare Ca^{2+} e PO_4^{3-}, come dimostrato con tecniche autoradiografiche, non è ancora del tutto chiaro attraverso quale meccanismo tale accumulo si verifichi e se esso implichi necessariamente l'intervento di una sostanza nucleante e la formazione di nuclei di cristallizzazione. Esso è comunque responsabile del formarsi dei cristallini di fosfato di calcio, come dimostrato al microscopio elettronico dall'evidenza, all'interno delle *matrix vesicles*, dapprima di fini granulazioni elettrondense (fig. 30), poi di cristalli aghiformi o filamentosi che successivamente si espandono nella matrice circostante. Va rilevato che, quando si verifica la comparsa di tali cristallini entro le *matrix vesicles*, le altre strutture della matrice sono ancora prive di calcificazione. La deposizione di sostanza inorganica entro le *matrix vesicles* rappresenta dunque la fase iniziale del processo.

Questa fase iniziale, chiaramente dimostrabile nella cartilagine epifisaria, è tuttavia meno evidente nel t. o., dato che, in esso, le *matrix vesicles* sono tanto meno numerose quanto maggiore è la sua compattezza. Mentre, ad es., le *matrix vesicles* sono molto numerose nell'osso primario e a fibre intrecciate, nell'osso midollare degli uccelli e nell'osso membranoso, esse sono molto poche e talora del tutto mancanti nell'osso compatto secondario. È verosimile, quindi, che le *matrix vesicles* non svolgano nell'osso il ruolo fondamentale che hanno nella fase iniziale della calcificazione cartilaginea, e che, di conseguenza, il primo stadio della calcificazione ossea possa svolgersi contemporaneamente sia nelle *matrix vesicles* che nelle altre componenti della matrice.

A questo proposito è opportuno sottolineare che, per lungo tempo, le *fibre collagene* sono state ritenute le sole responsabili dell'induzione del processo di calcificazione attraverso un processo di nucleazione cristallina eterogenea. Sulla base della struttura cosiddetta *quarter stagger* delle fibre collagene, implicante la presenza di fessure o pori all'interno delle fibre stesse, Glimcher ha ripetutamente ipotizzato che i primi depositi di sostanza inorganica si verifichino entro tali fessure o pori, a seguito di una particolare disposizione di gruppi chimici reattivi al loro interno, tale da consentire la disposizione degli ioni inorganici secondo il reticolo cristallino dell'idrossiapatite. Effettivamente, qualora si consideri la calcificazione del solo osso compatto, questa teoria sembra trovare sostegno nei dati ultrastrutturali. Infatti, nelle aree di calcificazione iniziale dell'osso compatto in genere, e di quello osteonico in particolare, è possibile il riscontro di sostanza minerale finemente granulare o amorfa, caratteristicamente disposta secondo il periodo delle fibre collagene, come se essa fosse effettivamente contenuta nelle fessure o pori intrafibrillari (fig. 31, *a*).

Tale disposizione caratteristica, che dà luogo alla formazione di bande elettrondense alternate a bande più chiare e aventi decorso perpendicolare all'asse maggiore delle fibre collagene (fig. 31, *a*), non è tuttavia costante

Digitized by Google

Fig. 31. Matrice ossea in via di calcificazione, nella quale la sostanza inorganica è visibile grazie alla sua densità elettronica intrinseca. *a*) Osso osteonico in via di calcificazione; 22.000 ×. *b*) Noduli di calcificazione nel tessuto osteoide; 40.000 ×. Inserto: particolare di un'area di calcificazione iniziale in tessuto osteoide di osso metafisario in tibia di cucciolo: notare i cristallini filamentosi negli spazi interfibrillari. Acetato d'uranile e citrato di piombo; 60.000 ×. (*Osservazione Bonucci*).

in tutti i t. o., essendo ben evidente nell'osso compatto, meno espressa in t. o. a struttura meno compatta, e del tutto mancante in tessuti ossei con fibre molto lasse e con abbondante sostanza fondamentale interfibrillare, come, ad es., l'osso midollare degli uccelli.

D'altro canto, in tutti i tipi di t. o. nei quali sia presente tale sostanza minerale avente stretto rapporto con il periodo delle fibre collagene, e quindi disposta in bande parallele, si osserva anche la presenza di cristalli aghiformi o filamentosi, simili a quelli riscontrabili all'interno delle *matrix vesicles.* Tali cristalli aghiformi formano, inizialmente, aggregati rotondeggianti irregolarmente distribuiti nell'ambito dell'orlo osteoide (fig. 31, *b*). I cristalli di tali aggregati, che sono denominati *noduli ossei, noduli di calcificazione* o, più impropriamente, *calcosferiti,* hanno non raramente una disposizione irregolarmente raggiata, la quale viene gradatamente a perdersi negli aggregati più grandi, la cui parte centrale appare talora di aspetto finemente granulare.

Tali noduli ossei, o di calcificazione, corrispondono in parte a *matrix vesicles* completamente calcificate, dalle quali i cristalli cominciano a diffondere verso la matrice circostante. Con il progredire della calcificazione, i vari aggregati cristallini tendono a fondersi gli uni con gli altri, e contemporaneamente i cristalli si dispongono con l'asse maggiore parallelamente a quello delle fibre collagene.

Molti risultati di ricerche ultrastrutturali indicano che, sia i cristalli dei noduli di calcificazione, sia quelli orientati secondo l'asse delle fibre sono situati negli spazi interfibrillari e contraggono con le fibre collagene soltanto un rapporto di contiguità. Ciò è evidente soprattutto in alcuni tipi particolari di t. o., quale quello delle squame di pesci teleostei e di tumori ossei (osteoblastoma), quando le fibre collagene siano tagliate trasversalmente (fig. 31, *b*, inserto). In tal caso, nelle sezioni non colorate è possibile osservare spazi rotondeggianti apparentemente vuoti, corrispondenti a sezioni trasverse di fibre collagene non calcificate, circondati da cristalli aghiformi disposti ad anello. Nelle sezioni colorate, d'altra parte, è del tutto evidente che tali cristalli sono situati negli spazi interfibrillari (fig. 31, *b*, inserto).

È quindi giocoforza ritenere che, se i cristalli aghiformi o filamentosi sono localizzati negli spazi interfibrillari, essi debbono avere rapporto con i componenti della *sostanza fondamentale*.

A questo proposito, fatta esclusione dei proteoglicani acidi che sembrano avere un'azione inibitrice piuttosto che favorente la deposizione del fosfato di calcio, acquistano importanza preminente, quali possibili iniziatori del processo di calcificazione, alcune sostanze particolari, quali le glicoproteine, l'ac. γ-carbossiglutammico, alcune fosfoproteine e, soprattutto, lipidi acidi. Tutte queste sostanze dimostrano infatti affinità più o meno elevata per gli ioni calcio e potrebbero quindi favorirne la deposizione e il legame con il fosfato. A tal proposito acquista particolare interesse l'osservazione che in vari tessuti calcificati è possibile dimostrare la presenza di complessi calcio-fosfolipidi-fosfato, che potrebbero rappresentare i primi aggregati organico-inorganici (nuclei) dai quali potrebbero successivamente derivare i cristallini definitivi. A favore di questa possibilità stanno le osservazioni che le aree di calcificazione iniziale, se trattate con piridina a caldo, risultano colorabili con Sudan nero B in quanto contengono lipidi «mascherati», e sono PAS-positive in quanto contengono glicoproteine; che i cristalli reperibili nelle aree iniziali di calcificazione sono strutture organico-inorganiche; e che una quota organica, lipidica e proteica, può essere estratta dal t. o. soltanto dopo decalcificazione, in quanto strettamente legata alla sostanza inorganica.

Queste ultime osservazioni, che dimostrano un intimo le-

game tra la sostanza inorganica e componenti organici di natura glico-lipo-proteica, sembrano confermare la teoria che la calcificazione ossea si verifica con un meccanismo di nucleazione eterogenea. Tuttavia, esse suggeriscono anche un meccanismo alternativo. La deposizione della sostanza inorganica potrebbe dipendere, come postulato dalla teoria della nucleazione, dal legame del calcio e/o del fosfato a gruppi chimici di sostanze organiche verosimilmente di natura glico-lipo-proteica, ma ciò non darebbe luogo a nuclei di cristallizzazione nel senso fisico del termine. Si potrebbero invece formare aggregati inorganici multipli lungo la molecola calcioaffine a guisa di corona di rosario, e la successiva confluenza e fusione di tali aggregati lungo la molecola stessa darebbe luogo a strutture similcristalline aghiformi o filamentose. Tale aspetto potrebbe dunque dipendere non da una crescita cristallina secondo un asse preferenziale, come postulato dalla teoria della nucleazione eterogenea, ma dal fatto che la sostanza inorganica si deponesse lungo una molecola filamentosa della quale la struttura pseudocristallina finale ripete la forma. Secondo questo modo di vedere il processo sarebbe esclusivamente chimico (legame calcio-fosforo con gruppi chimici di molecole organiche) e non fisico, come è implicito nella teoria della nucleazione eterogenea. È evidente che sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire quale di queste teorie debba essere ritenuta valida.

Da quanto detto si può concludere che, nel t. o. compatto, il processo di calcificazione si svolge in più tappe e coinvolge strutture diverse. La prima fase è quella che si riscontra a livello delle *matrix vesicles*; essa è tanto più rilevante quanto più lassa è la struttura della matrice ossea. Pressoché contemporaneamente iniziano le altre due fasi: l'una concernente la formazione di cristalli aghiformi o filamentosi nella sostanza fondamentale interfibrillare (parte di questi cristalli derivano direttamente dalla calcificazione delle *matrix vesicles*); l'altra, concernente la comparsa di sostanza inorganica amorfa o granulare in rapporto con il periodo del collagene e localizzata negli spazi, pori o fessure, presenti entro le fibre collagene. Quest'ultima fase del processo è tuttavia evidente quando il t. o. ha struttura compatta, mentre manca quando la disposizione delle fibre collagene è più lassa, e rappresenta quindi una modalità di calcificazione tipica del solo t. o. compatto.

È difficile dire quali rapporti intercorrano tra questi diversi aspetti del processo. Sfugge, in particolare, per la loro variabilità numerica, il ruolo delle *matrix vesicles* (che è invece così evidente nella cartilagine, dove tali strutture sono sempre molto numerose e sono certamente responsabili dell'induzione e regolazione della prima fase del processo di calcificazione), come sfuggono le modalità attraverso le quali la deposizione della sostanza inorganica iniziata nelle *matrix vesicles* diffonde alla matrice circostante. Più chiara sembra la causa che induce alternativamente la formazione di cristalli aghiformi o filamentosi oppure la deposizione di sostanza inorganica in bande aventi rapporto con il periodo delle fibre collagene. Il verificarsi dell'una o dell'altra di queste due modalità di calcificazione sembra dipendere essenzialmente dalla disponibilità di spazio: quando la sostanza fondamentale è abbondante, la calcificazione è rapida e si formano cristalli allungati al di fuori delle fibre collagene; quando la sostanza fondamentale è scarsa, e le fibre collagene sono quindi strettamente aggregate, prevale la lenta calcificazione intrafibrillare in rapporto con il periodo del collagene. In entrambi i casi è molto probabile che gli ioni calcio e fosfato contraggano stretto legame con sostanze organiche di natura glico-lipo-proteica.

Il processo di ossificazione inizia, come già detto, con la sintesi della matrice ossea da parte degli osteoblasti. È certo che tali cellule svolgono un ruolo importante anche nella successiva fase della calcificazione della matrice, se non altro perché gli ioni calcio debbono attraversare la barriera cellulare degli osteoblasti per passare dal sangue alla matrice ossea. Gli osteoblasti esercitano quindi un doppio controllo sull'ossificazione: da un lato secernono la matrice organica, la cui struttura varia al variare del tipo di t. o.; d'altro lato, regolano l'afflusso di ioni minerali, sia direttamente, probabilmente attraverso l'intervento dei mitocondri, sia indirettamente, mediante la produzione di *matrix vesicles*. Sebbene molti punti restino ancora da chiarire, è evidente il ruolo centrale svolto da tali cellule nel processo di ossificazione.

Bibliografia

Anderson H. C., *Matrix Vesicles of Cartilage and Bone*, in Bourne G. H. ed., *The Biochemistry and Physiology of Bone*, 1976, Academic Press, New York, p. 135.

Bonucci E., *J. Ultrastruct. Res.*, 1967, **20**, 33.

Bonucci E., *Clin. Orthop.*, 1971, **78**, 108.

Bonucci E., *Calcifiable Matrices*, in Deyl Z., Adam M. eds., *Connective Tissue Research: Chemistry, Biology, and Physiology*, 1981, Liss, New York, p. 113.

Bonucci E., *The Origin of Matrix Vesicles and Their Role in the Calcification of Cartilage and Bone*, in Schweiger H. G. ed., *International Cell Biology 1980-81*, 1981, Springer, Berlin, p. 993.

Glimcher M. J., Krane S. M., *The Organization and Structure of Bone and the Mechanism of Calcification*, in Ramachandran S. N. ed., *Treatise on Collagen*, vol. 2 B, 1968, Academic Press, London, p. 67.

ERMANNO BONUCCI

METABOLISMO DEL TESSUTO OSSEO E SUA REGOLAZIONE

Scriveva Albright: «l'osso è dapprima un tessuto e poi un tessuto calcificato». Questo aforisma sottolinea le tappe della osteogenesi, che vede, anzitutto, la popolazione osteoblastica impegnata nella produzione del collagene, la materia prima dalla quale si aggregano le fibre che costituiscono l'impalcatura organica dello scheletro, e poi nel processo biochimico che condiziona la mineralizzazione della matrice organica neodeposta.

Volendo esporre analiticamente il problema sotto il profilo biochimico dovrebbero essere considerati:

1) il metabolismo generale degli osteoblasti; 2) le attività metaboliche intrinseche di queste cellule finalizzate alla produzione della proteina collagene e dei proteoglicani della matrice ossea; 3) le attività metaboliche che presiedono alla tappa di aggregazione extracellulare del collagene osseo in fibre; 4) le attività metaboliche che garantiscono la deposizione dell'idrossiapatite sulle fibre collagene neodeposte; 5) il metabolismo generale degli osteoclasti; 6) le attività metaboliche che specificamente presiedono all'attività osteolitica degli osteoclasti; 7) le modalità locali di smaltimento dei prodotti derivanti dalla attività osteoclastica; 8) le attività metaboliche degli osteociti, intese soprattutto ai fini dell'osteolisi periosteocitaria.

In questo ampio panorama si iscrivono anche le modalità di azione degli ormoni che esercitano i loro effetti sul t. o.

Purtroppo molti degli argomenti sopra elencati sono ancora *materia condenda* così che le nostre attuali conoscenze — sebbene sensibilmente progredite rispetto ad alcuni anni orsono — risultano ancora frammentarie.

Gli osteoblasti tappezzano, sotto forma di orletto continuo, le superfici di accrescimento delle trabecole ossee, dei canali di Havers e delle lacune di riassorbimento. Si possono presentare in fase di riposo come cellule appiat-

Digitized by Google

tite e povere di organuli intracitoplasmatici, oppure in fase attiva: in quest'ultimo caso, essi hanno l'aspetto di cellule rotondeggianti o colonnari con il nucleo sospinto dal lato opposto rispetto alla matrice ossea che producono e sulla quale sono adagiati (questa polarizzazione del nucleo si conserva anche nelle colture *in vitro*).

Gli osteoblasti in fase attiva presentano un particolare sviluppo del nucleo, dell'apparato di Golgi, dei mitocondri, e un'intensa basofilia del citoplasma, indice di un particolare sviluppo del reticolo endoplasmatico rugoso (ergastoplasma) che è ben dimostrabile al microscopio elettronico; essi sono, inoltre, ricchi di granuli di glicogeno.

Tali modificazioni testimoniano la vivace attività protidosintetica di queste cellule. Pertanto, se si ipotizza per gli osteoblasti a riposo un'attività metabolica analoga, o comunque poco dissimile, rispetto a quella di molte altre cellule mesenchimali dell'organismo, negli osteoblasti non a riposo le attività metaboliche più evidenti sono diverse e consistono nelle modificazioni morfologiche e biochimiche che consentono la produzione del collagene osseo e dei proteoglicani: in particolare si nota una vivace produzione intracellulare di fosfatasi alcalina e la comparsa di alcuni sottili aggregati fibrillari di collagene; ma l'aggregazione della molecola di collagene è, per la massima parte, un processo extracellulare che inizia subito al di fuori degli osteoblasti e che si rende particolarmente manifesto a una certa distanza da questi. Lo studio delle colture *in vitro* di osteoblasti ha consentito interessanti precisazioni sulle tappe biochimiche delle attività sintetiche di queste cellule; le più significative sono le seguenti.

1) L'aumento rapido dell'attività fosfatasica alcalina e quello, più tardivo, dell'attività fosfatasica acida; la rapida e progressiva ascesa del contenuto in prolina.

2) L'iniziale rapida ascesa della galattosamina (espressione del condrointinsolfato) con contemporaneo balzo iniziale della captazione dello ^{35}S, parametri che ben presto discendono a valori trascurabili.

Le voci di cui al numero 1) sono in chiara dipendenza dalla sintesi della proteina collagene, il cui contenuto in prolina (e idrossiprolina, che viene prodotta dagli osteoblasti per idrossilazione della prolina) è ben conosciuto.

Le voci di cui al numero 2) sottolineano lo scarso interessamento (almeno dal punto di vista quantitativo) dei mucopolisaccaridi nei processi di differenziazione delle colture. Purtroppo, molte considerazioni biochimiche sui proteoglicani dell'osso sono state estrapolate da ricerche sui proteoglicani della cartilagine, dove queste sostanze sono abbondantemente presenti.

Il collagene osseo è prodotto dagli osteoblasti. La composizione chimica del collagene osseo è del tutto singolare: il dato più caratteristico è l'alto contenuto in tre aminoacidi, la glicina (25%), la prolina (14%) e l'idrossiprolina (14%); l'idrossilisina vi è rappresentata per un 1,1%.

Gli osteoblasti secernono un precursore del collagene, il tropocollagene, che costituisce il 95% della sostanza amorfa fondamentale dell'osso neodeposto.

Il tropocollagene si aggrega in fibre in minima parte all'interno degli osteoblasti, in massima parte al loro esterno. L'aggregazione delle molecole del tropocollagene avviene, dapprima, in senso longitudinale, dando luogo alla formazione delle protofibrille, le quali si aggregano poi in senso trasversale (*cross-linking*) mediante ponti che coinvolgono le molecole di idrossilisina; questa aggregazione è regolata da un enzima secreto dagli osteoblasti ed è molto importante per la futura solidità del t. o.; nella fragilità ossea ereditaria, o malattia di Ekman-Lobstein, l'osteopsatirosi è correlata, appunto, a un difetto del *cross-linking* delle fibre collagene.

L'aggregazione laterale delle protofibrille avviene con una modalità particolare, per la quale ogni protofibrilla è spostata longitudinalmente di 1/4 della sua lunghezza rispetto alla protofibrilla vicina; ciò dà luogo al caratteristico periodismo trasversale di 640 Å delle fibre collagene.

Il problema dei proteoglicani del t. o., che in peso coprono solo lo 0,25% dell'osso totale essiccato all'aria, e della loro funzione nel processo di calcificazione, è ancora *sub judice*. Queste sostanze sono però molto importanti nello sviluppo e nella calcificazione delle placche epifisarie di accrescimento, alle quali è devoluto l'allungamento dei segmenti scheletrici, e — naturalmente — nella biochimica del tessuto cartilagineo.

Il sale minerale dell'osso, l'idrossiapatite, si dispone, sotto forma di minutissimi cristalli, attorno ai fasci di fibrille collagene: gli studi diffrattografici con raggi X hanno consentito di confermare una disposizione dei cristalliti del sale osseo parallela alle fibre della sostanza organica.

Numerose sono state le ricerche volte a individuare il meccanismo capace di indurre la nucleazione del minerale osseo e l'accrescimento dei suoi microcristalli.

Si era postulato dapprima un nesso con la fosfatasi alcalina, ma si tende oggi a considerare l'elevata produzione di fosfatasi alcalina degli osteoblasti più che altro come propedeutica alla sintesi del collagene.

Il ruolo principale nella calcificazione sembra svolto dalle fibre collagene presenti nella matrice e vi sono certamente delle differenze fra il collagene di nuova sintesi e quello, più maturo, che 4-5 giorni dopo comincia a calcificare.

Ai mucopolisaccaridi della sostanza fondamentale è stata recentemente attribuita importanza nel processo di mineralizzazione della matrice ossea e i recenti studi di microscopia elettronica sui territori in incipiente calcificazione (cartilagine, ma anche osso) hanno portato, con l'identificazione delle vescicole di Bonucci, un argomento in favore di quest'ultima ipotesi; queste vescicole sono, infatti, il corrispettivo inframicroscopico iniziale del processo di calcificazione.

In realtà, le modalità precise in base alle quali dai liquidi interstiziali possano precipitare gli ioni Ca^{2+} e PO_4^{3-} sotto forma di cristalli di idrossiapatite non è stato ancora accertato con sicurezza. Si sa che questo processo esige un prodotto Ca × P nel sangue non inferiore a 30 mg% e che nelle gravi ipocalcemie con ipofosfatemia (ma soprattutto nelle ipofosfatemie) la calcificazione della matrice organica neodeposta non avviene normalmente, cosicché le trabecole ossee si presentano bordate da uno spesso strato di tessuto osteoide non calcificato: è quanto accade nel rachitismo e nell'osteomalacia.

Ma, in condizioni normali, il plasma e i liquidi interstiziali sono soprassaturi rispetto ai cristalli del sale osseo: per cui, il problema non è tanto quello di comprendere perché il tessuto osteoide calcifichi quanto quello del perché non calcifichino gli altri tessuti; un ruolo protettivo al riguardo sembra avere il pirofosfato, un inibitore naturale della calcificazione.

Gli osteoclasti sono cellule giganti multinucleate, mobili, che esercitano un'azione litica sulla superficie ossea con la quale vengono in contatto. Nella loro attività osteodestruente si approfondano scavando le lacune di Howship.

Nella zona di contatto con l'osso, gli osteoclasti sono dotati di un orlo a spazzola, dove secernono una sostanza

Digitized by Google

dotata della proprietà di sciogliere dapprima il sale osseo, poi la sostanza amorfa e di digerire infine enzimaticamente le fibre collagene. È ben noto il loro elevato contenuto in fosfatasi acida. Granuli minerali e residui delle fibrille possono essere trovati all'interno di queste cellule come è stato ben documentato con la microscopia elettronica (v. sopra: *ultrastruttura degli osteoclasti* [fig. 22]).

L'attività osteodestruente degli osteoclasti è strettamente collegata all'azione dell'ormone paratiroideo che la stimola, mentre la calcitonina induce una paralisi funzionale di queste cellule, ben apprezzabile pochi minuti dopo la somministrazione dell'ormone anche sul piano morfologico (diminuzione di volume degli osteoclasti). Gli osteoclasti esercitano quindi un'azione destruente sull'osso che aggrediscono in via enzimatica: i principali prodotti che derivano da questa demolizione sono; il calcio, il fosfato e l'idrossiprolina.

Il calcio e il fosfato rientrano nel *pool* minerale corrispondente e vengono riutilizzati o escreti secondo le esigenze del momento; l'idrossiprolina, invece, viene integralmente escreta in quanto non è possibile la sua riutilizzazione; tutta l'idrossiprolina del collagene deriva, infatti, dall'idrossilazione della prolina, e l'idrossiprolina urinaria costituisce una preziosa misura dell'avvenuta osteodistruzione.

Gli osteociti costituiscono una popolazione cellulare assai numerosa e con le loro propaggini, contenute nei canalicoli osteocitari (50 per ogni lacuna osteocitaria), rappresentano una enorme massa cellulare vivente, funzionalmente sinciziale, interposta fra t. o. e liquidi interstiziali.

Si calcola che vi siano in media 20.000 osteociti per mm^3 d'osso e che la superficie lacunare e canalicolare ammonti a 250 mm^2 per mm^3 di t. o.

La zona ossea circostante a questo sistema è stata definita «volume di alone» e considerata idonea agli scambi rapidi che gli osteociti eventualmente richiedano sotto opportuna sollecitazione. Si ritiene, infatti, che le operazioni omeostatiche di pronto impiego dell'equilibrio calcemico si svolgano prevalentemente ad opera del sistema osteocitario, particolarmente sensibile all'azione dell'ormone paratiroideo e della calcitonina (v. sopra: *ultrastruttura degli osteociti*).

L'ormone paratiroideo determina un'attivazione della adenilciclasi di membrana delle cellule dell'osso (in particolare degli osteoclasti e degli osteociti), alla quale fa seguito la produzione di 3',5'-adenosinmonofosfato ciclico (cAMP), che deve essere considerato il «secondo messaggero» dell'ormone paratiroideo. La mobilizzazione del calcio è successiva a questo evento biochimico e ad esso proporzionale, come è stato da noi dimostrato valutando il cAMP nel sangue refluo da un arto pagetico e dall'arto controlaterale normale: nel primo, ricco di osteoclasti e, in genere, di cellule ossee, l'effetto ipercalcemico e la produzione di cAMP erano molto maggiori.

L'attivazione dell'adenilciclasi e la conseguente produzione di cAMP sono seguiti da un ingresso di Ca^{2+} nelle cellule bersaglio che sembra essere il *trigger* effettivo finale dell'azione ormonica.

Anche la calcitonina determina un aumento del cAMP plasmatico, ma non sembra che essa agisca sulle cellule dell'osso con l'intermediazione del cAMP, bensì direttamente attivando la pompa del calcio di queste cellule e determinando così la diminuzione del calcio nel citosol responsabile di un effetto antagonista sull'ormone paratiroideo e del conseguente blocco al riassorbimento osseo.

Bibliografia

Avioli L. V., Raisz L. G., *Bone Metabolism and Disease*, in Bondy P. K., Rosenberg L. E., *Metabolic Control and Disease*, 1980, 8 ed., Saunders, Philadelphia.
Bourne G. H., *The Physiology and Biochemistry of Bone*, voll. 1, 2, 3, 1973, 2 ed., Academic Press, New York.
Lenzi F., Caniggia A., *Fisiopatologia e clinica delle osteoporosi diffuse, Relaz. 63° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1962, Pozzi, Roma.
Menczel C., Harell A. eds., *Calcified Tissue. Structural, Functional and Metabolic Aspects*, 1971, Academic Press, New York.
Rasmussen H. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1974, 56, 751.
Vaugham D. J. M., *The Physiology of Bone*, 1970, Oxford Univ. Press, New York.

ANGELO CANIGGIA

IL TESSUTO OSSEO NELL'ECONOMIA GENERALE DELL'ORGANISMO

Il t. o. ha, nell'economia generale dell'organismo, un complesso ruolo funzionale. In quanto costituente fondamentale dello scheletro è essenziale per il sostegno del corpo, per la contenzione e la protezione di organi vitali, per la locomozione e la motilità somatica in genere. Su questi vari aspetti delle funzioni del t. o. si riferisce in dettaglio sotto le voci: BIOMECCANICA; LOCOMOTORE APPARATO; LOCOMOZIONE; OSSO; SCHELETRO. Ma, oltre che per queste funzioni, il t. o. assume un'importanza di primo piano nell'omeostasi dell'organismo (v. OMEOSTASI) in quanto, come già riferito nel precedente capitolo, lungi dall'essere un semplice tessuto strutturale inerte, è sede di una dinamica attività metabolica che gli conferisce un ruolo centrale nel metabolismo minerale, in particolare di quello del calcio e del fosforo. La componente inorganica del t. o., infatti, pari al 70% in peso del tessuto stesso, è formata da idrossiapatite, una varietà di fosfato tricalcico, il quale incrosta, sotto forma di minutissimi cristalli, i fasci di fibre collagene, che sono l'elemento essenziale della componente organica.

Il 99% del calcio totale e l'88% del fosfato totale dell'organismo sono contenuti nello scheletro.

Il calcio è un elemento molto diffuso in natura, ma ben pochi alimenti, a parte il latte e i suoi derivati, ne contengono quantità adeguate alle esigenze della omeostasi calcica. Il livello del calcio nel sangue e nei liquidi interstiziali deve infatti essere mantenuto rigidamente a valori che poco si discostino dai 10 mg%: con concentrazioni sui 5 mg% si verificano importanti disturbi neuromuscolari sfocianti nella tetania e nelle convulsioni, mentre con livelli superiori a 20 mg% si istituisce un grave torpore funzionale del sistema nervoso e del cuore che può provocare, rispettivamente, uno stato comatoso o un arresto cardiaco. Quindi si hanno esigenze di omeostasi (v.) rigorosa e rigida con un approvvigionamento dall'esterno che, tutto sommato, è scarso, ma in presenza di un grosso deposito di calcio nello scheletro: agli 1,5 g di calcio totale dei liquidi extracellulari si contrappongono (in un uomo di 70 kg) i 1000 g di calcio elemento contenuto nelle ossa; in realtà il t. o. risulta essere il vero protagonista dell'omeostasi calcica dell'organismo.

Particolarmente istruttivo al riguardo è l'esperimento di Hastings e Huggins, i quali (1933) dimostrarono che un cane al quale venisse sostituito tutto il sangue con altrettanto sangue depauperato della metà del suo calcio, riusciva per 4 h a mantenere una calcemia normale anche se questa sostituzione veniva effettuata ogni 10 min. Evidentemente il calcio sottratto con la procedura sperimentale descritta era prontamente reintegrato dal tessuto scheletrico il quale consentiva la pronta liberazione del metallo dal suo patrimonio personale.

Digitized by Google

In definitiva, lo scheletro non deve essere considerato una struttura analoga a un'impalcatura inerte, come la sua funzione di sostegno potrebbe indurre a pensare.

È di Amprino e Bairati (1936) il merito di aver richiamato l'attenzione degli studiosi sulla vivacità dei processi di rimodellamento dello scheletro. Questi processi, che hanno inizio nella vita fetale e che, durante l'accrescimento, sono finalizzati soprattutto verso il perfezionamento dimensionale delle strutture scheletriche, persistono vivacissimi per tutta la vita e sono bene apprezzabili fino alla più tarda età. Essi comportano una continua distruzione osteoclastica e una successiva ricostruzione osteoblastica del t. o., che determinano un doppio flusso di calcio e di fosfato dallo scheletro e verso lo scheletro e denotano una considerevole vivacità metabolica del t. o.

Questa attività interviene anche nell'omeostasi acido-base dell'organismo poiché la mobilizzazione dei fosfati dal deposito osseo e l'eliminazione per via urinaria del fosfato mono- o bisodico possono compensare efficacemente le alterazioni di questo equilibrio (Willis, 1970).

Ma il rimodellamento osseo è un processo relativamente lento, mentre l'omeostasi calcica degli umori ha delle esigenze talvolta acutissime. Esistono pertanto meccanismi di più pronto intervento ai fini di mantenere l'equilibrio del calcio nei liquidi circolanti e in quelli interstiziali.

La regolazione di questa attività omeostatica spetta ad un duplice controllo ormonale, esercitato dall'ormone paratiroideo (PTH) e dalla calcitonina (CT), che ha come organi bersaglio più conosciuti gli osteoclasti: il PTH stimola l'attività osteodestruente degli osteoclasti e rende possibile la liberazione di calcio dall'osso; la CT blocca l'attività osteoclastica e diminuisce così il flusso dello ione calcio dallo scheletro al sangue.

Questo meccanismo, tuttavia, sembra inadeguato per una regolazione calcica di pronto impiego; d'altra parte non si possono avanzare seri dubbi sull'attitudine delle cellule dell'osso a operare come protagoniste negli scambi del calcio, né sembra sostenibile una diretta liberazione di calcio dall'osso senza la loro intermediazione: Ramp e Neuman (1971) hanno dimostrato che una coltura di t. o. è perfettamente in grado di regolare la concentrazione di calcio nel *medium* e di reagire alle modificazioni di livello del calcio con processi metabolici attivi.

Notevole importanza viene attribuita per le emergenze di pronto impiego al sistema osteocitario-canalicolare. Gli osteoblasti, una volta ultimato il loro compito osteogenetico, restano imprigionati nella matrice ossea che essi stessi hanno formato e che si è successivamente calcificata. Restano prigionieri nelle lacune osteocitarie e, con le loro espansioni citoplasmatiche, costituiscono una rete anastomotica assai fitta che li collega fra di loro; da un lato, si trovano in contatto con un'estesissima superficie di osso calcificato; dall'altro, comunicano con i fluidi interstiziali e sono in grado di avvertire le sollecitazioni di variazioni ormonali e simili. La grande superficie di contatto di questo sistema con il t. o. spiega la possibilità di una risposta di mobilizzazione o di blocco del calcio che non sarebbe agevole giustificare sulla scorta della sola attività degli osteoclasti.

Il t. o., massima struttura di deposito del calcio, è pertanto il protagonista della regolazione dell'equilibrio calcico dell'organismo grazie alla mediazione delle sue componenti cellulari.

Per altre notizie sul metabolismo del calcio e del fosforo, v. CALCIO, *biochimica* (III, 506); FOSFORO, *il P come bioelemento* (VI, 1890); v. anche: osso.

Bibliografia

Amprino R., Bairati A., *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.*, 1936, **24**, 439.
Capp D. H., *Annu. Rev. Physiol.*, 1970, **32**, 61.
Hastings A. B., Huggins C. B., *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.*, 1933, **30**, 458.
Ramp W. K., Neuman W. F., *Am. J. Physiol.*, 1971, **220**, 270.
Willis M. R., *Lancet*, 1970, **2** (7677), 802.

ANGELO CANIGGIA

OSSESSIONE

F. *obsession.* - I. *obsession.* - T. *Obsession.* - S. *obsesión.*

L'uso psichiatrico del termine *ossessione* è attribuito a Morel (1866); Westphal, nel 1878, ne dette la prima definizione: idee che vengono alla coscienza nonostante la volontà contraria del paziente che le riconosce come abnormi e non pertinenti ai suoi desideri. A P. Janet (1903) si deve il tentativo più autorevole di delineare la sindrome ossessiva. K. Schneider (1925) sottolineò l'esperienza della compulsione soggettiva che accompagna questi contenuti di coscienza. Lewis (1936; 1957) scorge l'essenza dell'o. nella «sterile lotta contro il disturbo», ma mette in guardia contro il pericolo di associare ogni specie di ripetitività o di cerimoniale con l'ossessionalità.

Lo stato dell'umore può assumere un ruolo di primaria importanza nella produzione dei rituali, ma l'inflessibilità della *performance* usualmente attribuita a questi pazienti non è osservabile in ogni caso: un rituale può essere troncato da mezzi esterni con notevole beneficio per il paziente. Oggi i disturbi fobici non vengono più considerati, come una volta, parte della sindrome ossessiva, o, se lo sono, ciò è piuttosto frutto di una decisione arbitraria (Kringlen, 1965).

I sintomi ossessivi possono verificarsi in diverse condizioni psichiatriche e si è soliti definire una nevrosi ossessiva come quello stato in cui i sintomi ossessivi predominano e non sono secondari ad altro disturbo. Va aggiunto, però, che la nevrosi ossessiva, in quanto nevrosi, poggia più sulla sua occasionale tendenza a divenire stabile e sistematizzata che non sulla costanza del suo quadro sindromico.

La sua frequenza è piuttosto rara, specie nei paesi sottosviluppati, né i dati attuali (Beech, 1974) sono sufficienti per stabilire una reale incidenza dei fattori genetici sul suo verificarsi. Il decorso può essere continuo, fluttuante o fasico, e l'inizio può essere anche molto precoce o tardivo, mentre mediamente si osserva verso l'età dei venti anni.

L'o. va tenuta distinta, secondo noi, dalla fobia, cioè dalla paura irrazionale evocata da situazioni specifiche (paura di certi animali, delle piazze, di ambienti chiusi, etc.); invero, nell'ossessivo stanno in primo piano le caratteristiche della coazione (v.): cioè il soggetto sente «resistenza» per la sua attività compulsiva, che viene riconosciuta, in certo modo, come aliena, assurda e sottraentesi al proprio controllo.

Alcuni autorevoli studiosi, per es. Binder (1936), pur affermando che l'o. è un disturbo non solo del pensiero, ma anche delle tendenze e dei sentimenti, riconoscono come elemento primo psicopatologico la *rappresentazione ossessiva*, cioè, in ultima analisi, un disturbo del pensiero. L'o. non viene mai dal di fuori, ha carattere di pertinenza all'Io, non è qualcosa di estraneo a esso, pur disturbando l'Io per la sua assurdità o per il suo rigido dominare e perseverare. In questo senso va inteso il concetto di *psichismo parassita*, che spesso ha condotto a equivoci perché si perde, senza limiti netti, nell'idea prevalente o nell'intuizione delirante, dalle quali spesso è assai difficile distinguerlo.

Nell'o. ciò che viene temuto non è tanto una determinata situazione od oggetto quanto l'insorgenza di un meccanismo di coazione in rapporto a determinate circostanze. Se nell'o., classi-

Digitized by Google

camente intesa, sono assai più evidenti i caratteri del pensiero coatto che non quelli di un disturbo primario dell'emotività, c'è tuttavia un profondo rapporto tra l'ansia e l'o.: spesso è proprio il disturbo ossessivo del pensiero a essere, di per sé, un fattore ansiogeno, indipendentemente dalla maggiore o minore assurdità del contenuto.

Gli aspetti clinici principali dei pazienti ossessivi possono essere riassunti nei seguenti punti.

1) C'è una innegabile tendenza costituzionale al disturbo ossessivo; tratti ossessivi premorbosi sono frequenti.

2) C'è tendenza alla rigidità piuttosto che all'instabilità delle risposte del sistema nervoso vegetativo.

3) Netta è l'inclinazione alle reazioni depressive e netta è la tendenza a controllare l'ansia. Questi caratteri sono così comuni che esigono ulteriori studi in prospettiva.

4) L'inizio dei sintomi avviene molto sovente in un periodo di depressione dell'umore, o di inibizione dell'ansia o di incapacità di eliminare la causa dell'ansia.

5) Assai spesso c'è la rievocazione di avvenimenti vissuti, che potrebbero esser plausibilmente visti come la base per i sintomi specifici. Qui, però, va aggiunto che gli ossessivi con sintomi associati alle loro pulizie intime non ricordano alcun evento *imprinting* solo perché tali eventi si sono verificati molto precocemente.

6) La fissità del comportamento può esser associata con la difficoltà a scegliere (che si manifesta come indecisione).

7) Non sembra giustificato continuare ad affermare che il sintomo ossessivo sia una «difesa» contro l'ansia o la schizofrenia. Le cosiddette «coazioni fredde» che si osservano negli schizofrenici sono tutt'altra cosa.

8) Il miglioramento della depressione o dello stato disforico tende a ripercuotersi favorevolmente sui sintomi ossessivi, specie sulla ruminazione e su certi rituali tardivamente appresi.

Sulla base di questi concetti clinici, frutto delle più recenti osservazioni (Beech, 1974), si possono prospettare le tre seguenti affermazioni di rilievo.

1) I rapporti psicopatologici fra pensiero ossessivo e pensiero schizofrenico, classicamente ammessi, dovrebbero essere revocati in dubbio.

2) I rapporti con le depressioni, sia distimiche che ciclotimiche, già intravisti da K. Bonhoeffer prima degli anni '20 (suo è il concetto di «equivalente» ossessivo di una fase melancolica), vanno sottolineati più vigorosamente di quanto non sia stato fatto finora. Ciò è importante anche ai fini terapeutici: invero, le terapie antidepressive (specie con timoanalettici) sembrano oggi meno votate all'insuccesso delle terapie con neurolettici.

3) Il rapporto preferenziale che l'ossessivo mostra con i sintomi della depersonalizzazione, nella quale, accanto al sentimento di irrealtà, predominano l'autoanalisi tormentosa e l'insicurezza, che si riscontrano così spesso negli stati ossessivi, è ampiamente confermato.

Gli studi psicologici, anche i più recenti (Kline, 1968), sostengono la validità della distinzione fra tratti ossessivi di personalità e nevrosi ossessiva, giustificando così il concetto tipologico schneideriano di personalità abnorme coatta o anancastica (cfr. Lyon).

Contributi fondamentali allo studio della patogenesi dell'o. sono stati apportati da Janet, da Freud (v. PSICOANALISI), da Pavlov (v. CONDIZIONAMENTO).

Sul piano psicoterapeutico è possibile agire sui sintomi, sul disadattamento personale e anche sul disturbo intrapsichico. Oggi si tende sempre più ad applicare la *behavior therapy* e il decondizionamento (ad es. il *biofeedback*); meno, invece, il trattamento psicoanalitico classico; Salzman e lo stesso Sandler, che è un'autorità nel campo, notano che nella letteratura psicoanalitica vi è il continuo bisogno di riesaminare questo argomento, perché molte sono le variabili da cui dipende la regressione delle pulsioni al livello sadico-anale.

Le concezioni psicoanalitiche sulla nevrosi ossessiva, tema principale del 24° Congresso Internazionale di Psicoanalisi (Amsterdam, 1965), sono state riassunte da Anna Freud.

Attualmente si insiste molto sulla regressione delle funzioni dell'Io, che sarebbero caratterizzate dalla tendenza a usare metodi di controllo, cognitivo e percettivo, adatti solo a uno stadio precoce dello sviluppo dell'Io.

Sebbene la teoria psicoanalitica delle o. «mostri uno stato logico precario» (Hill, 1971), essa resta tuttavia la base per ogni approccio psicoterapeutico al problema delle o., componente necessaria, ma non sufficiente, per il loro trattamento, trattamento che è, e deve essere, multidisciplinare, ma che, malgrado tutti gli sforzi, resta ancora ben lontano dall'essere soddisfacente.

V. anche: NEVROSI.

Bibliografia

Beech H. R., *Obsessional States*, 1974, Methuen, London.
Binder H., *Zur Psychologie der Zwangsvorgänge*, 1936, Karger, Basel.
Fenichel O., *The Psychoanalitic Theory of Neurosis*, 1945, Norton, New York.
Freud A., *Int. J. Psychoanal.*, 1966, **47**, 116.
Gebsattel V., *Monatschr. Psychiatr.*, 1938, **99**, 10.
Hill D., *Int. J. Psychoanal.*, 1971, **52**, 1.
Janet P., *Les obsessions et la psychasthénie*, 1911, 2 ed., Masson, Paris.
Kline P., *Br. J. Med. Psychol.*, 1968, **41**, 299.
Kringlen E., *Br. J. Psychiatry*, 1965, **111**, 709.
Lewis A. J., *Proc. Soc. Med.*, 1935-36, **29**, 325.
Lewis A. J., *Acta Neuropsiquiat. Argent.*, 1957, **3**, 323.
Lyon J. R., *Personality Disorders*, 1981, 2 ed., William & Wilkins, Baltimore.
Schneider K., *Arch. Psychiatr. Nervenkr.*, 1925, **74**, 93.

BRUNO CALLIERI

11-OSSI-17-CHETOSTEROIDI: V. STEROIDI; V. anche SURRENALI GHIANDOLE.

OSSIDANTI SOSTANZE

F. *oxydants*. - I. *oxidizing agents*. - T. *Oxydationsmittel*. - S. *substancias oxidantes*.

Dal punto di vista farmacologico *sostanze ossidanti* sono chiamate quelle sostanze capaci di cedere ossigeno libero, e cioè atomico, non legato in forma stabile ad altri elementi per costituire corpi chimici definiti.

L'ossigeno gassoso, presente in forma molecolare (O_2) nella proporzione di ca. 1/5 (esattamente del 20,94%) nell'aria atmosferica, ha un debole potere ossidante nel confronto di altre sostanze, che sono capaci di liberare ossigeno in forma detta *allo stato nascente* o *attivata*. In questa forma l'ossigeno può considerarsi allo stato atomico, e cioè incapace di rimanere libero per la grande affinità a unirsi immediatamente a un altro atomo in legame molecolare stabile (O_2).

Però, nell'atto stesso della sua liberazione, l'ossigeno atomico, o nascente, ha un potere ossidante assai energico e riesce ad attaccare corpi che l'ossigeno molecolare non riesce a ossidare che con estrema lentezza.

In via generale, comunque, gli ossidanti sono tutti, in misura maggiore o minore a seconda dei composti, anti-

Digitized by Google

settici, deodoranti, decoloranti e blandamente astringenti. Da un punto di vista biologico essi vanno considerati come veleni generali del protoplasma, il cui meccanismo d'azione consiste principalmente nell'ossidazione dei gruppi tiolici, in maniera dapprima reversibile due tiogruppi vengono deidrogenati con formazione di un disolfuro:

$$2R\text{—SH} + 1/2O_2 = R\text{—S—S—R} + H_2O;$$

successivamente, con il procedere della reazione, l'ossidazione diventa irreversibile per la formazione di gruppi solfonici (SO_3).

Gli ossidanti rientrano pertanto nel gruppo delle *sostanze tioloprive*: di quelle sostanze, cioè, che bloccano, con meccanismi diversi, i gruppi tiolici (—SH) biologicamente attivi.

I principali ossidanti che trovano applicazione terapeutica sono, a prescindere dall'*ossigeno gassoso* (O_2), l'*ozono* o ossigeno triatomico (O_3), che è una modificazione molecolare dell'ossigeno e che si distingue da questo per l'odore caratteristico; l'*acqua ossigenata* o *perossido di idrogeno* (H_2O_2); il *permanganato di potassio* ($KMnO_4$); il *clorato di potassio* ($KClO_4$).

L'uso terapeutico è soprattutto collegato all'azione locale sulla cute e sulle mucose. Internamente si usa il permanganato di potassio come antidoto per ossidare certi veleni organici (ac. cianidrico e molti alcaloidi tra i quali specialmente la morfina) rendendoli inattivi; gli ossidanti vengono usati anche come collutori, per la disinfezione di piaghe e di ferite, per lavaggi e irrigazioni vaginali e uretrali, etc.; come deodoranti, per la pulizia delle ferite e dei processi suppurativi cronici; infine, come preparazioni igienicosanitarie (l'ozono nella potabilizzazione delle acque).

L'acqua ossigenata, usata troppo ripetutamente nella medicazione delle ferite, riesce dannosa perché ostacola la formazione del tessuto di granulazione e la guarigione della ferita; usata a contatto di grossi vasi può penetrare in circolo ancora indissociata e quivi liberare ossigeno dando embolie gassose. Il permanganato di potassio in soluzione al 5-6% è caustico per le mucose. Il clorato di potassio riesce tossico attraverso un duplice meccanismo: sia per lenta liberazione di ossigeno nascente che provoca ossidazioni, sia per la formazione di ac. clorico che distrugge i globuli rossi e determina la trasformazione dell'emoglobina in metemoglobina ed ematina.

In complesso si tratta di sostanze il cui impiego deve essere prudente, soprattutto per quelle che sono largamente usate (come l'acqua ossigenata), all'infuori degli specifici limiti terapeutici e igienicosanitari, per ragioni estetiche o ritenute tali, come la decolorazione di macchie pigmentarie cutanee, lo schiarimento dei capelli e lo sbiancamento dei denti.

V. anche: ANTISETTICI E DISINFETTANTI (II, 392).

ENRICO ADAMI

OSSIDAZIONI BIOLOGICHE

F. *oxydations biologiques*. - I. *biologic oxidations*. - T. *biologische Oxydatione*. - S. *oxidaciones biológicas*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

Con il termine *ossidazione biologica* s'intende indicare il processo biochimico che si realizza attraverso una reazione di ossidoriduzione.

Ossidoriduzione (v.) è ogni reazione chimica che comporti il trasferimento di elettroni fra un composto chimico donatore (riducente) e un composto accettore (ossidante). Questo tipo di reazione rappresenta uno dei più importanti strumenti molecolari selezionato dall'evoluzione degli organismi viventi per modificare la composizione del proprio interno e dell'ambiente circostante. L'utilizzazione biologica delle ossidoriduzioni ha due effetti fondamentali. Il primo è quello di ottenere « energia » chimica per la realizzazione dei processi termodinamicamente sfavoriti, e si realizza essenzialmente nei mitocondri (v.); il secondo è quello di cambiare la struttura chimica di determinati composti al fine di renderli più adatti alle reazioni del loro ulteriore metabolismo o comunque al loro destino finale nell'organismo (ad es., escrezione, detossificazione, etc.) e ha luogo primariamente nei microsomi (v. CELLULA, III, 1361; RETICOLO ENDOPLASMATICO).

Intese nel loro senso più ampio le ossidoriduzioni biologiche hanno una funzione anche più vasta. Prendiamo, ad es., la tendenza degli elettroni a muoversi da molti riducenti verso l'ossigeno, che è l'ossidante biologico più importante per quanto riguarda i due tipi di utilizzazione summenzionate. In questi casi il movimento degli elettroni comporta *separazione fisica delle cariche*, cioè la formazione del prodotto di ossidazione del riducente e di derivati ridotti dell'ossigeno come H_2O e H_2O_2. Alle volte, però, questo movimento elettronico non comporta separazione, ma semplice *delocalizzazione di cariche nel legame*. Così una volta che si è formata acqua per addizione di protoni e elettroni all'O_2, gli elettroni continuano a spostarsi verso l'ossigeno all'interno dei legami covalenti dell'acqua, dando origine al carattere altamente polare dell'acqua stessa. Nella combinazione fra O_2 e Hb, gli elettroni di valenza del Fe^{2+} dell'eme si delocalizzano sull'ossigeno e questo processo ossidoriduttivo è alla base dell'alta affinità reciproca; solo in condizioni particolari, però, si forma metemoglobina, con conseguente liberazione di H_2O_2.

Numerose ossidoriduzioni intervengono nelle vie metaboliche di glicidi e lipidi. In particolare, la maggior parte di queste reazioni sono collegate alla biosintesi dell'ATP (v. ADENOSINTRIFOSFORICO ACIDO). Si può dire che il risultato fondamentale delle ossidoriduzioni biologiche, ai fini del fabbisogno energetico degli organismi viventi, è quello di stabilire una concentrazione di ATP a stato stazionario sufficiente a fornire una riserva di radicali fosforici facilmente trasferibili ad altre molecole. La fonte primaria di questi processi è sempre un trasferimento di elettroni, termodinamicamente favorito e reso, per di più, cineticamente compatibile con le esigenze della vita, dalla presenza di enzimi specifici.

Un modo conveniente di affrontare concettualmente il problema delle ossidoriduzioni è, come in molti altri casi di rilevanza generale in biologia, quello di porsi da un punto di vista evolutivo. Inizialmente la fonte di elettroni era rappresentata da sostanze organiche ridotte, sintetizzate abiologicamente nell'atmosfera altamente riducente del pianeta primitivo.

La glicolisi (v.; v. anche: GLICIDI) rappresenta tuttora un esempio di questi processi: nell'ossidazione della 3-fosfogliceraldeide si formano NADH e ATP che sono potenzialmente utilizzabili per le fasi biosintetiche. Que-

Digitized by Google

sto tipo di trasferimento elettronico è strettamente condizionato dalla quantità di materiale organico ridotto disponibile e dalla possibilità di biosintetizzare questo materiale, una volta degradato. Per di più esso è poco efficiente nella sintesi di ATP. Infatti si forma un solo ATP per ogni singola ossidazione di substrato provvista della sufficiente energia libera e del congruo sistema di accoppiamento: nel caso specifico l'enzima 3-fosfogliceraldeidedeidrogenasi. È chiaro che in queste condizioni lo sviluppo della vita è fortemente limitato. Alcuni organismi primitivi si trovarono nelle condizioni di sfruttare l'energia solare per ottenere elettroni il cui trasferimento potesse essere accoppiato alla biosintesi di NADH e ATP. Gli elettroni vengono in questo caso liberati da sistemi coniugati (ad es., clorofilla), cioè molecole organiche ricche di elettroni delocalizzati che sono portati finalmente ad alta energia dalla radiazione luminosa. Queste fonti di elettroni vengono per di più rigenerate in maniera che non richiede lunghi processi biosintetici. Basta riprendere l'elettrone da una fonte inorganica praticamente inesauribile, come l'H_2, l'H_2S, l'H_2O. L'H_2O, in particolare, è la molecola più abbondante del pianeta e, cedendo elettroni nella fotosintesi sviluppa grandi quantità di ossigeno.

L'ossigeno, accumulatosi sul pianeta in milioni di anni di fotosintesi, viene a sua volta utilizzato come accettore di elettroni per rigenerare H_2O. Infatti l'energia che si può liberare dal trasferimento di elettroni da una molecola organica del tipo del glicoso all'ossigeno è molto più alta di quella che si libera riducendo il NAD come avviene nella fermentazione glicolitica. Ma la possibilità di accoppiamento di questa energia alla biosintesi di ATP si realizza solamente con l'instaurarsi di un sistema di membrane incorporanti proteine con proprietà molecolari particolari. Fra queste proprietà, quelle precipue sono: la liberazione di protoni nello stato ridotto e la capacità di trasferire 4 elettroni all'O_2, liberando H_2O. Il ciclo del citrato e gli altri sistemi di degradazione ossidativa mitocondriale sono l'esempio più noto di questo nuovo modo di sfruttare le ossidoriduzioni. Dalla fermentazione, attraverso la fotosintesi, si passa alla respirazione.

Una considerazione finale è che l'uomo, nella sua evoluzione tecnica e scientifica, ha ribadito il fatto che le ossidoriduzioni sono le principali fonti di energia del pianeta. Tutti i principali processi industriali volti a liberare energia sfruttano la tendenza spontanea degli elettroni a muoversi verso sostanze con proprietà elettroaffini: in particolare l'ossigeno. Un esempio per tutti: la combustione dei prodotti petroliferi.

Potenziali di ossidoriduzione

Dobbiamo ora menzionare la metodologia mediante la quale i processi descritti più sopra vengono studiati in maniera quantitativa. È soprattutto importante esprimere la quantità di energia libera coinvolta, in determinate condizioni, in una reazione di ossidoriduzione, per valutarne la validità termodinamica a produrre la sintesi di determinati legami. Va poi valutato l'aspetto cinetico, cioè l'efficacia catalitica dei vari enzimi deputati ad accelerare i processi ossidoriduttivi. Occorre vedere, infine, i meccanismi con i quali gli organismi viventi realizzano l'accoppiamento di sintesi chimiche a trasferimenti elettronici; questa parte non verrà però trattata nel presente articolo e per essa si rimanda alle voci specifiche (v. MITOCONDRI; RETICOLO ENDOPLASMATICO; FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA).

Il primo aspetto implica la misura del potenziale di ossidoriduzione (v. OSSIDORIDUZIONE) dei composti interessati a un trasferimento mutuo di elettroni. Questo parametro ci dà la misura della tendenza degli elettroni a uscire da una molecola in presenza di altre molecole la cui struttura sia adatta a riceverli. Maggiore è questa tendenza, maggiore è la quantità di prodotto che si forma a equilibrio da determinate concentrazioni di reagenti. Questo significa che si fa più lavoro chimico, cioè la reazione ha rilasciato più energia libera. Se gli elettroni in questione sono più di uno il passaggio potrà interessarli tutti o in parte, sempre a seconda della natura della sostanza ricevente. Una stessa molecola, in altre parole, può trasformarsi in uno o più fra i suoi derivati a diverso contenuto elettronico: cioè, può dar luogo a diverse coppie di ossidoriduzione, e il potenziale di ossidoriduzione è differente in ciascun caso. Un'evidente analogia si può fare con una centrale idroelettrica: la potenza erogata è proporzionata al salto dell'acqua e alla portata in l/sec della cascata. Il dislivello dell'acqua corrispondente alle elettronegatività relative delle sostanze che scambiano elettroni, la portata al numero di elettroni trasferiti.

Lo studio delle proprietà elettrochimiche delle sostanze si fa mediante l'uso di *elettrodi*, cioè di bacchette metalliche immerse in soluzioni e collegate a un sistema che registra il flusso di elettroni. In genere si tratta di metalli che, come il platino, conducono gli elettroni senza prendere parte a reazioni di ossidoriduzione (elettrodi inerti). Infatti il potenziale dei sistemi ossidoriduttivi si misura mettendo in contatto elettrico soluzioni di due coppie di ossidoriduzioni (ossidante e riducente delle stesse specie: ad es., rame ridotto, Cu^+, e rame ossidato, Cu^{2+}) in due compartimenti separati, con un filo elettrico congiungente i due elettrodi. Si impedisce così la miscela delle due soluzioni, e si misura la tendenza degli elettroni a muoversi verso l'uno o l'altro dei due sistemi senza passaggio attuale di corrente, cioè potenziometricamente. Una differenza di potenziale è stabilita da una resistenza, in modo da impedire il flusso elettronico, e pertanto risulta uguale e contraria a quella esistente tra i due sistemi. In questo modo, il potenziale di qualsiasi sistema di ossidoriduzione (inorganico, organico o biologico) può essere messo a confronto con un altro o misurato con un sistema di riferimento arbitrario (ad es., l'elettrodo a idrogeno, costituito da un elettrodo di spugna di platino, attraverso cui passa H_2 gassoso a 1 atm e immerso in una soluzione 1 M di H^+).

Dalla differenza di potenziale misurato si risale al potenziale chimico, cioè alla quantità di lavoro chimico utile estraibile dalla reazione. In questo caso si tratta di elettroni che possono essere convogliati su altri sistemi capaci di scambiarli. Espresso in kcal/mol, questo potenziale chimico ci dà l'energia libera, ΔG, rilasciata nella reazione. Anticipiamo da adesso che la membrana mitocondriale (v. MITOCONDRI) lavora allo stesso modo: la differenza di potenziale fra NADH e ossigeno è trasformata in flusso di elettroni attraverso proteine di membrana che rispondono al passaggio degli elettroni con fenomeni in parte dissipativi (calore) e in parte conservativi dell'energia libera (sintesi dell'ATP).

La differenza di potenziale che si misura nelle condizioni standard (cioè a concentrazione dei reagenti 1 M, o 1 atm per i gas) è indicata come ΔE_0. Il suo negativo, moltiplicato per il numero degli elettroni scambiati e per il valore numerico della carica elettrica di una mole di elettroni (costante di Faraday, F = 23,056 kcal/mol) ci dà la variazione di energia libera di una reazione di ossidoriduzione:

$$\Delta G_0 = -nF\Delta E_0$$

Il $\Delta E_0'$ di alcune reazioni di importanza biologica è riportato nella tab. I, essendo $\Delta E_0' = \Delta E_0$ a pH 7; infatti a molte di queste reazioni partecipano anche ioni idrogeno, per cui l'equilibrio dipende dal pH.

Gli enzimi delle ossidoriduzioni

Il raggiungimento dell'equilibrio delle ossidoriduzioni è accelerato nei sistemi biologici dalla presenza di enzimi specifici.

Digitized by Google

TAB. I. POTENZIALI DI OSSIDORIDUZIONE DI ALCUNI SISTEMI IMPORTANTI IN BIOLOGIA ($\Delta E_0'$ IN V)

$O_2 + 4H^{\oplus} + 4e^{\ominus}$	⟶	2 H_2O	+ 0,815
$NO_3^{\ominus} + 2H^{\oplus} + 2e^{\ominus}$	⟶	$NO_2^{\ominus} + H_2O$	+ 0,421
Ferricianuro + $e^{\ominus}$	⟶	Ferrocianuro	+ 0,36
$O_2 + 2H^{\oplus} + 2e^{\ominus}$	⟶	H_2O_2	+ 0,295
$Fe^{3\oplus}$ – citocromo c + $e^{\ominus}$	⟶	$Fe^{2\oplus}$ – citocromo c	+ 0,254
Ubichinone + $2H^{\oplus} + 2e^{\ominus}$	⟶	Ubi-idrochinone	+ 0,10
Ac. deidroascorbico + $2H^{\oplus} + 2e^{\ominus}$	⟶	Ac. ascorbico	+ 0,058
Blu di metilene ossidato + $2H^{\oplus} + 2e^{\ominus}$	⟶	Blu di metilene ridotto	+ 0,011
Fumarato + $2H^{\oplus} + 2e^{\ominus}$	⟶	Succinato	+ 0,031
Glutatione + $2H^{\oplus} + 2e^{\ominus}$	⟶	Glutatione ridotto	− 0,10
Riboflavina + $2H^{\oplus} + 2e^{\ominus}$	⟶	Diidroriboflavina	− 0,208
NAD + $H^{\oplus} + 2e^{\ominus}$	⟶	NADH	− 0,32
NADP + $H^{\oplus} + 2e^{\ominus}$	⟶	NADPH	− 0,324
$Fe^{3\oplus}$ – ferredossina (*Clostridium*) + $e^{\ominus}$	⟶	$Fe^{2\oplus}$ – ferredossina	− 0,413
$2H^{\oplus} + 2e^{\ominus}$	⟶	H_2*	− 0,414
$Fe^{3\oplus}$ – ferredossina (spinacio) + $e^{\ominus}$	⟶	$Fe^{2\oplus}$ – ferredossina	− 0,432

* Ricordare che il ΔE_0 di questo sistema (cioè ad $H^{\oplus}$ = 1*M* e H_2 = 1 atm) è = 0.

Ossidasi

Le ossidasi riducono direttamente l'ossigeno molecolare e si differenziano a seconda che producano H_2O_2 o H_2O.

a) Le ossidasi che formano H_2O_2 hanno una funzione preminente di modificazione di substrato, preparatoria a ulteriori destini metabolici più specializzati. Un caso eloquente è quello delle ossidasi degli acidi grassi a lunga catena presenti nei perossisomi, che portano a una serie di reazioni identiche alla β-ossidazione, con la differenza che l'enzima che catalizza la formazione dell'ac. grasso, α,β-insaturo (v. LIPIDI), è un'ossidasi invece di una deidrogenasi.

Gli acidi grassi a corta catena così prodotti vengono poi trasportati al mitocondrio per la β-ossidazione (v. LIPIDI). Le ossidasi perossisomali contengono FAD (v. COENZIMI) e reagiscono direttamente con l'O_2 formando H_2O_2, al contrario degli enzimi mitocondriali dell'ossidazione, che reagiscono con l'ubichinone della catena respiratoria (v. MITOCONDRI).

Un'altra ossidasi flavinodipendente è la *glicoso-ossidasi* (FAD) del *Penicillium notatum*, che trasforma il glicoso in gluconato, e che è usata nel laboratorio chimico-clinico per la determinazione della glicemia. Nella versione su striscia di carta, questa procedura sfrutta, appunto, una reazione colorata prodotta dall'H_2O_2 generata nell'ossidazione del glicoso. Contengono FAD anche le *D-aminoacidossidasi* del rene e la *L-aminoacidossidasi* del veleno di serpente che deaminano gli aminoacidi a chetoacidi. Le *aminossidasi* catalizzano una reazione analoga sulle amine, trasformandole in aldeidi. Esse sono preposte alla regolazione del livello metabolico delle amine biologiche (ad es., l'istamina): contengono FAD nel caso degli enzimi mitocondriali, mentre contengono rame nel caso dell'enzima citoplasmatico. A quest'ultima categoria appartiene la *lisinaossidasi* responsabile delle reazioni dei gruppi ε-aminici della lisina nel collageno, che portano alla formazione dei legami crociati (v. COLLAGENE).

L'*uratossidasi* contiene anch'essa rame ed è utilizzata per la determinazione analitica dell'ac. urico. È localizzata nei perossisomi.

b) Le ossidasi che formano H_2O sono caratterizzate dalla presenza, nella stessa molecola, di più centri per il trasporto degli elettroni. Questa proprietà è essenziale, data la stechiometria della reazione con l'ossigeno. Sono sempre metalloenzimi. Il più importante è la *citocromo-c-ossidasi*, enzima terminale delle catene di trasporto elettronico accoppiate con la sintesi dell'ATP (v. CITOCROMOSSIDASI; MITOCONDRI; FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA). Mentre nei procarioti contiene solo eme, l'enzima dei mitocondri delle cellule eucariotiche contiene due gruppi eme e due ioni rame per unità funzionale. È una proteina fortemente legata alla membrana mitocondriale, fatta di 6 o 7 subunità, 3 delle quali (le più grandi) sono codificate dal DNA mitocondriale. Nelle piante esistono la *laccasi* e l'*ascorbatossidasi*, contenenti 4 atomi di rame per unità funzionale; non sembra siano collegate alla sintesi dell'ATP, bensì a modificazioni specializzate di substrati, come, ad es., la produzione di lacca e lignina da parte della laccasi. Sono enzimi intensamente colorati in azzurro. Analoghe proprietà ha la *ceruloplasmina* del plasma dei mammiferi; considerata anche un trasportatore ematico di rame, data la sua carenza nel morbo di Wilson, un disturbo genetico del deposito organismico di questo metallo, ha anche una attività ossidasica. Si pensa che il suo substrato fisiologico possa essere il Fe^{2+} assorbito come tale dall'intestino, ma trasportato nel sangue dalla transferrina come Fe^{3+}, per essere poi utilizzato nei siti di sintesi dell'eme dove viene nuovamente ridotto.

Ossigenasi

Questi enzimi portano all'incorporazione di atomi di ossigeno nel substrato, non a partire dall'ossigeno dell'acqua (come, ad es., nella formazione di chetoacidi dall'ossidazione di aminoacidi), bensì a partire dall'O_2 molecolare. In questo modo, il trasferimento del potere riducente all'ossigeno è direttamente accoppiato a un processo di biosintesi. Spesso queste reazioni richiedono membrane biologiche specializzate (ad es. microsomi [v. RETICOLO ENDOPLASMATICO]).

A seconda del numero di atomi di ossigeno incorporato si distinguono in diossigenasi e monossigenasi.

1. *Diossigenasi*. – In genere l'incorporazione dell'ossigeno porta all'apertura di un anello aromatico con formazione di un dicarbonile. Le diossigenasi contengono ferro-non-eme, meno la triptofanossigenasi che contiene ferro eminico e la quercitinasi (attiva su un flavonoide vegetale) che sembra contenere rame.

2. *Monossigenasi*. – Un atomo di ossigeno entra nel substrato, che così è ossidrilato (o idrossilato: questi enzimi sono chiamati anche idrossilasi). Richiedono una fonte equivalente di riduzione per trasformare in H_2O il secondo atomo di ossigeno: essa è costituita spesso da

Digitized by Google

TAB. II. ALCUNE MONOSSIGENASI O IDROSSILASI

Monossigenasi	Collocazione metabolica	Cofattore	Cosubstrato
Prolilidrossilasi	Formazione di ossiprolina nel procollageno	Fe	α-chetoglutarato (+ ascorbato*)
Dopamina-β-idrossilasi	Formazione della noradrenalina	Cu	Ascorbato
Citocromo P-450	Idrossilazioni microsomali	Fe-eme	NADPH**
Tirosinasi	Formazione della DOPA	Cu	DOPA
Fenilalanina-idrossilasi	Formazione della tirosina	Biopterina	NADPH

* L'ascorbato in quest'enzima serve a ridurre il metallo prostetico, non l'ossigeno. Non è quindi un vero cosubstrato come nell'enzima seguente.
** Gli equivalenti di riduzione arrivano all'enzima attraverso una catena di trasporto specifica.

una molecola specifica (cosubstrato: NADPH, ascorbato, α-chetoglutarato, etc.). Altre volte si tratta del prodotto stesso dell'idrossilazione: il substrato è prima ossigenato, ma poi ulteriormente ossidato (ossidasi a funzione mista). Sono enzimi di grande importanza metabolica, specialmente nel metabolismo degli aminoacidi aromatici e delle catecolamine (v.). Contengono vari gruppi prostetici, come appare dalla tab. II.

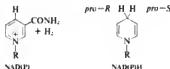
Deidrogenasi

Con tale denominazione si intendono gli enzimi che catalizzano l'ossidazione di substrati, trasferendo idrogeno molecolare ad altri accettori con più alto potenziale di riduzione, ma non all'ossigeno. Questo fatto è dovuto all'impossibilità dei loro centri attivi di mettere in atto quei meccanismi che permettono un rapido passaggio di elettroni all'ossigeno.

Si possono classificare in base al coenzima.

1. *Deidrogenasi piridiniche.* – Contengono NAD e NADP (v. ACCETTORI; COENZIMI); in genere legati con costanti di associazione relativamente basse. Il coenzima si può considerare, da questo punto di vista, quasi un secondo substrato o prodotto. In effetti partecipa a molte reazioni in eccesso rispetto all'enzima e si accumula nella forma ossidata o ridotta. Queste forme vengono poi utilizzate da altre deidrogenasi per la conversione di altri substrati.

Il meccanismo ossidoriduttivo comporta l'attacco e la rimozione di un atomo di idrogeno in posizione *para* rispetto all'azoto piridinico, con assoluta stereoaspecificità per una delle posizioni possibili, chiamate nella moderna nomenclatura, *pro-R* e *pro-S*.

H, CONH₂, + H₂, N, R — NAD(P) → *pro−R* H H *pro−S*, N, R — NAD(P)H

Alcol-, lattato-, malato- e isocitratodeidrogenasi scelgono l'idrogeno *pro-R*, mentre 3-fosfogliceraldeide-, glicoso-6-fosfato-, 6-fosfogluconato- e glutammatodeidrogenasi trasferiscono l'idrogeno *pro-S*. La stessa stereospecificità vale per i substrati. Anche se la dimostrazione non è definitiva, si pensa che i due elettroni coinvolti nell'ossidoriduzione siano trasportati su un unico atomo di idrogeno sotto forma di ione idruro (H^-).

Gli spettri ottici delle forme ridotte dei coenzimi piridinici si differenziano nettamente da quelli delle forme ossidate per una banda di assorbimento a 340 nm. Questa proprietà ha una vasta applicazione analitica. Infatti molti substrati e molti enzimi possono essere determinati sfruttando la riduzione del NAD o del NADP o direttamente o mediante una reazione accoppiata.

2. *Deidrogenasi flaviniche.* – Hanno come coenzimi il FAD e l'FMN (v. COENZIMI). Al contrario dei coenzimi precedenti, questi sono legati fortemente ai loro enzimi. In genere sono più ossidanti della deidrogenasi piridinica, ma questo dipende dalla proteina specifica, in particolare dalla forza di legame con il coenzima. Spesso, infatti, riossidano NAD ridotto, ma intervengono altrettanto spesso nella deidrogenazione diretta di substrati. Le flavine possono trasportare ambedue gli atomi di idrogeno, come si vede in fig. 1. Anche se molteplici meccanismi di trasferimento sono possibili, incluso il trasferimento di idruri, la caratteristica delle flavine è quella di formare semichinoni stabili. Per questo si pensa che il meccanismo più comune sia quello del trasferimento consecutivo di un atomo di idrogeno e di un elettrone con formazione di radicali sia del substrato che del coenzima. Il semichi-

A: H_3C, H_3C, N, N, NH, O, O, R
B: H_3C, H_3C, N, N, NH, O, O, R, H
C: H, H_3C, H_3C, N, N, NH, O, O, R, H

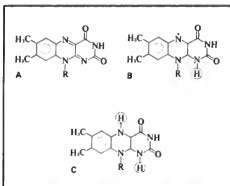



Fig. 1. Le flavine come trasportatrici di atomi di idrogeno. *A*) Flavina ossidata; *B*) flavina semiridotta o semichinone o radicale libero della flavina; *C*) flavina ridotta.

Digitized by Google

none spiega anche la reattività delle flavoproteine con l'ossigeno (ossidasi flaviniche).

È probabile che il legame con proteine diverse dia luogo a meccanismi differenti, che hanno come conseguenza il comportamento del flavoenzima come deidrogenasi od ossidasi.

Proteine non autossidabili trasportatrici di elettroni (transelettronasi)

In molti sistemi biologici gli elettroni sono convogliati dalle deidrogenasi, che li estraggono dai substrati, all'accettore terminale (ad es., ossigeno) attraverso passaggi intermedi, a potenziale di ossidoriduzione crescente. In genere, questo permette un accoppiamento energetico più efficiente. In questi passaggi sono coinvolte proteine di vario tipo, qui trattate insieme in base all'unica caratteristica comune: quella di non reagire direttamente, né con i substrati metabolici né con l'ossigeno. In genere sono proteine a basso peso molecolare.

1. *Contenenti flavina.* – Prendono il nome di flavodossine o azotoflavine, sono presenti soprattutto nei sistemi batterici di fissazione dell'N_2, dove trasportano elettroni, mediante FMN, fra il NADPH e il sistema della nitrogenasi. Il loro $\Delta E_0'$ è molto basso, fra -400 e -200 mV.

2. *Contenenti ferro-solfo.* – Il termine ferro-solfo definisce un complesso specifico di coordinazione del ferro con solfo proteico, scoperto per la prima volta in proteine batteriche e vegetali dette *ferredossine* e poi riscontrato anche in sistemi più complessi degli organismi superiori, come, ad es., la xantinossidasi o la succinato-deidrogenasi.

In genere il sito attivo è costituito da una struttura tetraedrica in cui atomi di ferro sono circondati da residui di solfo. Esistono vari tipi di queste proteine, tutte molto piccole e a potenziale in genere molto basso (-400 mV). Ricordiamo la *rubrodossina*, proteina batterica di p. m. ca. 6000 e le *ferredossine*, o proteine « a solfo labile », in quanto lo solfo si libera facilmente per acidificazione ed è costituito da residui di solfuro inorganico interdispersi regolarmente nella matrice proteica.

Le proteine a ferro-solfo « labile », pur non reagendo funzionalmente con l'ossigeno, sono estremamente sensibili all'inattivazione ossidativa.

3. *Contenenti eme (citocromi).* – Comprendiamo in questa sezione, in senso stretto, i trasportatori emoproteici di un elettrone, non autossidabili. Alcune ossidasi e ossigenasi (citocromossidasi e citocromo P-450) vengono incluse, per questioni di struttura e di caratteristiche spettroscopiche, in questa nomenclatura. I citocromi (v.), in senso stretto, sono piccole proteine, classificate, con le lettere minuscole dell'alfabeto, in base al tipo di eme contenuto e al potenziale di ossidoriduzione. Daremo una descrizione particolare, a titolo di esempio, del *citocromo c.*

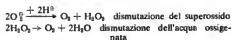
È una delle proteine meglio conosciute, sia dal punto di vista della struttura e della funzione del gruppo prostetico, che dal punto di vista delle variazioni evolutive della parte proteica. È una proteina della membrana mitocondriale, ma è solubile e pertanto facilmente estraibile e caratterizzabile. Contiene 104 residui amminoacidici (p. m. $\simeq$ 13.000) ed è praticamente ubiquitaria negli eucarioti. Il legame del gruppo eme, costituito da protoporfirina IX, con la proteina, è molto più forte che nell'emoglobina. Infatti il ferro è coordinato, oltre che da una istidina in 5ª posizione, anche in 6ª posizione (metionina 80). Inoltre, il gruppo eme è posto all'interno della proteina in posizione praticamente inaccessibile a interazione con il solvente. Il citocromo e non può quindi legare ossigeno e trasporta un elettrone per volta, oscillando fra le valenze 2 e 3 del ferro. Ambedue le valenze sono stabili e si caratterizzano per una tipica differenza dei loro spettri di assorbimento nel visibile che può essere sfruttata a scopi analitici. Il meccanismo di ossidoriduzione del citocromo c è stato molto studiato, dato che è un caso tipico di trasporto elettronico fra proteine e della presenza di un centro ossidoriduttivo schermato da reazioni con molecole esterne mediante una matrice proteica molto rigida. Questo meccanismo di conduzione elettronica attraverso la proteina è estremamente efficiente (i citocromi sono trasportatori molto « veloci ») e ha alcune analogie con la conduzione attraverso metalli in stato solido (« tunnel » elettronico).

4. *Contenenti rame.* – Anche in questo caso si tratta di piccole proteine contenute nelle catene respiratorie di batteri (azurina) o cloroplasti (plastocianina). Hanno una funzione e un meccanismo di azione simili ai citocromi, con i quali spesso scambiano direttamente elettroni nelle varie vie di trasporto.

Superossidodismutasi, catalasi e perossidasi

L'utilizzazione completa del potenziale chimico della riduzione dell'ossigeno comporta il trasferimento di tutti e quattro gli elettroni che esso può accettare, e quindi la formazione di H_2O. In effetti, H_2O e ossigeno sono i due componenti dei sistemi ossidoriduttivi più efficienti dal punto di vista energetico (catena mitocondriale, fotosintesi, catene microsomali). È stato però osservato che forme intermedie di riduzione dell'ossigeno, cioè, quella con un solo elettrone o ione superossido (O_2^-) e quella con 2 elettroni, o acqua ossigenata (H_2O_2), si formano in quantità misurabili durante il trasporto elettronico in molti compartimenti cellulari (mitocondri, microsomi e anche batteri) che pure sono provvisti dei sistemi enzimatici capaci di produrre H_2O. Questo può avvenire per una alterazione del trasporto elettronico compatibile con il normale funzionamento del sistema o per l'intervento di alcune sostanze che interferiscono con la formazione di H_2O.

Fra queste sostanze vi sono molti farmaci, soprattutto antiprotozoari e antiblastici. Le due forme di riduzione parziale dell'ossigeno, O_2^- e H_2O_2, sono potenzialmente tossiche. Le loro reazioni portano all'accumulo di prodotti di perossidazione dei lipidi di membrana in seguito a reazione di addizione ai doppi legami dei lipidi insaturi. Questi perossidi avrebbero un'azione litica sulle membrane. Ne consegue una accelerata degradazione delle membrane biologiche, che è, sembra, alla base dell'invecchiamento (o senescenza) delle cellule e, conseguentemente, degli organismi. Sembra che alcuni dieni coniugati come il β-carotene o la Vit. E possono avere un'azione protettiva in questi processi, reagendo con i perossidi dei lipidi e neutralizzandone così l'azione. Esisterebbe però anche la possibilità di una difesa antiossidante di tipo catalitico. Infatti sono stati scoperti enzimi capaci di accelerare lo scambio di elettroni fra due molecole di superossido e fra due molecole di acqua ossigenata. Le due reazioni sono le seguenti:

$$2O_2^- \xrightarrow{+2H^+} O_2 + H_2O_2 \quad \text{dismutazione del superossido}$$
$$2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O \quad \text{dismutazione dell'acqua ossigenata}$$

L'accoppiamento fra le due reazioni porta alla rapida scomparsa di ambedue le forme tossiche, che sono riconvertite nelle due forme bioutilizzabili, cioè O_2 e H_2O. Queste conversioni non producono energia, ma hanno una funzione detossificante. Gli enzimi che le catalizzano prendono il nome di *superossidodismutasi* e *catalasi*. Le

prime contengono come cofattore il rame negli enzimi del citoplasma degli eucarioti, mentre contengono manganese nei mitocondri e in alcuni batteri. La maggior parte delle superossidodismutasi batteriche contiene ferro non-eminico.

La catalasi è un'emoproteina con localizzazione pressoché esclusiva nelle cellule parenchimali, all'interno dei perossisomi, che in effetti producono una grande quantità di H_2O_2 nel processo di degradazione degli acidi grassi (v. sopra). Sono ambedue enzimi molto veloci, fra i più efficienti conosciuti.

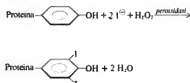
Esistono anche altri enzimi che trasformano l'H_2O_2 in H_2O, e cioè le *perossidasi*. La reazione da loro catalizzata, per di più, ha una maggiore efficienza fisiologica in quanto trasforma dei substrati ossidabili in molecole spesso utili all'organismo per altre funzioni.

La reazione è la seguente:

$$AH_2 + H_2O_2 \rightarrow A + 2H_2O$$

In questo modo agisce la *perossidasi tiroidea* che utilizza come fonte di riducente lo ioduro per iodurare dei residui tirosinici della tireoglobulina. La reazione è la seguente:

Proteina–⟨anello benzenico⟩–OH + 2 $I^{\ominus}$ + H_2O_2 $\xrightarrow{perossidasi}$

Proteina–⟨anello benzenico (I, I)⟩–OH + 2 H_2O

Agiscono in maniera analoga le perossidasi dell'ovaio (*ovoperossidasi*), che, durante la fecondazione, portano, mediante reazioni di perossidazione, all'indurimento delle proteine della teca ovarica: in tal modo impediscono la penetrazione di ulteriori spermi. In questi casi l'H_2O_2 diviene un metabolita utile, e sono stati in effetti scoperti dei sistemi ossidasici che la producono in gran quantità. Il meglio caratterizzato di questi sistemi è la cosiddetta ossidasi del NADPH della membrana dei leucociti polimorfonucleati. Questa ossidasi è attivata specificamente dagli stimoli alla fagocitosi, che è la funzione di queste cellule del sangue. La sua attività porta all'accumulo, nel vacuolo fagocitico, di grandi quantità di O_2^- e H_2O_2. Quest'ultima viene utilizzata da una perossidasi specifica, la *mieloperossidasi*, per clorinare perossidativamente le pareti dei microrganismi inglobati, con conseguente morte delle cellule fagocitate.

Altre perossidasi sembrano però avere un ruolo puramente difensivo verso i perossidi. È questo il caso della *glutationperossidasi*, che converte il glutatione (v.) nel suo disolfuro per mezzo dell'H_2O_2. Il glutatione ridotto viene poi rigenerato da una glutationriduttasi che utilizza il NADPH prodotto dalla glicoso-6-fosfatodeidrogenasi del ciclo dei pentosi (v. GLICIDI). Più che la carenza di catalasi, la carenza di glutationperossidasi, glutationriduttasi e anche glicoso-6-fosfatodeidrogenasi provocano, nel globulo rosso, danni alla membrana (emolisi). Questo indicherebbe che la glutationperossidasi è l'enzima della rimozione fisiologica dell'H_2O_2 nel globulo rosso, particolarmente esposto a O_2^- e H_2O_2 per via dell'autossidazione dell'emoglobina. Queste carenze sono alla base delle malattie emolitiche note come « anemia da primachina » e « favismo ». Infatti, i farmaci antimalarici e alcuni glicosidi delle fave appartengono alla categoria di molecole (v. sopra) che facilitano la riduzione parziale dell'O_2 e perciò risultano particolarmente dannosi per individui specificamente carenti di enzimi antiossidanti.

Mentre quasi tutte le perossidasi contengono il gruppo eme, la glutationperossidasi ha un atomo di selenio come cofattore. La carenza di selenio produce, infatti, effetti dannosi molteplici, riconducibili a un'aumentata perossidazione dei lipidi di membrana.

Bibliografia

Karlson P., *Biochemie*, 1974, Thieme, Stuttgart.
Lehninger A. L., *Bioenergetics*, 1971, Benjamin, Menlo Park.
Lehninger A. L., *Biochemistry*, 1975, 2 ed., Worth Publ. Inc., New York.
Mahler H. R., Cordes E. H., *Biological Chemistry*, 1969, Harper & Row, New York.
Metzler D. E., *Biochemistry*, 1977, Academic Press, New York.

GIUSEPPE ROTILIO

OSSIDO DI CARBONIO: v. AVVELENAMENTI (II, 1743).

OSSIDORIDUTTASI

F. *oxydo-réductases.* - I. *oxidoreductases.* - T. *Oxydoreduktasen.* - S. *óxido-reductasas.*

SOMMARIO

Definizione e generalità

In una cellula vivente i fenomeni di ossidazione forniscono l'energia necessaria alle reazioni del metabolismo e delle sintesi. Tali fenomeni si consideravano consistenti unicamente in combinazioni di molecole con l'ossigeno prima che ci si rendesse conto del fatto che le ossidazioni sono accoppiate a delle riduzioni e comportano dei trasferimenti di elettroni. L'ossidazione consiste, infatti, in una perdita di elettroni e la riduzione in un acquisto di elettroni. Ciascuna reazione di trasferimento di elettroni coinvolge un ossidante e un riducente: l'uno e l'altro sono necessariamente associati in una *reazione di ossidoriduzione*, catalizzata nelle cellule da un enzima della classe delle *ossidoriduttasi*. Secondo lo schema adottato dalla Commissione Internazionale per la nomenclatura e la classificazione degli enzimi, le o. appartengono alla classe I e il loro nome sistematico è costituito da un termine che indica il donatore di elettroni, seguito dal nome dell'accettore e dal termine o. (per es.: alcol-NAD-ossidoriduttasi, sinonimo di alcoldeidrogenasi, per l'enzima che catalizza la reazione: alcol + $NAD^+ \rightleftarrows$ aldeide o chetone + NADH).

Una terminologia di uso comune viene ancora usata per indicare diversi tipi di o. Gli enzimi che attuano reversibilmente il trasferimento di idrogeno sono chiamati *deidrogenasi* o *riduttasi* e, in certi casi, *transidrogenasi*. I processi in cui l'ossigeno libero, O_2, è l'accettore di idrogeno sono catalizzati da *ossidasi*, quelli in cui l'ossigeno è direttamente incorporato al substrato sono catalizzati da *ossigenasi* e quelli nei quali l'acqua ossigenata è il donatore di ossigeno sono catalizzati da *perossidasi*.

Caratteri generali e coenzimi delle ossidoriduttasi

Certe o. operano il trasferimento di due atomi di idrogeno in reazioni che comportano la perdita di due elettroni ($2\,e^-$) seguita dalla dissociazione di 2 protoni ($2\,H^+$)

Digitized by Google

da parte di una molecola organica che viene così ossidata. I due protoni, dopo aver recuperato gli elettroni, sono trasportati su di un accettore di idrogeno. Gli enzimi che regolano processi di questo tipo, le deidrogenasi, contengono in generale, come coenzima, derivati di basi azotate eterocicliche, che possono presentare due forme: l'una ridotta (idrogenata), l'altra ossidata (deidrogenata). Invece le elettronetransferasi non si combinano ai protoni; assicurano unicamente il trasporto di elettroni a livello di un metallo, nella maggior parte dei casi il ferro, contenuto nel complesso porfirinico di un eme ($Fe^{2+} \rightleftarrows Fe^{3+} + e$).

Sono stati fissati due elementi importanti per la classificazione delle o.: la natura del gruppo *donatore* e quella del gruppo *accettore*.

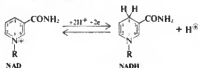
In base alle caratteristiche specifiche delle o. rispetto a questi due elementi, la nomenclatura internazionale ha suddiviso i numerosi enzimi di questa classe in 14 sottoclassi. In esse non è stato possibile evitare una certa eterogeneità poiché uno stesso substrato donatore può essere ossidato per mezzo di enzimi diversi e associato a differenti accettori. Pertanto ci sembra utile un richiamo sulla natura dei coenzimi che partecipano alla costituzione delle o. prima di passare a parlare dei loro diversi tipi. Le o. sono, per la maggior parte, associate, nelle cellule, in una *catena* detta *respiratoria*.

In questa ciascun enzima funziona alternativamente come accettore di elettroni rispetto al substrato o a un donatore di elettroni, che costituisce l'elemento che precede nella sequenza, poi come donatore di elettroni al trasportatore che segue o all'accettore finale, l'ossigeno. Tale catena è costituita da una serie di trasportatori di elettroni i cui valori dei potenziali di ossidoriduzione stardard specifici, E_o, definiscono il senso di trasferimento degli elettroni sui coenzimi. Questi sono associati a diversi apoenzimi proteici che conferiscono alle o. la loro specificità (v. ENZIMI). Ci limiteremo a richiamare qui le modalità di trasporto dell'idrogeno o degli elettroni su questi coenzimi, fra i quali quelli che si ritrovano più di frequente sono dei nucleotidi di eterociclici azotati, derivati dalla piridina o dall'isoallossazina, le cui strutture sono già state descritte in altre voci (v. COENZIMI).

Nucleotidi nicotinamidici

Il trasporto reversibile dell'idrogeno avviene sul residuo nicotinamidico secondo lo schema seguente:

CONH₂ — NAD (N⁺, R) $\xrightarrow{+2H^+ +2e}$ NADH (H H, CONH₂, N, R) + H^+

NAD NADH

Sono noti due coenzimi contenenti la nicotinamide, derivato amidico (—$CONH_2$) dell'ac. nicotinico, o nicotina, che è stata identificata come Vit. PP, antipellagra. Entrambi questi coenzimi sono dei dinucleotidi, costituiti da: un nucleotide piridinico e, l'uno (il NAD o nicotinamideadenindinucleotide) da un nucleotide di adenina; l'altro (il NADP o nicotinamideadenindinucleotidefosfato) da un nucleotide di adenina fosforilato nella posizione 2' del riboso.

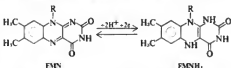
In questi coenzimi, l'anello piridinico, nella forma di catione *piridinio*, è unito al riboso da un legame N-glicosidico. Il riboso è, a sua volta, unito all'adenosina o all'adenosinafosfato per mezzo di un radicale pirofosforico. La struttura del NAD corrisponde, quindi, allo schema: nicotinamide-riboso-ac. pirofosforico-adenosina.

Il NAD reagisce nella forma mesomera, derivante da una migrazione della sua carica positiva dalla posizione 1 alla 4 (cfr. lo schema di col. 2181). La fissazione dell'idrogeno in posizione 4 sull'anello della nicotinamide avviene in due tempi: trasporto dell'idrogeno col suo paio di elettroni sotto forma di idruro, H^-, e reazione stereospecifica col ciclo piridinico.

Flavinanucleotidi

La riboflavina, o Vit. B_2, è un riboside di un eterociclico azotato, l'isoallossazina, composto triciclico sul quale il trasferimento dell'idrogeno avviene secondo la reazione:

FMN (H_3C, H_3C, R, N, O, NH, O) $\xrightarrow{+2H^+ +2e}$ FMNH₂ (H_3C, H_3C, R, N, NH, O, NH, NH, O)

FMN FMNH₂

Nella riboflavina, l'isoallossazina è costituita da un nucleo biciclico azotato di pteridina condensato a un ciclo benzenico dimetilsostituito e il sostituente R, residuo alcolico pentafunzionale derivato dal riboso, il ribitolo, è unito all'isoallossazina con un legame N-glicosidico. Sono noti due coenzimi flavinici: l'ac. riboflavina-5'-fosforico o FMN (sigla acronima di flavinamononucleotide) e il flavinadenindinucleotide o FAD, presente in un numero molto maggiore di deidrogenasi, nel quale il FMN è associato a un nucleotide di adenina per mezzo di un residuo pirofosforico. Questi coenzimi ossidati, di colore giallo e fluorescenti, sono ridotti a derivati incolori mediante fissazione di idrogeno che avviene secondo le modalità indicate nello schema sopra riportato.

Emine

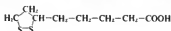
Alcune o. contengono un coenzima ematinico difficilmente dissociabile, o indissociabile, dal suo apoenzima proteico, al quale è unito da legame covalente; così, il coenzima è il gruppo prostetico di queste emoproteine. Esso è costituito da un complesso ferroso o ferrico di una porfirina (protoporfirina di emoglobine o derivati), composto contenente 4 anelli pirrolici sostituiti da varie catene carboniose e legati tra loro da gruppi metinici —CH= (v. EMOGLOBINE). Le *emine* sono i complessi ferrici delle porfirine; esse partecipano a trasferimenti di elettroni, passando il metallo reversibilmente dallo stato ferrico allo stato ferroso: $Fe^{3+} \rightleftarrows Fe^{2+} - e$.

I *citocromi* sono gli enzimi più importanti di questo tipo partecipante all'attività della catena respiratoria. Oltre a questi, altri enzimi eminici rivestono un ruolo importante, sia catalizzando ossidazioni per mezzo di perossidi (perossidasi), sia fissando l'ossigeno al loro substrato (ossigenasi).

Ac. lipoico

Questo composto, chiamato anche ac. tioctico, è un disolfuro ciclico con una catena laterale contenente un gruppo carbossile, spesso unito con legame peptidico alla proteina enzimatica. La sua formula è la seguente:

H_2C—CH_2—CH(S—S)—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—COOH

Digitized by Google

L'apertura dell'anello per rottura del legame —S—S— permette il trasporto dell'idrogeno per mezzo dei gruppi tiolici, —SH. Questo trasferimento interviene nella tappa terminale complessa della decarbossilazione degli acidi grassi, nel corso della quale l'acetato attivo è trasportato su uno degli atomi di solfo dell'ac. lipoico.

Classificazione

Le o. sono state suddivise in 14 sottoclassi. Le caratteristiche principali su cui si basa questa classificazione sono la specificità di azione di questi enzimi e, in una certa misura, la natura del loro coenzima.

Le o. della sottoclasse 1.1 agiscono sul gruppo CH—OH del donatore e hanno come accettore NAD o NADP (sotto-sottoclasse 1.1.1), un citocromo (1.1.2), l'ossigeno (1.1.3). La categoria 1.1.1 comprende attualmente più di 90 deidrogenasi specifiche che agiscono su substrati diversi come: etanolo (alcoldeidrogenasi, 1.1.1.1), gli enolderivati di zuccheri (glicosodeidrogenasi, 1.1.1.47), il cortisone (cortisonedeidrogenasi, 1.1.1.53).

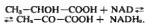
Fra gli enzimi con citocromo come accettore si trovano la L- e la D-latticodeidrogenasi (1.1.2.3 e 4) e fra quelli aventi l'ossigeno come accettore la glicosossidasi (1.1.3.4). Le o. attive su un gruppo aldeidico o chetonico (donatore) sono state riunite nella sottoclasse 1.2 e hanno come accettore, sia NAD o NADP (1.2.1), sia un citocromo (1.2.2.n), sia ossigeno (1.2.3.n), sia, eccezionalmente, altre sostanze. Nella prima categoria si trovano deidrogenasi più o meno specifiche di numerose aldeidi, come l'aldeidedeidrogenasi (1.2.1.5) e la gliceraldeidefosfatodeidrogenasi (1.2.1.9) e, fra le altre, una piruvatodeidrogenasi (1.2.2.2), la xantinossidasi (1.2.3.2), l'ossiglutaratodeidrogenasi (1.2.4.2).

Le altre sottoclassi comprendono, in generale, un numero minore di enzimi, suddivisi in categorie a seconda della natura dell'accettore. Le o. attive su un gruppo CH—CH del donatore (1.3) hanno tutte substrati unici (4,5-deidrouracildeidrogenasi, cortisoneriduttasi, diidrorotatodeidrogenasi [1.3.1.1-4]). Quelle attive su un gruppo CH—NH_2 del donatore (1.4) come la glutammatodeidrogenasi (1.4.1.3) sono molto strettamente specifiche, mentre altre lo sono poco (aminoacidodeidrogenasi, 1.4.1.5, monoaminossidasi, 1.4.3.4). Quelle che deidrogenano i gruppi CH—NH dei donatori (1.5) non comprendono che un limitato numero di enzimi specifici, come la sarcosinaossidasi (1.5.3.1). Fra le o. che agiscono sul $NADH_2$ o sul $NADPH_2$ come donatore (1.6) sono comprese le citocromoriduttasi specifiche dei citocromi *a*, b_2 e *c* (1.6.1.1, 2, 3) e diversi enzimi designati con il nome generico di riduttasi, attivi su substrati solforati (tioli), chinonici o azotati (nitrati, nitriti). Altri prodotti azotati (1.7), solforati (1.8), ematinici (1.9), fenolici (1.10) servono da donatori a o. di altrettante sottoclassi. Fra le o. attive su acqua ossigenata come accettore (1.11) le più importanti sono le perossidasi di diverso tipo. Un'ultima sottoclasse (1.99) è costituita da o. che impiegano ossigeno, O_2, come ossidante; comprende idrossilasi attive su steroidi, quali gli steroidi 11α-, 11β-, 17-, 19- e 21- idrossilasi (1.99.1.6-11) e le ossigenasi (1.99.2).

La classificazione di questi enzimi fa risaltare una molteplicità di tipi, alcuni dei quali, fra i più importanti, meritano un breve studio particolare in ragione del ruolo che svolgono.

Caratteri di alcuni tipi di ossidoriduttasi

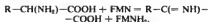
La maggior parte dei numerosi enzimi di questa classe rivestono un ruolo di primo piano nel metabolismo. In questa sede non possiamo fare altro che ricordarne alcuni: saranno brevemente descritti a titolo di esempio, e non perché siano da considerare come le o. più importanti. Le NAD: L- e D-lattatossidoriduttasi o L- e D-latticodeidrogenasi (1.1.1.27 e 28) trasformano, ciascuna in modo specifico, uno degli isomeri dell'ac. lattico in piruvato secondo la reazione reversibile:

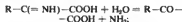
$$CH_3-CHOH-COOH + NAD \rightleftharpoons$$
$$\rightleftharpoons CH_3-CO-COOH + NADH_2.$$

Si indicano spesso con la sigla LDH. La L-latticodeidrogenasi (o lattatodeidrogenasi [v.]) è stata isolata dal cuore e dai muscoli scheletrici dei mammiferi e da diversi batteri (per es., *Bacillus subtilis*). Il suo p. m. è di 140.000; riduce a L-idrossiacidi una serie di chetoacidi (da C_4 a C_6), con attività decrescente in funzione della lunghezza della catena di carbonio. La L-latticodeidrogenasi circola nel plasma sanguigno dove è stato possibile evidenziarne, mediante elettroforesi su gel di amido, 5 isoenzimi (v. ISOENZIMI; LATTATODEIDROGENASI) di uguale specificità: $LDH_{1,2,3,4,5}$. Questi isoenzimi hanno origine da diversi tessuti nei quali uno o più prevalgono sugli altri. La LDH_2, la più abbondante nel siero normale, sembra essere di origine leucocitaria; il suo tasso aumenta nella leucemia. La LDH_1, di origine miocardica, aumenta nel siero dopo un infarto e la LDH_4 e la LDH_5, di origine epatica, aumentano nel corso di epatiti. Il tasso delle LDH plasmatiche riflette così il tasso degli isoenzimi nei tessuti che li hanno messi in circolazione, il che può essere utile per una diagnosi clinica. Una D-latticodeidrogenasi (1.1.1.28) specifica è stata trovata solo in batteri (*Lactobacillus plantarum*) e in vegetali; è attiva solamente sugli isomeri D— dell'ac. lattico e dei suoi omologhi superiori. Questi esempi illustrano l'azione di o. che operano un trasferimento di idrogeno attraverso il NAD.

La deidrogenazione dell'L-lattato in piruvato è ugualmente realizzata da un enzima di tutt'altro tipo, la L-lattato: citocromo-*c*-ossidoriduttasi o deidrogenasi del lattato (1.1.2.3), che catalizza la reazione: L-lattato + ferricitocromo *c* = piruvato + ferrocitocromo *c*. Questa reazione illustra il trasporto di elettroni in un processo metabolico nel corso del quale il citocromo *c* passa dalla forma ossidata (ferricitocromo) alla sua forma ridotta (ferrocitocromo), permettendo all'idrogeno del protone liberato H^+ di fissarsi a un accettore.

Le L- e D-aminoacidodeossidasi (1.4.3.2 e 3) sono importanti sotto diversi aspetti: deaminazione metabolica di aminoacidi e formazione di ammoniaca e di perossido: H_2O_2. La reazione globale catalizzata da queste aminoacidossigenoperossidasi è: L- o D-aminoacido + H_2O+O_2 = 2-ossiacido + NH_3 + H_2O_2.

Questa reazione ha come prima tappa, solo catalizzata enzimaticamente, una deidrogenazione:

$$R-CH(NH_2)-COOH + FMN = R-C(=NH)-$$
$$-COOH + FMNH_2,$$

che si basa su un trasferimento di idrogeno tramite il flavinmononucleotide, FMN, e come seconda tappa l'idrolisi spontanea dell'iminoacido:

$$R-C(=NH)-COOH + H_2O = R-CO-$$
$$-COOH + NH_3;$$

alla fine l'$FMNH_2$ reagisce con l'ossigeno molecolare, O_2, per dare H_2O_2: $FMNH_2 + O_2 = FMN + H_2O_2$.

Le L- e D-aminoacidossidasi sono attive su molti

Digitized by Google

α-aminoacidi L— o D—, e sono pure state isolate diverse aminoacidossidasi specifiche di uno solo di questi composti. La L-aminoacidossidasi si trova nel rene e in numerosi tessuti dove è fissata ai mitocondri; si trova allo stato libero nei veleni di serpenti, in particolare del crotalo, da cui è stata isolata allo stato puro. Il suo p. m. varia da 49.000 a 150.000 secondo l'origine. La D-aminoacidossidasi, molto più facile a isolarsi della precedente, si trova nel rene e in diversi tessuti animali. È completamente inattiva sugli L-derivati e il suo p. m. è di 125.000. L'inibizione di ciascuno di questi enzimi per un eccesso di substrato non si manifesta che in presenza dell'isomero corrispondente alla specificità dell'aminoacidossidasi. L'enzima attivo sulla serie L— è di importanza biologica fondamentale.

La citocromo-b_5-riduttasi (1.6.2.2) merita di essere segnalata a titolo di esempio di accoppiamento di ossidoriduzione. Catalizza, nel fegato e in diversi altri tessuti, la reazione:

$$NADH_2 + 2\text{-ferricitocromo } b_5 = NAD + + 2\text{-ferrocitocromo } b_5.$$

È specifica del NAD ridotto, coenzima di un gran numero di deidrogenasi. Questo enzima, di p. m. 40.000 è inibito da FMN, da pirofosfato, da citrato e da diversi nucleotidi (ATP, ADP, AMP), che partecipano di fatto alla regolazione della sua attività nelle cellule.

Fra gli enzimi che decompongono i perossidi, le catalasi si limitano a distruggere l'eccesso di questi, liberando ossigeno ($2\ H_2O_2 = 2\ H_2O + O_2$), come nel processo enzimatico che avviene in quantità rilevante nelle emazie. Le perossidasi partecipano all'utilizzazione dei perossidi come agenti di ossidazione biologica, con specificità talvolta ristretta: NAD-perossidasi, citocromo perossidasi, etc.; talvolta più larga, come nel caso dell'enzima di origini diverse che ha conservato il nome di perossidasi (1.11.1.7). Questo enzima è una o. dell'acqua ossigenata contenente un coenzima ematinico che assicura il trasferimento di elettroni ($Fe^{3+} = Fe^{2+} + e$).

È da far notare che esiste un gruppo di perossidasi che si differenziano per il loro apoenzima proteico nei diversi tessuti animali (fegato, tiroide, rene) ed esistono certe perossidasi contenenti una porfirina particolare (verdoperossidasi dei leucociti).

I prodotti ossidati per mezzo della perossidasi di rafano sono vari (ac. ascorbico, difenoli, *p*-aminobenzoato, etc.); è stata descritta, inoltre, una cloroperossidasi vegetale che attua specificamente l'ossidazione dello ione Cl^- consentendogli di fissarsi a molecole organiche (1.11.1a). Benché questo enzima possa ugualmente catalizzare l'ossidazione degli ioni I^- e l'inserimento dello iodio nel processo di biosintesi degli ormoni tiroidei, sembra che una perossidasi meno specifica partecipi a questo processo nella ghiandola tiroidea. Il meccanismo d'azione di queste perossidasi illustra l'azione della tiroide. È stato inoltre dimostrato che la perossidasi del rafano, come quella della tiroide, ossida gli ioni I^- facendo loro perdere un elettrone, e trasformandoli in I che l'enzima fissa su di un sito particolare, in vicinanza del quale ne esiste un altro su cui si fissa la L-tirosina (aminoacido libero o residuo della L-tirosina della molecola di tiroglobulina). La L-tirosina è quindi ossidata cataliticamente dall'enzima in posizione *orto*- (3 o 5) rispetto all'OH; perde un H^+ e reagisce allo stato di radicale con I^- dando luogo a R- tyr I. Tali reazioni si svolgono in presenza di H_2O_2 che, in modelli reazionali, viene generata per azione della glicosossidasi (1.1.3.4) sul glicoso.

Ruolo biologico delle ossidoriduttasi

L'attività dell'o. domina il metabolismo cellulare e la molteplicità di questi enzimi permette una regolazione molto precisa del metabolismo per due ragioni principali: esiste una correlazione fra le diverse tappe della catena di ossidoriduzione alla quale partecipano; inoltre, uno stesso coenzima è associato a diversi costituenti di questa catena; di fatto può rivestire un ruolo più o meno importante a livello di ciascuno di questi costituenti, secondo la posizione dell'equilibrio:

$$\text{coenzima} + \text{apoenzima} \rightleftarrows \text{enzima},$$

e i fattori che la modificano entro la cellula.

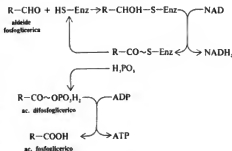
La conoscenza dei cicli metabolici, dovuta principalmente a H. A. Krebs, ha aperto la via alle nozioni fondamentali, stabilite da O. Warburg, H. Thunberg e F. G. Hopkins, sull'argomento delle ossidazioni cellulari e del loro aspetto enzimatico. Il concetto classico dell'ossidazione diretta realizzata dalla fissazione dell'ossigeno alle molecole e ai loro prodotti di demolizione è stato definitivamente abbandonato dopo che è stato accertato, dai lavori di H. Wieland in poi, il ruolo dell'idrogeno nei processi di ossidazione biologica. L'accoppiamento dei processi di ossidazione e di riduzione, con le catalisi che mette in gioco, è apparso da allora come dominante nel metabolismo cellulare.

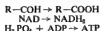
È già stata segnalata l'associazione di o. della catena respiratoria, come pure si è detto della coordinazione di un'azione che si riscontra in cicli metabolici diversi, fra cui il ciclo dell'ac. citrico o tricarbossilico. Merita una particolare citazione l'ossidoriduzione fosforilante (v. FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA) che porta alla formazione di legami ricchi di energia grazie ai quali si costituiscono entro le cellule delle riserve di energia prontamente utilizzabili nei cicli metabolici. La prima reazione di ossidoriduzione per cui si è potuto dimostrare il meccanismo che porta alla formazione di un legame ricco di energia nell'ATP è la riduzione del NAD attraverso l'ossidazione di fosfogliceraldeide, $PO_4 - OCH_2 - CHOH - CHO$, per azione di un tioenzima, la fosfogliceraldeidedeidrogenasi (S-Enz) (1.2.1.12). Si possono schematizzare le tappe di questo processo nella forma seguente:

R—CHO + HS—Enz → R—CHOH—S—Enz ⟶ (+ NAD)
aldeide fosfoglicerica

R—CO~S—Enz ← (→ $NADH_2$) ; R—CO~S—Enz → HS—Enz

R—CO~S—Enz + H_3PO_4 → R—CO~OPO_3H_2
ac. difosfoglicerico

R—CO~OPO_3H_2 + ADP → R—COOH + ATP
ac. fosfoglicerico

Il bilancio di questa reazione può essere scritto:

$$R{-}COH \rightarrow R{-}COOH$$
$$NAD \rightarrow NADH_2$$
$$H_3PO_4 + ADP \rightarrow ATP$$

Le o., non solo costituiscono, dunque, un insieme di

Digitized by Google

enzimi ciascuno dei quali catalizza determinate tappe dell'ossidazione cellulare, ma provvedono anche a necessità energetiche delle cellule stesse.

Bibliografia

Annual Review of Biochemistry, vol. 19-41, 1950-1972, Annual Review, Palo Alto.
Barman T. E., *Enzime Handbook,* I, II, 1969, Springer, Berlin.
Florkin M., Stotz E., *Comprehensive Biochemistry,* vol. 13, 1964, Elsevier, Amsterdam.
Gray C. I., *Enzyme-Catalyzed Reactions,* 1971, Van Nostrand, Reinholds, London.
Schwert G., Winer A., *The Enzymes,* VII, 1963, Academic Press, New York.
Sund H. ed., *Pyridine Nucleotide-Dependent Dehydrogenase,* 1970, Springer, Berlin-New York.

JEAN ROCHE

OSSIDORIDUZIONE

F. *oxydation-réduction.* - I. *oxydation-reduction.* - T. *Oxidation-Reduktion.* - S. *óxidorreducción.*

SOMMARIO

Natura dei processi di ossidoriduzione

Si chiama *ossidazione*, in senso lato, il fenomeno per il quale il numero degli elettroni di una specie chimica diminuisce. Il fenomeno inverso, cioè l'aumento del numero di elettroni di una determinata specie chimica si chiama *riduzione*.

I processi di ossidazione e riduzione sono accoppiati tra loro in quanto non vi è ossidazione di una specie chimica senza riduzione contemporanea di un'altra, e viceversa: pertanto i due processi, decorrendo paralleli, vanno sotto il nome di *processo ossidoriduttivo,* ovvero processo *redox.*

I tipi di equilibri elettrochimici, che coinvolgono coppie di reazione della stessa specie chimica e che sono alla base di vari processi di ossidoriduzione, sono:

1) Elementi atti a dare cationi (metalli e idrogeno):

$$Zn \rightleftarrows Zn^{2\ominus} + 2e^{\ominus}$$

$$H_2 \rightleftarrows 2H^{\oplus} + 2e^{\ominus}$$

2) Cationi di carica diversa:

$$Fe^{2\oplus} \rightleftarrows Fe^{3\oplus} + e^{\ominus}$$

3) Elementi non metallici atti a dare anioni:

$$Cl_2 + 2e^{\ominus} \rightleftarrows 2\ Cl^{\ominus}$$

4) Anioni di carica diversa:

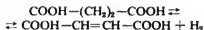
$$[Fe(CN)_6]^{4\ominus} \rightleftarrows [Fe(CN)_6]^{3\ominus} + e^{\ominus}$$

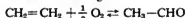
5) Anioni con azione ossidoriduttiva dipendente dalla concentrazione dei protoni:

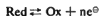
$$Mn^{2\oplus} + 4\ H_2O \rightleftarrows MnO_4^{\ominus} + 8H^{\oplus} + 5e^{\ominus}$$

Invece le ossidazioni tipiche dei sistemi organici e biologici sono quelle caratterizzate:

1) Dalla perdita di idrogeno:

$$COOH-(CH_2)_2-COOH \rightleftarrows$$
$$\rightleftarrows COOH-CH=CH-COOH + H_2$$

2) Dalla fissazione di ossigeno:

$$CH_2=CH_2 + \tfrac{1}{2}\ O_2 \rightleftarrows CH_3-CHO$$

Pertanto, generalizzando, chiamando *Ox* e *Red*, rispettivamente, la specie ossidata e la specie ridotta di una sostanza, l'equilibrio di o. del sistema contenente tali specie è:

$$Red \rightleftarrows Ox + ne^{\ominus}$$

ove n indica il numero di elettroni (e) scambiati nel processo. La tendenza di un sistema a ossidarsi o ridursi, ossia a cedere o acquistare elettroni, si esprime in termini di potenziale.

Si definiscono *elettroattive* quelle specie chimiche capaci di mettersi rapidamente in equilibrio elettronico con gli elettrodi inerti, cioè costituiti da metalli che, di per sé, non si ionizzano. Le sostanze elettroattive, quando vengono mescolate tra loro, reagiscono in modo da raggiungere un equilibrio. Tuttavia la reazione non è sempre rapida e non è sempre costituita da uno scambio diretto di elettroni, ma, come nel caso della maggior parte dei sistemi organici, da un trasferimento di protoni.

Le sostanze non elettroattive costituiscono la maggior parte delle sostanze organiche. La loro non-elettroattività dipende dalla scarsa tendenza a cedere protoni legati ad atomi di carbonio, dato che tale fenomeno esige elevata energia di attivazione. Pertanto, le sostanze organiche raggiungono un equilibrio di o. soltanto in presenza di catalizzatori appropriati. Così, i metaboliti, per poter cedere i loro protoni, devono essere in presenza di enzimi detti *deidrogenasi.*

Il potenziale di ossidoriduzione

Poiché, a parità di pressione e temperatura, un sistema è in equilibrio solo quando contiene valori minimi di energia libera (G), una generica reazione chimica non è spontanea, a pressione e temperatura costanti, se non quando sia accompagnata da una diminuzione di energia libera, ovvero della quantità di energia trasformabile in lavoro. Così, nel caso delle reazioni di o., la sostanza ossidata (Ox_1) può essere ridotta (Red_1) dalla sostanza riducente (Red_2), che, a sua volta, si ossida (Ox_2) se la reazione:

$$Ox_1 + Red_2 = Ox_2 + Red_1 \qquad (1)$$

si accompagna ad una diminuzione di energia libera.

Poiché, per definizione, le reazioni di o. sono caratterizzate da accettazione o cessione di elettroni, la (1) può essere riscritta

$$Ox_1 + ne^{\ominus} \rightarrow Red_1 \qquad (2)$$

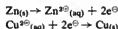
ovvero

$$Red_2 \rightarrow Ox_2 + ne^{\ominus} \qquad (3)$$

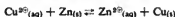
ove n indica il numero di equivalenti di elettroni scambiati. La peculiarità delle reazioni di trasferimento elettronico è data dalla possibilità di far avvenire tale processo mantenendo il sistema ossidante e quello riducente in recipienti separati, costituendo quell'apparato sperimentale che è noto come *elemento galvanico* o *cella galvanica.*

Tale apparato, riportato nella fig. 1, è costituito da due recipienti contenenti, ad es., rispettivamente una soluzione di solfato di zinco (1 *M*), in cui è immersa una lastrina di zinco metallico, e una soluzione di solfato di rame (1 *M*), in cui è immersa una lastrina di rame metallico. Ognuno di questi due sistemi costituisce quello che viene chiamato *semielemento galvanico.* I due recipienti sono collegati mediante il cosiddetto ponte salino, costituito da un tubo contenente una soluzione acquosa di elettro-

lita (KCl in agar). Se i due semielementi, tramite un conduttore collegato alle due lastrine metalliche, vengono connessi con un galvanometro (G) si osserva un passaggio di corrente. Tale evento è conseguenza del trasferimento di elettroni dalla lastrina, o elettrodo, di zinco metallico alla lastrina, o elettrodo, di rame. Dopo un certo tempo nei due semielementi si nota che la quantità di zinco metallico è diminuita, parallelamente alla concentrazione degli ioni $Cu^{2\oplus}$, mentre è aumentata la quantità di rame metallico parallelamente alla concentrazione degli ioni $Zn^{2\oplus}$. Tali osservazioni possono essere schematizzate come segue:

$$Zn_{(s)} \rightarrow Zn^{2\oplus}_{(aq)} + 2e^{\ominus}$$
$$Cu^{2\oplus}_{(aq)} + 2e^{\ominus} \rightarrow Cu_{(s)}$$

dove s sta per solido e aq per soluzione acquosa. Ognuno di questi due processi è noto come *semireazione*: la prima è una semireazione di ossidazione, mentre la seconda è una semireazione di riduzione.

Globalmente, le due semireazioni costituiscono la reazione:

$$Cu^{2\oplus}_{(aq)} + Zn_{(s)} \rightleftharpoons Zn^{2\oplus}_{(aq)} + Cu_{(s)}$$

Generalizzando, possiamo dire che ogni reazione di trasferimento elettronico può essere, concettualmente, separata nelle due semireazioni e permettere così la realizzazione di un elemento galvanico. Tale osservazione è di particolare utilità poiché:

1) il concetto di semireazione, oltre a facilitare la schematizzazione delle reazioni, costituisce la base concettuale per definire la forza di un ossidante o di un riducente, presupposto necessario per distinguere, tra più sistemi ossidanti o riducenti, quello che ha la maggiore tendenza a ossidare o a ridurre;

2) rende possibile formalizzare le reazioni chimiche in elementi galvanici e, oltre a dare la possibilità di comparare sperimentalmente la forza di un ossidante o di un riducente, permette di avere uno strumento (pila) per la conversione dell'energia chimica in energia elettrica e di ricavare sperimentalmente informazioni sull'equilibrio di molte reazioni reversibili.

La forza elettromotrice di una generica pila è data dalla differenza di potenziale tra i due semielementi. La forza elettromotrice è uguale, in segno e valore, per convenzione, alla differenza del potenziale del polo positivo meno quello del polo negativo (f.e.m. = Cu—Zn: fig. 1).

Il lavoro (elettrico) fornito da una pila viene espresso in termini di $-nF\Delta E$, ove F, costante di Faraday, è il numero di coulomb, 96.500, associati alla carica di una mole di elettroni (6×10^{23} elettroni); n è il numero di moli di elettroni in gioco; ΔE è il potenziale redox del sistema in esame.

Al fine di quantizzare la tendenza delle specie chimiche a ossidarsi o ridursi, le possibili semireazioni sono state ordinate in una scala di potenziali di o. A tale scopo il sistema di riferimento adottato, per convenzione, è quello relativo alla coppia:

$$\frac{1}{2} H_2 \rightleftharpoons H^{\oplus} + e^{\ominus}$$

ove il riducente (Red_1) è l'idrogeno molecolare alla pressione di 1 atm e l'ossidante (Ox_1) è lo ione idrogeno (ad attività unitaria). L'elettrodo formato dalla coppia ossidoriduttiva idrogeno molecolare-ione idrogeno prende anche il nome di *elettrodo standard a idrogeno* (v. IDROGENIONICA CONCENTRAZIONE).

Il potenziale redox, ΔE_0, espressione della tendenza di un sistema a ossidarsi o ridursi, dipende, a concentrazione unitaria della specie ossidata e ridotta, dalla natura chimica della coppia redox. Nell'ambito di una medesima coppia redox il valore del potenziale dipende dalla concentrazione relativa dell'ossidante e del riducente. In particolare, in una pila i cui due elettrodi sono costituiti da uno stesso metallo, ma con differente attività nella fase liquida, la differenza di potenziale (ΔE) varia con il variare del rapporto delle attività, secondo la seguente equazione:

Fig. 1. Cella galvanica. a) Ponte salino; b) setto poroso. (Per la spiegazione, v. testo).

$$\Delta E = k \log \frac{c_1}{c_2} \qquad (4)$$

dove k è una costante di proporzionalità e c_1 e c_2 sono le attività delle soluzioni. Per soluzioni diluite, la differenza tra attività e concentrazione molare delle specie è trascurabile.

Quando una pila reversibile è in funzione, a temperatura e pressione costanti, il lavoro utile (L) prodotto (che è una misura della variazione di energia libera del sistema, ΔG) è uguale alla differenza di potenziale (ΔE) moltiplicata per il flusso totale delle cariche (nF):

$$L = -nF\Delta E = \Delta G \qquad (5)$$

È noto dalla termodinamica che per qualunque processo chimico reversibile

$$aA \rightleftharpoons bB$$

la variazione totale di energia libera è data da:

$$\Delta G = \Delta G_0 + RT\,2{,}3 \log \frac{[B]^b}{[A]^a} \qquad (6)$$

Pertanto, sostituendo l'equazione (5) nella (6) e riferendosi a una generica equazione redox, scritta come reazione di riduzione, si ottiene;

$$-nF\Delta E = -nF\Delta E_0 + RT\,2{,}3 \log \frac{[Red]}{[Ox]} \qquad (7)$$

Dividendo ambo i membri per — nF si ha la seguente relazione, nota come equazione di Nernst:

$$\Delta E = \Delta E_0 + \frac{RT}{nF}\,2{,}3 \log \frac{[Ox]}{[Red]} = \text{f.e.m.} \qquad (8)$$

ΔE, infatti, prende anche il nome di forza elettromotrice (f.e.m.).

Quando una qualsiasi reazione redox viene lasciata procedere fino all'equilibrio, la variazione di energia libera del sistema diviene uguale a zero ($\Delta G = 0$), per cui la (7) diventa:

$$-nF\Delta E_0 = \Delta G_0 = -RT\,2{,}3 \log \frac{[Red]}{[Ox]} \qquad (9)$$

da cui

$$-\Delta G_0 = \frac{RT}{nF}\,2{,}3 \log K = \Delta E_0 \qquad (10)$$

dove K è la costante di equilibrio della reazione di o. e ΔE_0

TAB. I. ALCUNI POTENZIALI STANDARD DI OSSIDO-RIDUZIONE, a 25 °C

Processo	E_0 (volt)
Soluzione acida:	
$[Co(CN)_6]^{4\ominus} \rightleftarrows [Co(CN)_6]^{3\ominus} + e^{\ominus}$	− 0,89
$Cr^{2\oplus} \rightleftarrows Cr^{3\oplus} + e^{\ominus}$	− 0,412
$\frac{1}{2} H_2 \rightleftarrows H^{\oplus} + e^{\ominus}$	± 0,000
$Cu^{\oplus} \rightleftarrows Cu^{2\oplus} + e^{\ominus}$	+ 0,167
$[Fe(CN)_6]^{4\ominus} \rightleftarrows [Fe(CN)_6]^{3\ominus} + e^{\ominus}$	+ 0,36
$2\ I^{\ominus} \rightleftarrows I_2 + 2e^{\ominus}$	+ 0,771
$2\ Br^{\ominus} \rightleftarrows Br_2 + 2e^{\ominus}$	+ 1,065
$2\ H_2O \rightleftarrows O_2 + 4\ H^{\oplus} + 4e^{\ominus}$	+ 1,23
$2\ Cl^{\ominus} \rightleftarrows Cl_2 + 2e^{\ominus}$	+ 1,358
$2\ Cl^{\ominus} + 3\ H_2O \rightleftarrows 2\ ClO_3^{\ominus} + 6\ H^{\oplus} + 6e^{\ominus}$	+ 1,45
$Mn^{2\oplus} + 4\ H_2O \rightleftarrows MnO_4^{\ominus} + 8\ H^{\oplus} + 5e^{\ominus}$	+ 1,52
$Co^{2\oplus} \rightleftarrows Co^{3\oplus} + e^{\ominus}$	+ 1,84
$2\ SO_4^{2\ominus} \rightleftarrows S_2O_8^{2\ominus} + 2e^{\ominus}$	+ 2,01
$2F^{\ominus} \rightleftarrows F_2 + 2e^{\ominus}$	+ 2,85
Soluzione alcalina:	
$Al + 4\ OH^{\ominus} \rightleftarrows H_2AlO_3^{\ominus} + H_2O + 3e^{\ominus}$	− 2,35
$Mn + 2\ OH^{\ominus} \rightleftarrows Mn(OH)_2 + 2e^{\ominus}$	− 1,47
$Zn + 4\ OH^{\ominus} \rightleftarrows ZnO_2^{2\ominus} + 2\ H_2O + 2e^{\ominus}$	− 1,21
$SO_3^{2\ominus} + 2\ OH^{\ominus} \rightleftarrows SO_4^{2\ominus} + H_2O + 2e^{\ominus}$	− 0,90
$Fe + 2\ OH^{\ominus} \rightleftarrows Fe(OH)_2 + 2e^{\ominus}$	− 0,88
$H_2 + 2\ OH^{\ominus} \rightleftarrows 2\ H_2O + 2e^{\ominus}$	− 0,828
$Sn + 3\ OH^{\ominus} \rightleftarrows HSnO_2^{\ominus} + H_2O + 2e^{\ominus}$	− 0,79
$Co + 2\ OH^{\ominus} \rightleftarrows Co(OH)_2 + 2e^{\ominus}$	− 0,73
$Ni + 2\ OH^{\ominus} \rightleftarrows Ni(OH)_2 + 2e^{\ominus}$	− 0,66
$Fe(OH)_2 + OH^{\ominus} \rightleftarrows Fe(OH)_3 + e^{\ominus}$	− 0,56
$S^{2\ominus} \rightleftarrows S + 2e^{\ominus}$	− 0,508
$2\ Cu + 2\ OH^{\ominus} \rightleftarrows Cu_2O + H_2O + 2e^{\ominus}$	− 0,36
$Cu + 2\ OH^{\ominus} \rightleftarrows Cu(OH)_2 + 2e^{\ominus}$	− 0,224
$2\ Hg + 2\ OH^{\ominus} \rightleftarrows Hg_2O + H_2O + 2e^{\ominus}$	+ 0,123
$ClO_3^{\ominus} + 2\ OH^{\ominus} \rightleftarrows ClO_4^{\ominus} + H_2O + 2e^{\ominus}$	+ 0,17
$2\ Ag + 2\ OH^{\ominus} \rightleftarrows Ag_2O + H_2O + 2e^{\ominus}$	+ 0,344
$4\ OH^{\ominus} \rightleftarrows O_2 + 2H_2O + 4e^{\ominus}$	+ 0,40
$Br^{\ominus} + 6\ OH^{\ominus} \rightleftarrows BrO_3^{\ominus} + 3\ H_2O + 6e^{\ominus}$	+ 0,61
$Cl^{\ominus} + 2\ OH^{\ominus} \rightleftarrows ClO^{\ominus} + H_2O + 2e^{\ominus}$	+ 0,94
$O_2 + 2\ OH^{\ominus} \rightleftarrows O_3 + H_2O + 2e^{\ominus}$	+ 1,24

prende il nome di potenziale normale o standard. Accoppiando due semielementi della stessa specie chimica aventi concentrazioni diverse di Red e Ox (pila a concentrazione) la (8) diventa:

$$\text{f.e.m.} = \frac{RT}{nF}\, 2{,}3 \log \frac{[\text{Ox}]}{[\text{Red}]} \tag{11}$$

essendo in tal caso il valore di ΔE_0 pari a 0 in quanto i due elettrodi sono formati dalla medesima specie chimica.

Determinazione della scala di ossidoriduzione

È possibile ordinare, secondo una scala relativa, i potenziali di o. di semielementi redox misurandoli direttamente rispetto a quello dell'elettrodo a idrogeno, assunto, per convenzione, come avente un potenziale pari a zero ($E_0 = 0$) (tab. I).

Se si applica la (8) all'equilibrio ossidoriduttivo:

$$\tfrac{1}{2}\ H_2 \rightleftarrows H^{\oplus} + e^{\ominus}$$

ove $^1/_2\ H_2$ è la specie Red e H^+ la specie Ox, sapendo che il potenziale dell'elettrodo standard (normale) a idrogeno è, per convenzione, uguale a zero ($E_0 = 0$), si ha dalla (8):

$$E = -\frac{RT}{1 \cdot F}\, 2{,}3 \log \frac{[H_2]^{1/2}}{[H^+]} \tag{12}$$

La (12) definisce il potenziale dell'elettrodo all'idrogeno per infinite coppie di attività $[H_2]$ e $[H^+]$.

Alla temperatura di 25 °C, alla quale sono misurati, per convenzione, i potenziali redox, la (12) diventa:

$$E = -0{,}06\ \text{pH} + 0{,}03\ \text{rH} \tag{13}$$

ove pH ed rH sono rispettivamente, i cologaritmi delle concentrazioni delle specie H^+ e H_2.

Se, inoltre, la pressione dell'idrogeno è pari a 1 atm, rH è nullo e la (13) diventa l'equazione dell'elettrodo a idrogeno classico. Pertanto, conoscendo il potenziale e il pH di un sistema ossidoriduttivo si può conoscere rH, che indica la pressione parziale di H_2 in equilibrio con il sistema in esame.

Quindi, al fine di misurare la tendenza di un sistema a ridursi od ossidarsi, si può utilizzare al pari del potenziale ossidoriduttivo il valore di rH purché sia noto il pH delle medesime condizioni sperimentali. Così, la scala di rH va da zero (1 atm di H_2) a 41 (1 atm di O_2). Tale metodo di ordinazione delle coppie ossidoriduttive è particolarmente utile quando si opera con sistemi organici, i cui processi di o. sono caratterizzati da scambio di protoni.

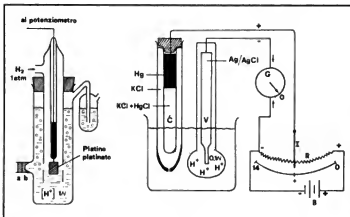



Fig. 2. *A sinistra*: elettrodo normale a idrogeno. a) Ponte salino; b) setto poroso. *A destra*: cella galvanica per la misurazione del potenziale redox. C) Elettrodo a calomelano; V) elettrodo a vetro; G) galvanometro; I) corrente; R) resistenza; B) batteria. (Per la spiegazione, v. testo).

Digitized by Google

La differenza di rH tra due sistemi redox permette di ottenere informazioni circa la variazione di energia libera (ΔG) relativa alla cessione dei due atomi di idrogeno:

$$A\,H_2 \longrightarrow A + H_2$$

a condizioni standard.

Misura del potenziale di ossidoriduzione

Metodo elettrometrico

Il potenziale redox di sistemi ossidoriduttivi può essere misurato direttamente facendo uso della pila, o cella galvanica. A tale scopo, anziché usare l'elettrodo normale a idrogeno (fig. 2, *a sinistra*), che implica non poche difficoltà tecniche, si adopera l'*elettrodo di riferimento secondario al calomelano* (v. IDROGENIONICA CONCENTRAZIONE), il cui potenziale, rispetto a quello dell'elettrodo a idrogeno, è stato accuratamente determinato.

L'elettrodo al calomelano (fig. 2, *a destra*, C) è costituito da mercurio metallico e calomelano (Hg/Hg_2Cl_2) in una soluzione satura di KCl. Alla temperatura di 25 °C il potenziale dell'elettrodo al calomelano, rispetto a quello a idrogeno, a condizioni normali (25 °C, H_2 = 1 atm), è + 0,245 V. L'elettrodo al calomelano sostituisce la semicella relativa all'elettrodo normale a idrogeno, e il KCl fa da ponte salino tra questa e la semicella contenente la soluzione da esaminare.

Il secondo elettrodo, ove si voglia misurare il potenziale di una soluzione a concentrazione ignota della coppia $^1/_2\,H_2\,/\,H^+$, è costituito dal cosiddetto elettrodo di vetro (fig. 2, *a destra*, V). Questo è un bulbo di vetro sottile permeabile agli ioni H^+ riempito di elettrolita standard HCl 0,1 *N* in contatto con un elettrodo metallico come Ag/AgCl.

Quando gli elettrodi, di riferimento e di misura, sono immersi nella soluzione incognita, si genera una differenza di potenziale tra le due soluzioni idrogenioniche, all'interno e all'esterno del bulbo di vetro, il cui valore dipende dalla concentrazione idrogenionica della soluzione incognita. Questa differenza di potenziale può essere misurata collegando gli elettrodi di misura e di riferimento a un voltmetro (v. IDROGENIONICA CONCENTRAZIONE).

Peraltro, ove si voglia misurare il potenziale di una generica coppia redox diversa da $^1/_2\,H_2\,/\,H^+$, l'elettrodo di riferimento viene accoppiato all'elettrodo incognito. Conoscendo le concentrazioni delle specie Ox e Red dell'elettrodo incognito si può calcolare il potenziale redox (E).

Poiché E è funzione del rapporto [Ox] / [Red] è ovvio che si possa seguire potenziometricamente una titolazione di o. determinando così E. Si determina E quando è presente in soluzione soltanto la forma ridotta della sostanza da titolare, cioè [Ox] = 0, titolando con la soluzione ossidante e seguendo le variazioni di E man mano che aumenta la concentrazione della specie ossidata; alla fine della titolazione, avremo [Red] = 0.

Analogamente si può titolare un composto ossidato con un agente riducente. Si ottengono così curve di titolazione elettrometrica (fig. 3) sulle quali il punto di equivalenza è facilmente apprezzabile per una brusca variazione del potenziale.

La titolazione potenziometrica permette di misurare il numero di equivalenti del composto in esame dal volume della soluzione a titolo noto necessario a raggiungere il punto di equivalenza. Inoltre permette di ricavare il valore di E_0, che corrisponde al valore di E all'aggiunta di 0,5 equivalenti di titolante, analogamente a come si ricava il valore del pK nelle curve di titolazione acido-base.

In base all'andamento delle curve di titolazione di o. (fig. 4) si può determinare il numero (n) di elettroni scambiati nell'equilibrio. Così il valore di n è pari all'unità per sistemi Fe^{2+}/Fe^{3+} e pari a due nella maggior parte delle o. organiche.

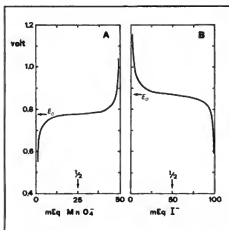



Fig. 3. Curve di titolazione elettrometrica. *A*) Titolazione di una forma ridotta con soluzione ossidante (MnO_4^-); *B*) titolazione di una forma ridotta con soluzione ossidata con un agente riducente (I^-). (Per la spiegazione, v. testo).

Il potenziale di o. non è misurabile direttamente per tutti i sistemi redox poiché molti di questi (ad es.: ac. ascorbico, cisteina, etc.) non generano potenziale a causa di reazioni complesse e irreversibili che avvengono agli elettrodi. I valori di E_0 per tali sistemi sono stati ottenuti indirettamente dalla loro azione su sistemi redox reversibili, attivi all'elettrodo, di cui sono noti i valori di E_0.

È inoltre da ricordare che per sistemi redox quale Fe^{2+}/Fe^{3+}, nei quali non compaiono protoni nella reazione, i valori di E_0 non variano apprezzabilmente con il pH entro ampi intervalli. Invece, per sistemi redox, quale ac. lattico/ac. piruvico, la cui reazione è accompagnata dalla liberazione di due protoni, il valore di E_0 dipende dal pH. Infatti, a diversi valori di pH, la concentrazione della specie ossidata H^+ varia. Pertanto, per i sistemi redox di interesse biologico, il potenziale standard viene misurato, per convenzione, a pH 7 e si indica come E_0'.

Metodo colorimetrico

La tab. II riporta i valori di E_0' per una serie di indicatori colorimetrici elettroattivi; queste sostanze sono pressoché incolori allo stato ridotto, esclusi i viologeni, che lo sono, viceversa, allo stato ossidato. Tali indicatori, tutti solubili in acqua, vanno sempre usati in condizioni anaerobiche perché autossidabili.

Gli indicatori colorimetrici di potenziale redox, se immessi in tracce in sistemi ossidoriduttivi elettroattivi, indicano, in base al colore che assumono, che è direttamente proporzionale al grado di riduzione, il potenziale del sistema in esame; se immessi in tracce in sistemi ossi-

Digitized by Google

TAB. II. POTENZIALI STANDARD RELATIVI AD ALCUNI INDICATORI COLORIMETRICI ELETTROATTIVI

Indicatori	E_0' (pH = 7,0)
fenolo-m-sulfonato-indo-2,6-dibromofenolo	+ 0,273
fenolo-m-sulfonato-indofenolo	+ 0,250
o-clorofenolo-indofenolo	+ 0,233
2,6-diclorofenolo-indofenolo	+ 0,217
o-cresolo-indofenolo	+ 0,195
2,6-diclorofenolo-indolo-*o*-cresolo	+ 0,181
l-naftolo-2-sulfonato-indofenolo-*m*-sulfonato	+ 0,135
cloruro di blu di toluilene	+ 0,115
tionina	+ 0,062
cloruro di blu cresile brillante	+ 0,047
blu di toluidina	+ 0,011
tetrasulfonato di indaco	− 0,046
blu di metile Capri	− 0,061
trisulfonato di indaco	− 0,081
disulfonato di indaco	− 0,125
monosulfonato di indaco	− 0,150
blu di alizarina	− 0,173
fenosaframina	− 0,252
tetrametil-fenosaframina	− 0,273
rosso-neutro	− 0,330
metilviologeno	− 0,446

doriduttivi non elettroattivi, reagiscono con essi spontaneamente o in presenza di catalizzatori. In tal caso il grado di o. può essere valutato colorimetricamente o elettrometricamente. In quest'ultimo caso l'indicatore funge da corpo mediatore elettroattivo.

L'uso di indicatori colorimetrici di potenziale redox ha avuto ampio impiego nello studio delle proprietà redox dei metaboliti. Molte di queste sostanze, la cui ossidazione è descrivibile secondo lo schema $AH_2 \rightarrow A + H_2$, non sono elettroattive. Ad es., se al sistema redox ac. succinico/ac. fumarico, che comunque non dà nessun potenziale definito all'elettrodo di metallo inerte, si aggiungono indicatori di potenziali, in presenza di specifiche deidrogenasi, tali indicatori diventano accettori di idrogeno per il metabolita in esame. Così si ha un equilibrio tra il substrato, AH_2, il prodotto di ossidazione A, l'indicatore Ox e la relativa specie ridotta, Red. I potenziali di o. dei due sistemi in esame sono pertanto uguali e il potenziale dell'indicatore può essere misurato elettrometricamente. Pertanto ci si trova in condizioni uguali a quelle in cui si misura direttamente l'equilibrio:

$$AH_2 \rightleftarrows A + 2H^{\oplus} + 2e^{\ominus}$$

la cui costante di equilibrio è

$$K = \frac{[A] \cdot [H^{\oplus}]^2 \cdot [e^{\ominus}]^2}{[AH_2]}$$

da cui, per la relazione generale (8), si ottiene la relazione tra il potenziale misurato (E) e la composizione del sistema:

$$E = E_0 - \frac{RT}{2F} 2{,}3 \log \frac{[AH_2]}{[A]} + \frac{RT}{F} 2{,}3 \log [H^{\oplus}]$$

da cui, a pH = 7

$$E = E_0' - \frac{RT}{2F} 2{,}3 \log \frac{[AH_2]}{[A]}$$

Il primo valore E_0' misurato, con tale sistema, per un equilibrio redox è stato quello relativo al sistema ac. succinico/ac. fumarico in presenza di succinicodeidrogenasi e blu di metilene da parte di Quastel-Whetam e Thumberg (fig. 4, *a sinistra*).

La fig. 4, *a sinistra*, mostra un tubo di Thumberg-Borsook. Dato un generico sistema:

$$AH_2 \rightleftarrows A + 2H^{\oplus} + 2e^{\ominus}$$

nel tubo A si introduce una miscela nota delle specie AH_2 ed A,

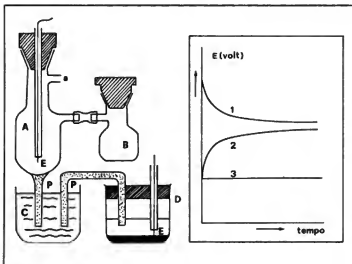



Fig. 4. *A sinistra*: tubo di Thumberg-Borsook. a) Tubo attraverso il quale si pratica il vuoto; B) camera contenente la soluzione da mescolare a un determinato momento con il contenuto del tubo (A); D) elettrodo a calomelano; P) ponti di agar saturo di KCl; C) soluzione satura di KCl; E) elettrodi al platino. *A destra*: misure elettrometriche del potenziale dell'indicatore col dispositivo di Thumberg-Borsook. 1) Cinetica che accompagna l'equilibrio elettrochimico nell'ossidazione; 2) cinetica di reazione in senso opposto (riduzione); 3) curva standard. (Per la spiegazione, v. testo).

la deidrogenasi specifica e un indicatore a condizioni di pH, forza ionica e temperatura note.

In tal modo si misurano i potenziali E relativi a diversi rapporti noti AH_2/A.

Dall'equazione $E_0' = E + 0{,}031 \log \frac{[AH_2]}{[A]}$ si calcola il valore di E_0' per ciascuna condizione sperimentale e dalla media dei valori sperimentali misurati si ottiene il valore effettivo di E_0'.

La fig. 4, *a destra*, mostra: 1) la cinetica che accompagna l'equilibrio elettrochimico (ossidazione); 2) la cinetica di reazione in senso opposto (riduzione); 3) la curva standard ottenuta aggiungendo l'ossidante al composto già in forma ossidata: in tal caso il potenziale non cambia.

Metodo polarografico

Tale metodo, proposto da Heyrovsky e Shikata, è in grado di registrare automaticamente le curve intensità di corrente-potenziale per mezzo di un microelettrodo a goccia di mercurio (v. POLAROGRAFIA). Tale metodo consiste nell'applicare diverse differenze di potenziale a una cella costituita da un elettrodo a goccia di mercurio e da un elettrodo impolarizzabile. Riportando l'intensità di corrente misurata in funzione della differenza di potenziale applicata si ha una curva che rappresenta la titolazione elettrometrica del sistema presente all'interfaccia Hg-soluzione in esame, che permette di dare una valutazione quantitativa del potenziale di o. del sistema attraverso la determinazione del potenziale a mezz'onda (v. POLAROGRAFIA).

Metodo calorimetrico

Il potenziale redox di un sistema può essere misurato indipendentemente da alcuna misura elettrica. Così, per il generico sistema:

$$AH_2 \rightleftarrows A + 2H^{\oplus} + 2e^{\ominus}$$

a condizioni standard (attività unitaria), risulta che, in rapporto all'elettrodo di riferimento all'idrogeno, il potenziale E_0 è pari a $\Delta G_0/2F$, ove ΔG_0 è la variazione di energia libera che accompagna la reazione di o. a condizioni standard. Ora, conoscendo il calore di reazione a pressione costante (ΔH_0), dalla differenza di entropia (ovvero della quantità di calore, non trasformabile in lavoro utile, dissipata dal sistema) tra H_2 e A (ΔS_0) è possibile calcolare il valore di ΔG_0 che è correlato alla costante di equilibrio (K) del sistema redox dalle due relazioni:

$$\Delta G_0 = \Delta T_0 - \Delta HS_0; \quad \Delta G_0 = -\mathrm{R}\cdot T\cdot 2{,}3 \log \mathrm{K}$$

Sperimentalmente, il valore di ΔS_0 viene ottenuto mediante misure di calore specifico a bassa temperatura e il valore di ΔH_0 mediante misura termochimica diretta.

Tale metodo di determinazione del potenziale redox permette di misurare direttamente i parametri termodinamici relativi al sistema in esame in modo paragonabile al procedimento algebrico descritto precedentemente, che partiva, invece, dalla misura sperimentale, diretta, della costante dell'equilibrio redox.

Bibliografia

Bertorelli E., *Elettrochimica pratica*, 1962, Hoepli, Milano.
Bianchi G., Mussini T., *Elettrochimica*, 1976, Tamburini-Masson, Milano.
Damaskin B., *The Principles of Current Methods for the Study of Electrochemical Reactions*, 1967, McGraw-Hill, New York.
Kortüm G., *Trattato di elettrochimica*, 1968, Piccin, Padova.
Lingane J. J., *Elettroanalytical Chemistry*, 1958, Interscience, New Yok.

PAOLO ASCENZI E GINO AMICONI

OSSIEMOGLOBINA: v. EMOGLOBINE (V, 1393); RESPIRAZIONE.

OSSIFICAZIONE: v. OSSEO TESSUTO.

OSSIGENO

F. *oxygène*. - I. *oxygen*. - T. *Sauerstoff*. - S. *oxígeno*.

SOMMARIO

Aspetti generali

L'ossigeno [O] ha un ruolo fondamentale nei sistemi viventi in quanto: *a*) si trova in quasi tutte le molecole che costituiscono il supporto strutturale della vita; *b*) è alla base delle ossidazioni biologiche, che soddisfano la massima parte del fabbisogno energetico degli organismi; *c*) è utilizzato nella sintesi di molte strutture molecolari essenziali, come gli steroli, le prostaglandine e i derivati attivi della Vit. D; *d*) è coinvolto in molti processi di disintossicazione; *e*) per quanto riguarda i metazoi, contribuisce con alcune sue forme attivate (ad es., O singoletto) e alcuni suoi prodotti metabolici (ad es., radicale ossidrile) ai meccanismi di difesa messi in atto durante il processo di fagocitosi. L'O è anche potenzialmente nocivo per tutte le forme di vita proprio a causa di questi suoi prodotti attivi e gli organismi sopravvivono in sua presenza solo in virtù di un elaborato sistema di difesa, che è però adeguato solo alla pressione normale dell'O nell'atmosfera (intorno a 156 mmHg). Ciò è dimostrato con l'esposizione di animali ad alte pressioni parziali di O: dopo alcune ore di respirazione in presenza di O puro alla pressione di 1 atm (760 mmHg) si ha una tracheite e, dopo alcuni giorni, il danno ai polmoni è talmente grave da causare la morte dell'individuo, paradossalmente, per anossia (v. IPEROSSIA).

Alcune proprietà chimiche e chimico-fisiche dell'ossigeno

L'O (simbolo atomico: O) è l'elemento a numero atomico 8, cioè caratterizzato da 8 protoni nel nucleo; il suo peso atomico è pari a 15, 9994. Gli isotopi noti sono sia naturali stabili (^{16}O: 99,759% del totale, ^{17}O: 0,037%, ^{18}O: 0,204%) che artificiali radioattivi (^{13}O, ^{14}O, ^{15}O, ^{19}O, ^{20}O). Di questi ultimi, solo ^{15}O, a motivo del suo tempo di semivita (ca. 2 min), che è il più lungo di tutte le forme radioattive, è stato usato per studi sulla respirazione in genere e specialmente per la misura del volume polmonare. La specie chimica stabile, nell'intervallo di pressioni e temperature di interesse biologico, è O_2. La percentuale di O atomico in equilibrio con l'O_2, alla pressione di 1 atm è pari al 3×10^{-39}% a 0°C e sale al 96% a 4730 °C; pertanto, alle temperature ordinarie, l'O

Digitized by Google

TAB. I. SOLUBILITÀ DELL'OSSIGENO (IN mg/l DI LIQUIDO) A VARIE TEMPERATURE E CONCENTRAZIONI DI IONI CLORURO (Cl^-) IN EQUILIBRIO CON ARIA SECCA (CHE CONTIENE IL 20,95% IN VOLUME DI O_2) ALLA PRESSIONE DI 1 atm

°C	Cl^- (g/l)			
	0	10	16	20
0	14,57	12,93	11,94	11,29
10	11,26	10,08	9,37	8,90
20	9,06	8,19	7,67	7,32
30	7,55	6,79	6,34	6,04
37	6,73	—	—	—

atomico in fase gassosa può essere considerato inesistente. Una forma allotropica altamente reattiva è l'ozono, O_3. Nell'O liquido è stata descritta la specie O_4.

L'O è l'elemento più abbondante, non solo della crosta terrestre, ma anche del corpo umano: infatti ca. i 2/3 del nostro organismo, in termini di peso, sono costituiti da questo elemento chimico. Nell'atmosfera esso rappresenta ca. il 23% in peso (ovvero ca. il 21% in volume). A temperature e pressioni ordinarie, l'O_2 è un gas incolore, inodore e insapore. La sua solubilità in acqua è scarsa (tab. I). In via approssimata si può considerare che 1 vol di O_2 si scioglie in 32 vol di acqua oppure in 7 di alcol. La maggiore solubilità dell'O_2 nei liquidi organici ha anche riflessi pratici, come nella ricerca di sostituenti del sangue.

Così, mentre la solubilità di questo gas nel plasma sanguigno è di ca. il 3% (in volume) e il suo contenuto nel sangue *in toto* sale al 20%, in numerosi derivati fluorurati di composti alifatici e aliciclici raggiunge il 40%. La presenza di soluti ionici (siano essi sali — tab. I — o proteine) nell'acqua fa diminuire la solubilità di questo gas. Questa regola è ovviamente valida anche per i sistemi biologici: nel muscolo cardiaco la solubilità dell'O_2 a 37 °C è pari all'87% di quella in acqua (ca. 5,85 mg di O_2/dm^3 di tessuto).

Struttura elettronica

L'O_2, nello stato fondamentale, è paramagnetico: è, cioè, attratto da un magnete; se, infatti, si immerge nell'O_2 liquido una forte calamita, al momento dell'estrazione si vede che a essa aderisce una parte del liquido. Questa proprietà dipende dal fatto che, normalmente, nella molecola O_2 vi sono 2 elettroni spaiati con spin paralleli. Questi due elettroni, che sono i più esterni della molecola, si possono disporre negli orbitali in 3 maniere diverse. Se i due elettroni sono in uno stesso orbitale (uno stato Δ, secondo la terminologia degli spettroscopisti), i loro spin devono essere opposti; tale fatto è indicato con un 1 scritto in alto a sinistra, cosicché questo stato elettronico è rappresentato come $^1\Delta$. Se i due elettroni si trovano in orbitali differenti (uno stato Σ, secondo la simbologia degli spettroscopisti), i loro spin possono essere opposti ($^1\Sigma$) o paralleli ($^3\Sigma$).

L'energia della molecola di O_2 è minore, e quindi la molecola è più stabile, se i due elettroni entrano in orbitali separati con i loro spin paralleli ($^3\Sigma$), giacché questa configurazione mantiene gli elettroni il più lontano possibile e minimizza la loro repulsione elettrostatica (regola di Hund). Gli altri due stati indicati con i simboli $^1\Delta$ e $^1\Sigma$, non sono paramagnetici, in quanto non hanno spin paralleli e perciò i loro campi magnetici individuali, orientati in modo opposto, si cancellano l'un l'altro; inoltre, ambedue queste specie hanno maggiore energia e perciò sono chiamati *eccitati* rispetto allo stato fondamentale ($^3\Sigma$). Gli stati $^1\Delta$ e $^1\Sigma$ sono detti di *O singoletto* (dal numero 1 che figura nel loro simbolo) e hanno un tempo di vita media in soluzione, rispettivamente, di 2 milionesimi di secondo (2×10^{-6} sec) e 10^{-11} sec.

Reattività

La massima parte delle sostanze di interesse biologico è termodinamicamente instabile in presenza di O_2: ciò vuol dire che i loro prodotti di ossidazione (per lo più CO_2 e H_2O) hanno un contenuto di energia libera inferiore ai reagenti, e quindi che esiste una tendenza intrinseca delle reazioni di ossidazione ad avvenire spontaneamente (v. OSSIDORIDUZIONE). Tuttavia tali reazioni non si realizzano, di norma, alle temperature ordinarie o in assenza di catalizzatori. La spiegazione meccanicistica di questa inerzia a reagire si trova nella particolare disposizione elettronica dell'O_2 nello stato fondamentale, che è caratterizzato da 2 elettroni con spin parallelo nei due orbitali più esterni.

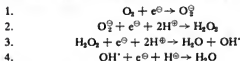
Tutti i composti organici stabili, invece, contengono virtualmente elettroni di valenza con spin opposti. Pertanto, un riducente organico che abbia una coppia di elettroni da donare non può interagire con gli orbitali parzialmente riempiti dell'O_2, perché si avrebbe un orbitale molecolare con due elettroni aventi spin parallelo (e ciò non è possibile per ragioni magnetiche, secondo il principio di esclusione di Pauli); tale situazione ipotetica può essere schematizzata nel modo seguente:

$$(\uparrow)\ (\uparrow) + (\downarrow\uparrow) \not\rightarrow (\downarrow\uparrow)\ (\uparrow\uparrow)$$

Naturalmente è possibile un'inversione di spin di uno dei due elettroni dell'O_2 durante la sua interazione con la sostanza organica. Ma questo è un processo meno veloce (ca. un centomilionesimo di secondo, cioè 10^{-8} sec), rispetto al tempo di semivita (10^{-12} sec) dei complessi che si formano durante le collisioni molecolari; è pertanto poco probabile che questo processo avvenga durante il periodo di tempo in cui O_2 e sostanza riducente sono abbastanza vicini da poter reagire.

Questa necessità dell'inversione di spin spiega la quasi assente reattività dell'O_2 nello stato fondamentale. Nello stato di O_2 singoletto, questa molecola è invece estremamente reattiva, poiché non deve sottostare alle restrizioni cinetiche imposte dallo spin dei suoi due elettroni a maggiore energia. Così l'O_2 singoletto reagisce a 20 °C con l'istidina con una velocità specifica di 6×10^7 mol sec^{-1}, mentre nelle stesse condizioni sperimentali l'O_2 nello stato fondamentale non reagisce affatto. Un modo per evitare questa restrizione di spin è quello sviluppato da catalizzatori biologici (v. OSSIDAZIONI BIOLOGICHE), le ossidasi, che interagiscono con l'O_2 mediante un metallo di transizione (ad es., Cu^{2+} o Fe^{2+}) paramagnetico e che, perciò, ha elettroni spaiati con spin paralleli.

Un altro modo che l'O_2, nello stato fondamentale, utilizza per evitare la restrizione imposta dallo stato di spin, è quello di accettare un elettrone alla volta, cioè di seguire, come suol dirsi, un cammino di riduzione univalente. Così la riduzione di O_2 a 2 H_2O richiede 4 elettroni, che sono forniti uno alla volta, con produzione di specie intermedie molto più reattive dell'O_2 nello stato fondamentale:

1. $$O_2 + e^{\ominus} \rightarrow O_2^{\ominus}$$
2. $$O_2^{\ominus} + e^{\ominus} + 2H^{\oplus} \rightarrow H_2O_2$$
3. $$H_2O_2 + e^{\ominus} + 2H^{\oplus} \rightarrow H_2O + OH^{\cdot}$$
4. $$OH^{\cdot} + e^{\ominus} + H^{\oplus} \rightarrow H_2O$$

Come si vede da questo schema, tutti gli intermedi che derivano dalla riduzione dell'O_2 interagiscono con l'ambiente, in quanto sono stabilizzati da ioni positivi (in genere protoni, ma anche cationi metallici). La reazione 1 produce lo ione superossido (O_2^-); la reazione 2 dà luogo al perossido ($O_2^{=}$), stabilizzato sotto forma di acqua ossigenata; dalla reazione 3 si forma il radicale ossidrile ($OH^{\cdot}$).

Questi prodotti intermedi di riduzione univalente non hanno gli impedimenti cinetici descritti per l'O_2 nello stato fondamentale e perciò sono molto più reattivi; sono proprio essi, insieme all'O_2 singoletto, la causa della tossicità di questo gas per gli organismi in generale e anche dell'attività antimicrobica e antitumorale dei leucociti durante la fagocitosi.

Forme allotropiche di ossigeno nell'atmosfera

L'atmosfera naturale presenta un equilibrio molto complesso per quanto riguarda le due più importanti forme

TAB. II. METODI DI ANALISI DELL'O_2

Metodo	Principio
Volumetria e manometria	I gas, raccolti in un tonometro direttamente dall'atmosfera o estratti da una soluzione, vengono dapprima agitati in presenza di una soluzione di KOH al 10% (p/v) per rimuovere la CO_2 e poi di una soluzione di pirogallolo al 15% (p/v) in KOH al 10% (p/v) per assorbire l'O_2. L'assorbimento di gas determina, nei due casi, una diminuzione di volume o di pressione del sistema; limitando il nostro interesse all'agitazione in pirogallolo, la diminuzione che si osserva è equivalente alla quanutà di O_2 presente. Questo metodo è stato recentemente rivalutato (Zander ed Euler, 1976).
Polarografia (elettrodo a ossigeno)	Riduzione chimica dell'O_2 su una superficie metallica, mediante una pressione di elettroni (voltaggio) imposta su quella superficie da una differenza di potenziale esterna; la riduzione, che trasforma l'O_2 a livello del catodo, dà luogo a una corrente elettrica che può essere misurata con un galvanometro. La reazione globale è complessa; a pH alcalino si può descrivere con lo schema: $O_2 + 2H_2O + 4\ e^- = 4OH^-$; mentre, in soluzione acida: $O_2 + 4H^+ + 4\ e^- = 2H_2O$. Questa metodica è fra le più usate negli studi biomedici, poiché funziona come un modello di superficie biologica (ad es., il mitocondrio), su cui l'O_2 è consumato non appena arriva.
Spettroscopia all'ultravioletto	Questo metodo, rapido ed accurato, per determinare l'O_2 disciolto in acqua, utilizza la diminuzione della densità ottica a 410 nm, quando un colorante nella forma ridotta, l'indaco carminio, viene ossidato dall'ossigeno disciolto in soluzione.
Gascromatografia	L'uso di una colonna contenente esametilfosforamide, in serie con un'altra formata da normali separatori molecolari, è stato descritto per i gas respiratori da Hamilton e Kory (1960).
Spettrometria di massa	Si basa sull'intensità del picco che corrisponde alla massa 32 (quella, appunto, dell'isotopo più diffuso dell'O_2).

allotropiche dell'O. Infatti nell'alta atmosfera parte dell'O_2 è trasformata in ozono (O_3) dalle radiazioni ultravioletto, più energetiche della luce solare: dapprima i fotoni provenienti dal sole (hν) dissociano l'O_2 in atomi ($O_2 + h\nu \rightarrow O + O$); poi questi ultimi reagiscono con l'O_2 per formare O_3 ($O_2 + O \rightarrow O_3$); infine una parte di O_3 è dissociata dall'irradiazione solare ($O_3 + h\nu \rightarrow O_2 + O$). Perciò, poiché i fotoni più energetici sono utilizzati nelle reazioni sopra descritte, la superficie terrestre è raggiunta solamente dalla luce visibile e da quella porzione dei raggi U.V. che non è pericolosa per i viventi. Attualmente l'attività umana tende a produrre O_3 nella bassa atmosfera per polluzione; nello stesso tempo, però, ci sono indicazioni di una distruzione di O_3 nell'atmosfera al di sopra dei 20 km per l'immissione di clorofluorometani (v. FLUOROCARBURI) e di ossidi di azoto (da parte di aeromobili non convenzionali). La risultante di questi due effetti opposti sembra per il momento condurre a una certa stabilità della quantità totale di O_3. A ogni modo, una variazione dell'O_3 nell'atmosfera potrebbe avere gravi conseguenze come cambiamenti climatici o l'aumento del numero di casi di tumori della pelle. Anche se si tratta di una conclusione empirica, è stato affermato che gli effetti cancerogeni aumentano in proporzione doppia con la diminuzione di O_3; ciò vuol dire che per una riduzione del 3% di O_3, il numero dei tumori della pelle da irradiazione solare in una popolazione aumenterebbe del 6%.

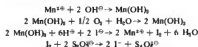
Metodi di analisi dell'O_2

Numerosi sono i metodi per analizzare l'O_2, tutti basati sull'utilizzazione di proprietà fisiche, chimiche e chimicofisiche di questa molecola: i principali e più usati sono riassunti nella tab. II. Molti di essi richiedono una strumentazione particolare, le cui modalità d'uso sono in genere indicate dai fabbricanti. Qui di seguito sono descritti due semplici metodi per determinare l'O_2 in soluzioni saline (di rilevanza nei problemi ecologici) e nel sangue, rinviando alla voce CALORIMETRIA per l'analisi dell'O_2 nell'aria e in altre miscele gassose.

Determinazione dell'O_2 in soluzioni acquose

Il seguente procedimento può essere usato per determinare l'O_2 disciolto in acqua, in presenza di sostanze come nitrati, nitriti, sali ferrosi e composti organici in genere. L'analisi, che ha una riproducibilità entro il 2%, può essere fatta in 10 min, con l'aiuto di una siringa da 10 ml, una pipetta da 1 ml e reagenti di facile reperimento. Il metodo è basato sull'ossidazione quantitativa dello ione manganoso (Mn^{2+}) a ione manganico (Mn^{3+}) in soluzione alcalina, con successiva ossidazione dello ione ioduro (I^-) da parte di Mn^{3+} in soluzione acida. Lo iodio che si produce viene infine titolato con tiosolfato.

Le equazioni per le varie tappe sono:

$$Mn^{2\oplus} + 2\ OH^{\ominus} \rightarrow Mn(OH)_2$$
$$2\ Mn(OH)_2 + 1/2\ O_2 + H_2O \rightarrow 2\ Mn(OH)_3$$
$$2\ Mn(OH)_3 + 6H^{\oplus} + 2\ I^{\ominus} \rightarrow 2\ Mn^{2\oplus} + I_2 + 6\ H_2O$$
$$I_2 + 2\ S_2O_3^{2\ominus} \rightarrow 2\ I^- + S_4O_6^{2\ominus}$$

Si procede nel modo seguente: *a*) si aspira il campione d'acqua con una siringa da 10 ml, ingrassata con silicone; si inverte la siringa e si espelle l'acqua fino al segno che indica 9,4 ml; *b*) si aspirano nella stessa siringa 0,2 ml di una soluzione al 36,4% (peso/volume) di $MnSO_4 \cdot H_2O$; si sciacqua la punta della siringa con acqua distillata e si asciuga; si mescola il contenuto agitando la siringa; *c*) si aspirano quindi nella stessa siringa 0,2 ml di una soluzione alcalina di ioduro di potassio (70g di KOH + 15 g di KI + 1 g di NaN_3, portato a 100 ml con H_2O); si sciacqua e si asciuga la punta della siringa; si mescola, si permette al precipitato di depositarsi e si mescola nuovamente; *d*) si aspirano poi nella siringa 0,2 ml di ac. ortofosforico concentrato; si sciacqua e si asciuga la punta della siringa; si mescola: questa operazione

Digitized by Google

Tempo di polimerizzazione corretto (in sec)

Contenuto di O_2 per campione (ml / 100 ml di sangue)

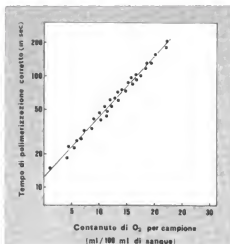



Fig. 1. Grafico semilogaritmico del tempo di polimerizzazione dell'acrilamide in funzione del contenuto di O_2 in vari campioni di sangue, alla temperatura di 23 °C. (*Da Folkman et al.*, 1972, *modificata e ridisegnata*).

scioglie il precipitato; *e*) si mettono i 10 ml di soluzione contenuti nella siringa in una beuta da 25 ml; si aggiunge 1 goccia di soluzione di amido di patata allo 0,05% p/v (con ac. salicilico allo 0,125% p/v come conservante) che funziona da indicatore; *f*) si titola, mediante una pipetta da 1 ml, con tiosolfato di sodio 0,025 *N* (= 0,62% p/v), che contiene NaOH allo 0,05% p/v.

Per i calcoli bisogna tener presente che, poiché 0,025 *N* × 8 mg/mEq di O_2 = 0,2 mg di O_2 per ml di tiosolfato, si ha:

$$\frac{0{,}2 \text{ mg/ml}}{9{,}4 \text{ ml (campione)}/1000 \text{ ml}} = 21{,}27 \text{ mg/l di O per ml di tiosolfato.}$$

Pertanto l'O presente nel campione d'acqua espresso in mg/l è uguale al numero netto di ml di tiosolfato usato nella titolazione moltiplicato 21,27, il fattore di correzione per il tiosolfato.

Determinazione dell'O_2 nel sangue

Questo metodo per determinare il contenuto di O_2 in campioni di sangue da 0,1 ml si basa sulla misura del ritardo di gelificazione di una miscela di acrilamide e bisacrilamide. I reagenti sono: *a*) miscela composta da 6,12 g di acrilamide e 0,306 g N,N'-metilenbisacrilamide sciolti in 20 ml di ac. N-2-ossietilpiperazina-N'-etansolfonico 0,1*M*, portata a pH 7,4 con NaOH 1*N*: tale soluzione è degassata con una pompa da vuoto e conservata in siringhe di plastica ben chiuse con aghi infilati in tappi di gomma; *b*) soluzione, preparata con acqua degassata, di bisolfito di sodio ($NaHSO_3$) 3,07 × 10^{-2}*M* (3,19 g/l); si può conservare in provette sotto vuoto; *c*) soluzione degassata di persolfato di ammonio [$(NH_4)_2S_2O_8$] 1,35 × 10^{-2}*M* (3,02 g/l): si conserva in siringhe, come la miscela (*a*). La reazione si fa avvenire in una siringa di plastica da 1 ml contenente una pallina di vetro, con un diametro di ca. 3 mm, che serve a mescolare i reagenti e a indicare il momento della gelificazione. Dopo aver portato il pistone della siringa a livello della linea che indica 0,4 ml, viene iniettata la miscela di acrilamide. Si sposta poi il pistone fino alla linea di 0,6 ml e si inietta nello stesso modo la soluzione di persolfato. Al successivo spostamento del pistone a 0,7 ml, corrisponde l'aggiunta di 0,1 ml di sangue intero. A questo punto si chiude la siringa con un ago infisso in un tappo di gomma e si agita per 15 sec: in tal modo si ottiene la lisi degli eritrociti. Si toglie quindi l'ago dalla siringa, si porta il pistone a 1 ml e si aggiungono rapidamente 0,3 ml della soluzione di bisolfito. Non appena si conclude questa manovra si fa scattare un cronometro; l'eccesso di aria viene eliminata e si tappa nuovamente la siringa. Si mescola con movimenti lenti e quando la pallina di vetro è immobilizzata dalla gelificazione si fa scattare nuovamente il cronometro: questo istante è facilmente identificabile e avviene 5-10 sec dopo un periodo di aumentata viscosità. La miscela cambia di colore durante il processo di gelificazione andando dal rosso-vivo al violetto: questo fatto indica la formazione di deossiemoglobina e cioè il consumo di O_2 da parte del sistema; si procede nella stessa maniera con un « bianco » in cui non è stato aggiunto il sangue. Il tempo di polimerizzazione del « bianco » è infine sottratto a quello del campione contenente sangue.

Il logaritmo del tempo di polimerizzazione così corretto è proporzionale al contenuto di O nell'intervallo che va da 0 a 22 ml di O_2 per 100 ml di sangue (fig. 1). La linea che attraversa i punti sperimentali della fig. 1 non passa per l'origine degli assi cartesiani perché il bianco che è sottratto, privo com'è del sangue, ha una concentrazione di acrilamide maggiore del 10% rispetto a quella della miscela contenente sangue.

Consumo di O_2 da parte dell'uomo

L'uomo, a livello del mare, inspira normalmente aria che contiene O_2 a una concentrazione pari a ca. il 20,9 v/v e l'espira a una concentrazione nettamente inferiore (ca. il 14,7% v/v). Sono i processi chimici intracellulari che consumano parte dell'O_2 inspirato e che impongono la differenza della concentrazione di questo elemento tra l'aria inspirata e quella espirata. Poiché la quantità di O_2 totale, Q, in un dato volume è pari al prodotto:

$$Q = (\text{volume di aria}) \times (\text{concentrazione di } O_2)$$

il consumo di O_2 è definito dalla differenza tra il valore Q nell'aria inspirata e il valore Q nell'aria espirata. In termini quantitativi, il consumo di O_2 può essere espresso come flusso, cioè come variazione del volume di O_2 in condizioni standard (0 °C e 1 atm) per unità di tempo:

$$\dot{V}_{O_2} = (\dot{V}^I \times F^I_{O_2}) - (\dot{V}^E \times F^E_{O_2})$$

dove il puntino sopra il simbolo che indica il volume, $\dot{V}$, rappresenta la variazione della grandezza per unità di tempo e perciò: $\dot{V}_{O_2}$ è il consumo di O_2 (in litri per minuto); $\dot{V}^I$ è il flusso di aria inspirata (in litri per minuto a STPD); $\dot{V}^E$ è il flusso di aria espirata (in litri per minuto ugualmente corretto a STPD); $F^I_{O_2}$ è la concentrazione di O_2, espressa in frazione di volume nell'aria inspirata (che è uguale a 0,209); $F^E_{O_2}$ è la concentrazione di O_2 in frazione di volume nell'aria espirata.

Il consumo medio di O_2 da parte dei muscoli, a riposo, è intorno a 0,025-1 ml/min per 100 g di muscolo (pari a ca. 1,5-6 × 10^{20} molecole di O_2 al min per g di muscolo). A questo valore unitario, limitato ai muscoli, bisogna aggiungere l'O_2 utilizzato da tutti gli altri organi del corpo, e ciò porta la quantità totale di O_2 consumata dall'intero organismo di un uomo adulto sano, in condizioni di riposo e di neutralità termica, a 250 ÷ 300 ml/min. In caso di esercizio muscolare questo valore aumenta di 20 ÷ 25 volte in soggetti atleticamente allenati.

Trasporto di O_2 dall'atmosfera ai mitocondri

Il trasporto di O_2 dall'aria atmosferica all'interno delle cellule di un organismo animale è realizzato, in parte mediante processi aerodinamici ed emodinamici, in parte

Digitized by Google

attraverso meccanismi chimici e chimicofisici (v. RESPIRAZIONE).

Si può avere una visione unitaria dell'intero fenomeno, considerando che l'O_2 è trasportato nel corpo essenzialmente da una differenza di pressione. Infatti ogni movimento di materia è governato dalla legge generale del trasporto, la quale afferma che ogni flusso è proporzionale a una forza per unità di volume, forza che, nel caso in esame, consiste in un gradiente della pressione di O_2. Il meccanismo globale del trasporto di O_2 può essere considerato suddiviso in una serie di fasi successive: *a*) la ventilazione polmonare; *b*) la diffusione dell'O_2 attraverso la parete alveolocapillare e la reazione del gas con l'emoglobina intraeritrocitaria nei capillari dei polmoni; *c*) il trasporto dell'O_2, immagazzinato negli eritrociti, e la sua distribuzione in tutto l'organismo da parte della corrente sanguigna; *d*) la diffusione dell'O_2, a livello dei capillari tessutali, fino ai mitocondri, dove la pressione parziale di O_2 è intorno a 2-5 mmHg (nei muscoli parte dell'O_2 reagisce con la mioglobina, che funziona come serbatoio di questo gas e, nello stesso tempo, ne facilita la diffusione).

Quando vi sono modificazioni anormali del gradiente pressorio a qualsiasi livello, l'organismo si adatta al fine di assicurare il normale flusso di O_2 al termine dell'immaginaria cascata del gas. Così, ad es., quando la pressione di O_2 nell'aria inspirata diminuisce (ipossia ipossica), le risposte fisiologiche includono una iperventilazione polmonare, una gettata cardiaca maggiore, un'aumentata liberazione della quantità di O_2 dall'emoglobina (per l'aumentata concentrazione intraeritrocitaria del 2,3-difosfoglicerato) e un incremento della velocità di produzione degli eritrociti.

Per dare qualche valore quantitativo si accetta l'ipotesi secondo cui il sangue venoso riflette il contributo proporzionale di tutti i capillari periferici e perciò può essere considerato come un indice dell'ossigenazione media del sangue a livello dei capillari. La saturazione percentuale dell'emoglobina con l'O_2 nel sangue delle grosse vene varia tra il 50 e l'80% (con una media del 69%), valore che corrisponde a una pressione parziale di O_2 (pO_2) di 33-47 mmHg (con una media di 37 mmHg) e a un gradiente del gas, tra il sistema arterioso e quello venoso, di 23-85 ml di O_2 per litro di sangue (in media 49 ml/l). Questa variabilità della pO_2 nelle vene è correlata con la frequenza cardiaca, nel senso che a una minore differenza arterovenosa di O_2 (cioè a una più alta percentuale di ossiemoglobina nelle vene) corrisponde una maggiore frequenza del battito cardiaco quando tutte le altre condizioni sono mantenute costanti. Dopo qualche minuto di lavoro moderato, la saturazione del sangue venoso con l'O_2 diminuisce fino al 25-45%, cioè a 17-25 mmHg di pO_2. È interessante notare che anche in seguito a lavoro intenso (che, ad es., comporti una frequenza cardiaca pari a 170-180 battiti al min), il sangue della parte del corpo interessata all'esercizio non ha mai una saturazione inferiore al 18-20%, cioè una pO_2 intorno a 15 mmHg.

Aspetti biochimici dell'O_2

L'O_2 che viene consumato dagli organismi viventi è utilizzato per svolgere, essenzialmente, tre ruoli fondamentali in importanti processi vitali: *a*) agisce, nel metabolismo energetico, come accettore di elettroni e di ioni idrogeno così da essere ridotto ad acqua; *b*) fornisce atomi, che alcuni enzimi incorporano direttamente nella struttura molecolare di metaboliti essenziali (come gli steroli) oppure utilizzano nei processi di disintossicazione; *c*) costituisce, con le sue specie attive, importanti agenti antimicrobici dei granulociti.

Metabolismo energetico

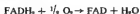
Il fabbisogno energetico, almeno per le forme di vita più complesse, può essere soddisfatto solo dal metabolismo ossidativo, correlato con la respirazione aerobica (v. MIOCARDIO, *biochimica ed energetica*; MITOCONDRI; LAVORO MUSCOLARE; MUSCOLO, *fisiologia*; *biochimica*; OSSIDAZIONI BIOLOGICHE; RESPIRAZIONE). In questo processo il ruolo svolto dall'O_2, che è quello di agire come accettore di elettroni e di protoni, può essere descritto dal seguente schema:

$$O_2 + 4\ e^{\ominus} + 4H^{\oplus} = 2\ H_2O$$

Gli elettroni, che provengono dalle molecole di nicotinadenindinucleotide ridotto (NADH) e di flavinadenindinucleotide ridotto ($FADH_2$), prodotti dal ciclo dell'ac. citrico, e dalle molecole di NADH, derivanti dai processi fermentativi, sono trasferiti lungo una catena di trasportatori con potenziali redox sempre più positivi (la cosiddetta catena respiratoria [v. CITOCROMI; CITOCROMOSSIDASI]) e infine accettati dall'O_2. L'ossidazione di una mole di NADH, in condizioni fisiologiche:

$$NADH + H^{\oplus} + {}^1/_2\ O_2 \rightarrow NAD^{\oplus} + H_2O$$

avviene con liberazione di 52,5 kcal di energia libera, mentre quella di una mole di $FADH_2$, sempre in condizioni fisiologiche:

$$FADH_2 + {}^1/_2\ O_2 \rightarrow FAD + H_2O$$

cede all'ambiente una quantità di energia libera pari a 32,4 kcal. Parte di questa energia di ossidazione (ca. il 40%) viene immagazzinata nelle cellule in molecole di adenosintrifosfato (ATP) e il resto è degradato sotto forma di calore, che mantiene costante la temperatura corporea. Tutti questi processi avvengono a livello dei mitocondri (v.). L'importanza dell'O_2 nell'economia energetica degli organismi può essere meglio compresa considerando alcune alterazioni biochimiche delle cellule quando la tensione di O_2 diminuisce al di sotto di una concentrazione critica, che si può fissare intorno a 4 μM a livello dei mitocondri. In condizioni di ipossia si ha, fra l'altro: *a*) una diminuzione del livello cellulare di ATP, che comporta modificazioni della permeabilità cellulare, *b*) l'impossibilità da parte dei mitocondri di ossidare l'NADH, cosicché questo composto è utilizzato nel citoplasma per ridurre il piruvato a lattato. Si è cercato di utilizzare quest'ultimo processo per valutare lo stato di ossigenazione dei tessuti e si è visto che un aumento del rapporto lattato/piruvato è presente negli stati ipossiemici in generale e nel sangue proveniente dai vasi cardiaci di soggetti con infarto del miocardio.

Incorporazione nei substrati

La fissazione di uno o di ambedue gli atomi dell'O_2 nelle strutture molecolari biologiche ha un ruolo importante nella biosintesi, trasformazione e degradazione di metaboliti essenziali, oltre che nel metabolismo di composti estranei agli organismi (come i farmaci). Composti tipici, prodotti dall'incorporazione di questo elemento catalizzata da enzimi, come le ossigenasi e le ossidrilasi, sono: *a*) ormoni e piccoli trasmettitori, come steroidi, norepinefrina, 5-idrossitriptamina, prostaglandine, Vit. A e

Digitized by Google

TAB. III. ALCUNI SUBSTRATI METABOLIZZATI A LIVELLO DEI MICROSOMI EPATICI IN PRESENZA DI O_2

Tipo di reazione	Substrato
Ossidrilazione aromatica	3,4-benzopirene cetanilide zoxazolamina estradiolo
Ossidrilazione alifatica	esobarbital testosterone acidi grassi
N-dealchilazione	aminopirina meperidina imipramina
O-dealchilazione	codeina acetofenitidina
S-dealchilazione	cloropromazina

1,24,25-triossicolecalciferolo; *b*) mezzi coloranti protettivi, come le melanine; *c*) varie sostanze, come acidi biliari e procollageno.

Ma l'incorporazione di O è cruciale anche nel metabolismo dei cosiddetti composti xenobiotici, compresi farmaci, sostanze cancerogeniche e cancerostatiche, antibiotici, insetticidi e via enumerando. È noto, ad es., che gli idrocarburi oncogeni non sono attivi di per sé, ma diventano pericolosi quando sono ossigenati; così gli epossidi di idrocarburi, come il benzantracene, il dibenzantracene e il 3-metilcolantrene, sono più attivi, nel produrre trasformazioni maligne, degli idrocarburi da cui derivano. Nella tab. III sono elencati alcuni esempi della grande varietà di substrati che richiedono O_2 per il loro metabolismo e del tipo di reazione coinvolto.

Effetti benefici e tossici delle specie attive dell'O_2

Quando sono esposti ai batteri, i leucociti presentano, non solo un'aumentata assunzione di O_2, ma anche una maggiore produzione di superossido e perossido di idrogeno a livello del plasmolemma e del rivestimento interno delle membrane dei fagosomi. Queste sostanze possono successivamente interagire tra loro per produrre radicali ossidrilici ($OH^{\cdot}$) e O_2 singoletto, secondo la reazione:

$$O_2^{\ominus} + H_2O_2 \rightarrow {}^1O_2 + OH^{\ominus} + OH^{\cdot}$$

I danni che queste specie attive possono produrre alle molecole batteriche sono tali da impedire i loro normali processi vitali. Ad es., l'O_2 singoletto e i radicali ossidrilici sono implicati: *a*) nella perossidazione dei lipidi, cui consegue un grave danno delle membrane batteriche, *b*) nell'ossidazione di basi puriniche e pirimidiniche.

Poiché i prodotti del marcato aumento respiratorio dei fagociti sono tanto efficaci nell'uccidere i microbi e i parassiti intracellulari (come i tripanosomi e il toxoplasma), non è sorprendente che queste specie attive possano essere anche coinvolte nella distruzione di cellule e tessuti umani. Così, ad es., si è visto che i radicali ossidrilici sono in grado di determinare la depolimerizzazione dell'ac. ialuronico purificato e del fluido sinoviale bovino; e poiché molte condizioni artritiche sono caratterizzate da un grande afflusso di granulociti nelle articolazioni ossee, la stimolazione di queste cellule è stata ritenuta responsabile *in vivo* del deterioramento del fluido sinoviale nelle condizioni infiammatorie delle articolazioni. Inoltre, il radicale ossidrilico può attaccare gli stessi neutrofili, e ciò potrebbe essere responsabile della morte di queste cellule dopo la fagocitosi.

Usi terapeutici e igienici dell'O_2

L'O_2 è somministrato in clinica, per inalazione, al fine di correggere l'ipossiemia in tutte le condizioni caratterizzate da diminuita ventilazione polmonare (quali, ad es., esacerbazioni di bronchiti croniche, edemi polmonari, etc.), o nell'insufficienza circolatoria secondaria a un infarto del miocardio o ad arresto cardiaco. Inoltre, l'O_2 viene usato nel trattamento dell'avvelenamento da monossido di carbonio e, in generale, nelle depressioni respiratorie, fino a che non sia messa in atto una terapia specifica. Per una più estesa trattazione v. IPERBARICA TERAPIA; OSSIGENOTERAPIA. Un impiego particolarmente importante ed esteso si ha nel volo ad alta quota di aeroplani militari o, in caso di emergenza, anche in quelli di linea (v. AERONAUTICA MEDICINA, *inalatori di ossigeno*).

In igiene ambientale, l'O_2 è utilizzato nel trattamento delle acque di scarico delle industrie, dove viene pompato, sia come aria, sia allo stato puro. Infatti molti rifiuti organici e alcuni inorganici sono degradati da processi ossidativi, qualche volta per reazione diretta degli inquinanti con l'O_2 sciolto in acqua, ma più comunemente in seguito all'attività dei batteri aerobi. In ogni caso si consuma O_2, e quando i processi di degradazione richiedono grandi quantità di gas, i pesci e le alghe, dei laghi e dei fiumi dove fluiscono le acque di scarico, sopravvivono solo se questo gas è somministrato artificialmente. La quantità di O_2 che bisogna far gorgogliare nelle acque di scarico, è calcolabile dal cosiddetto « ossigeno biochimico richiesto », detto più semplicemente BOD (*Biochemical Oxygen Demand*).

V. anche: INQUINAMENTO DELL'AMBIENTE; LIQUAME DI FOGNA.

Bibliografia

Amiconi G., Antonini E. *et al.*, *Emoglobina: struttura, funzione e ruolo fisiopatologico*, 1975, Tamburini, Milano.
Badway J. A., Karnowsky M. L., *Annu. Rev. Biochem.*, 1981, **49**, 695.
Cass A. E. G., Knowles P. F., *Inorganic Chem.*, 1981, **2**, 151.
Dutton P. L., Leigh J. S., Scarpa A., *Frontier of Biological Energetics*, 1978, Academic Press, New York.
Fatt I., *Polarographic Oxygen Sensors*, 1976, CRC Press, Cleveland.
Folkman J., Conn H., Harmel R., *Science*, 1972, **178**, 170.
Fridovich I., *Am. Sci.*, 1975, **63**, 54.
Hamilton L. H., Kory R. C., *J. Appl. Physiol.*, 1960, **15**, 829.
Hayaishi O. ed., *Molecular Mechanisms of Oxygen Activation*, 1974, Academic Press, New York.
Hitchman M. L., *Measurement of Dissolved Oxygen*, 1978, Wiley, New York.
Luebbers D. W., Luft U. C. *et al.* eds., *Oxygen Transport in Blood and Tissue*, 1968, Thieme, Stuttgart.
Muller C., *Recherche*, 1982, **130**, 180.
Zander R., Euler R., in Degn, Balslev, Brook eds., *Measurement of Oxygen*, 1976, Elsevier, Amsterdam.

GINO AMICONI

OSSIGENOTERAPIA

F. *oxygénothérapie.* - I. *oxygen therapy.* - T. *Sauerstofftherapie.* - S. *oxigenoterapia.*

SOMMARIO

Digitized by Google

Definizione e generalità

Si intende per *ossigenoterapia* la somministrazione per via respiratoria di O_2, o di miscele gassose contenenti O_2, a una pressione parziale (P_{O_2}) superiore a quella dell'ossigeno atmosferico nell'aria secca a livello del mare (158 torr = 21 kPa), allo scopo di rimuovere o attenuare uno stato ipossico.

L'indicazione generale dell'o. è, infatti, la presenza di alterazioni o disfunzioni lungo la via o nei meccanismi cui è devoluto il trasporto dell'O_2 dall'aria ambiente al luogo di utilizzazione finale, i mitocondri (v. CELLULA; MITOCONDRI; OSSIGENO; RESPIRAZIONE).

L'o. è definita *normobarica* quando $P_{O_2} < 760$ torr (99 kPa) e *iperbarica* quando questo valore è superato (v. IPERBARICA TERAPIA).

Tentativi di o. per via percutanea o per via endovasale non hanno dato i risultati sperati, giacché nel primo caso la quantità che si può introdurre è insufficiente alle necessità dell'organismo e, soprattutto, il gas resta pressoché localizzato nel luogo di introduzione; nel secondo caso la regolazione della portata gassosa è assai difficile e rischiosa in quanto, dovendo raggiungere ca. 250 ml/min nell'adulto, è praticamente inevitabile la formazione di emboli gassosi.

La respirazione di aria alla quale sia aggiunto, in opportuna percentuale, ossigeno, o anche di O_2 al 100%, viene praticata per prevenire o correggere l'ipossia (v. IPOSSIA E IPOSSIEMIA) provocata dal volo in altitudine in cabina non pressurizzata o dall'ascensione in alta montagna. In questi casi si parla di *inalazione* di O_2 e gli apparecchi usati hanno caratteristiche alquanto diverse rispetto a quelli di impiego clinico (v. AERONAUTICA MEDICINA, *inalatori di ossigeno*).

L'inalazione di O_2 è stata proposta anche per accelerare il ristoro in atleti sottoposti a strenua e protratta attività fisica, con risultati non univoci.

L'impiego del *carbogeno* (miscela contenente il 95% di O_2 e il 5% di CO_2) appare attualmente circoscritto ai casi in cui si ritiene utile portare uno stimolo chimico sul centro respiratorio durante la rimozione mediante l'o. di uno stato di ipossia e ipercapnia croniche (v. IPERCAPNIA; v. anche: IPEROSSIA, *effetto paradossale dell'ossigeno*).

Un problema particolare è rappresentato dal titolo e dalla purezza dell'O_2 terapeutico, per il quale si rimanda alla voce OSPEDALE, *impianti e installazioni tecnologiche*.

Indicazioni

L'o. normobarica è indicata in tutte le patologie associate a ipossia ipossiemica (tab. I).

L'efficacia di questa tecnica terapeutica è comunque diversa nelle varie patologie. È massima nelle condizioni cliniche associate ad aumentato consumo di O_2 e nelle ipossie ipossiemiche.

Nell'ipossia stagnante e/o anemica la sua efficacia è in funzione diretta della normalizzazione delle condizioni cardiocircolatorie e del mantenimento di una concentrazione di Hb superiore agli 8 g/dl.

L'ipossia emotossica e/o istotossica, infine, traggono scarso beneficio dall'o. normobarica: in questi casi solo un'o. iperbarica, eseguita utilizzando pressioni superiori alle 3 atmosfere assolute (ATA), permette di ottenere risultati clinicamente soddisfacenti.

Occorre sempre ricordare che lo scopo dell'o. è quello di aumentare il contenuto arterioso di O_2 e non semplicemente la Pa_{O_2} o la saturazione dell'emoglobina.

TAB. I. INDICAZIONI DELLA OSSIGENOTERAPIA NORMOBARICA

a) **Aumentato consumo di O_2**
- Ipertermia
- Shock settico
- Tireotossicosi
- Crisi convulsive

b) **Ipossia ipossiemica**
- Diminuzione della pressione barometrica
- Diminuzione della concentrazione di O_2 nell'aria inspirata
- Insufficiente ventilazione alveolare
- Alterazione del rapporto ventilazione/perfusione
- Alterata diffusione alveolo-arteriosa di O_2
- *Shunts*

c) **Ipossia stagnante**
- Shock
- Scompenso cardiaco
- Arresto cardiaco

d) **Ipossia anemica**
- Diminuzione della quantità di Hb

e) **Ipossia emotossica**
- Emoglobine patologiche congenite o acquisite
- Alterazioni della curva di dissociazione della Hb
- Intossicazione da ossido di carbonio

f) **Ipossia istotossica**
- Alterazione dei sistemi mitocondriali di ossidoriduzione
- Intossicazione da cianuro
- Intossicazione da alcol
- Intossicazione da narcotici

Metodiche di somministrazione dell'ossigeno normobarico

L'ossigeno utilizzato a scopi terapeutici è un gas incolore e inodore conservato a elevate pressioni (120-200 ATA) o in bombole trasportabili, contrassegnate da una testata bianca, o in impianti di distribuzione centralizzati. Per la sua somministrazione è necessario disporre di una semplice strumentazione costituita dal gruppo riduttore-flussometro-umidificatore.

Il *riduttore (valvola di riduzione)* ha il compito di ridurre l'elevata pressione esistente nelle bombole a pressioni comprese tra 0,5 e 3 ATA. Ne esistono 2 modelli.

1) *Tipo a vite.* Una vite a passo sottile occlude in grado maggiore o minore il foro di uscita del gas dalla bombola (sistema grossolano e malsicuro). In questo caso il flusso è funzione della pressione e pertanto va continuamente controllato e modificato.

2) *Tipo a diaframma.* È il più utilizzato in quanto assicura una fuoriuscita di gas costante e indipendente dalla pressione esistente nella bombola. I diaframmi possono essere sia metallici che di gomma; questi ultimi sono meno duraturi, ma più precisi.

Il *flussometro* (fig. 1) permette di regolare la quantità di O_2 somministrata al paziente. Il modello attualmente utilizzato è il rotametro, costituito da un tubo di cristallo a sezione conica rovesciata nel cui interno ruota un leggero galleggiante metallico. L'altezza del galleggiante modifica la sezione dell'orifizio e quindi il flusso di O_2, indicandone contemporaneamente l'entità.

L'*umidificatore* ha lo scopo di umidificare l'O_2 contenuto nelle bombole allo stato anidro onde prevenire fenomeni di essiccamento delle mucose e fluidificare le

Digitized by Google

Fig. 1. Flussometro montato su umidificatore.

secrezioni tracheobronchiali. In condizioni fisiologiche (a 36 °C) l'umidità relativa dei gas inspirati che giungono a livello alveolare è compresa tra il 70 ed il 95%.

Esistono in commercio diversi modelli di umidificatori. L'umidificatore a gorgogliamento è il più impiegato per la sua semplicità costruttiva e il basso costo. Esso è costituito da una vaschetta in vetro o materiale plastico contenente acqua, nella quale viene fatto gorgogliare l'O_2. Tale metodo è, purtroppo, relativamente efficace, soprattutto se si utilizzano elevati flussi di O_2. Al contrario, gli umidificatori a ultrasuoni mediante la nebulizzazione dell'acqua in essi contenuta permettono di ottenere un'umidità relativa dei gas inspirati superiore all'80%.

L'O_2 umidificato può essere somministrato al paziente con diverse metodiche.

1) *Occhiali nasali* (fig. 2, *in alto*). – Sono costituiti da due cannule nasali non più lunghe di 2 cm tenute *in situ* da stanghette che si adattano all'orecchio come un paio di occhiali. Di semplice uso e ben tollerati dai pazienti, favoriscono la fisiologica umidificazione dell'O_2 inspirato. Tra gli svantaggi degli occhiali nasali va rilevato che essi sono poco efficaci nei pazienti che inspirano prevalentemente attraverso la cavità orale. È inoltre frequente la dislocazione dalla corretta posizione per movimenti involontari.

2) *Cateteri nasali* (fig. 2, *in basso*). – Sono cateteri di plastica morbidi « monouso », provvisti di numerosi forellini nei due centimetri terminali allo scopo di ridurre l'effetto essiccante e irritante sulle mucose che l'ossigeno esercita defluendo da un'area di piccole dimensioni.

Attraverso la narice, l'estremità del catetere, ben lubrificata, viene posizionata nell'orofaringe all'altezza dell'apice dell'uvula. È necessario controllare visivamente il corretto posizionamento in quanto l'inserzione troppo profonda, con passaggio in esofago della punta del catetere, provoca distensione gastrica. Al contrario, la posizione del catetere in rinofaringe non permette di raggiungere le concentrazioni di ossigeno desiderate. Con questa metodica si ottiene una frazione inspiratoria di O_2 (FiO_2) compresa tra 0,28 e 0,35 con flussi di 4-7 l/min. I vantaggi di tale metodo di somministrazione sono rappresentati dal semplice uso e dall'ottima tollerabilità.

Tra gli svantaggi va segnalata la necessità di un loro spostamento frequente da una narice all'altra per evitare ulcerazioni delle mucose. Inoltre i cateteri nasali non permettono all'O_2 il contatto con la mucosa rinofaringea deputata alla fisiologica umidificazione dei gas inspirati; è quindi indispensabile, in questo caso, utilizzare umidificatori a elevata efficacia, quali i nebulizzatori a ultrasuoni.

3) *Tende per ossigenoterapia* (fig. 3). – Sono tende in materiale plastico che avvolgono completamente il letto del malato. Vengono raramente utilizzate in quanto presentano numerosi inconvenienti: il raggiungimento della FiO_2 desiderata richiede molto tempo e alti flussi di ossigeno; ogni qualvolta la tenda viene aperta, la FiO_2 diminuisce rapidamente; la tenda impedisce l'accesso al malato bisognoso di cure e presenta maggior pericolo di incendi. In pratica tale tecnica viene riservata per quei bambini che non tollerano maschere o cateteri nasali.

4) *Incubatrici.* – Permettono la somministrazione di ossigeno, a concentrazioni note, ai prematuri ed ai neonati. La temperatura ambiente e l'umidità relativa sono regolabili con precisione.

5) *Maschere facciali.* – La somministrazione di O_2 me-

Fig. 2. «Occhiali» nasali per somministrazione di O_2 (*in alto*); catetere nasofaringeo (*in basso*).

Digitized by Google

diante maschera facciale è il metodo più frequentemente utilizzato, al momento attuale, per i suoi indubbi vantaggi. Tale metodo, infatti, favorisce l'umidificazione dei gas inspirati, permette di somministrare O_2 in concentrazioni note e variabili dal 24 al 100%; inoltre, è ben sopportato dalla maggior parte dei pazienti. Le numerose maschere facciali in commercio possono essere suddivise in due gruppi.

a) *Maschere per la somministrazione di O_2 a basse concentrazioni* (fig. 4, *A* e *B*): utilizzando il principio di Venturi (Ventimask®) permettono di variare la concentrazione di O_2 dal 24 al 40%, modificando il flusso di O_2 da 4 a 10 l/min. Presentano il vantaggio di uno spazio morto relativamente piccolo. Risultano, tuttavia, di scarsa efficacia nelle forme più gravi di ipossiemia.

b) *Maschere per la somministrazione di O_2 a elevate concentrazioni* (fig. 4, *C*): mediante maschere del tipo BLB, che aderiscono molto bene al viso e sono fornite di un palloncino di riserva, è possibile ottenere nell'aria inspirata concentrazioni di O_2 tra il 50 ed il 100% e in pari tempo una notevole economia di gas, in quanto il palloncino si riempie durante l'espirazione. Presentano lo svantaggio di essere, a volte, mal sopportate dal paziente.

6) *Ventilazione assistita.* – Ogni qualvolta sussista una insufficienza ventilatoria, l'ossigeno, per poter raggiungere gli alveoli, deve essere somministrato al paziente a pressione positiva intermittente. Semplici apparecchiature manuali (pallone di Ambu, fig. 5) o sofisticati respiratori automatici (fig. 6) rendono possibile ed efficace tale tecnica, che permette di stabilire con esattezza non solo la FiO_2 desiderata, ma anche il volume corrente, la frequenza respiratoria e le curve di flusso ottimali per la correzione dell'ipossiemia.

7) *Apporto extracorporeo di O_2.* – Tale tecnica, sperimentata in questi ultimi anni, trova indicazione nei casi di insufficienza respiratoria acuta che, per gravissime alterazioni della diffusione alveolocapillare, non traggono beneficio dalla ventilazione meccanica. In questi ultimi casi una parte del flusso ematico viene deviato su un ossigenatore extracorporeo a membrana che lo arricchisce in O_2 e ne rimuove la CO_2. La complessità della tecnica e dell'assistenza ne ha a tutt'oggi limitato l'impiego.

Incidenti ed effetti tossici

Incidenti. – L'O_2 non è esplosivo né infiammabile, ma è un buon comburente. Le apparecchiature atte alla somministrazione di O_2 non debbono, pertanto, essere contaminate da olio, grassi o altro materiale infiammabile.

Fig. 4. Maschere per somministrazione oronasale di O_2. *A* e *B*) Due tipi per arricchimento dell'aria inspirata. *C*) Maschera di Boothby-Lovelace-Bulbulian con sacco-polmone. *D*) Catetere nasofaringeo.

Effetti tossici. – Possono essere distinti come di seguito.

1) Conseguenti alla metodica di somministrazione:

a) ipercapnia da rirespirazione di CO_2: si può verificare utilizzando maschere con pallone di riserva se il flusso di O_2 è inferiore al vol/min del paziente;

b) insufficiente umidificazione dei gas inspirati: l'O_2 conservato nelle bombole è anidro. Una sua insufficiente umidificazione comporta essiccamento delle mucose tracheobronchiali, formazione di secrezioni dense, zone di atelettasia e favorisce la comparsa di focolai infettivi.

2) Conseguenti alla somministrazione prolungata di O_2 in concentrazioni superiori al 40%.

Questi ultimi sono ampiamente descritti nella voce IPEROSSIA. Temibili, soprattutto, gli effetti tossici sull'apparato respiratorio: edema alveolare e interstiziale, emorragie intralveolari, rigonfiamento e distruzione degli pneumociti tipo I e II, fibrosi interstiziale. Nei neonati (v. NEONATO, *sindromi respiratorie*) la somministrazione prolungata di O_2 a concentrazioni superiori al 40%, soprat-

Fig. 3. Tenda per o.

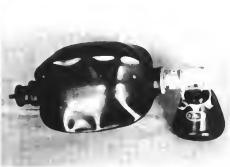



Fig. 5. Pallone di Ambu per respirazione artificiale manuale.

Digitized by Google

Fig. 6. Apparecchio per ventilazione polmonare servoassistita con regolazione del volume e della pressione respiratoria.

tutto se sottoposti a ventilazione meccanica, può determinare displasia broncopolmonare (quest'ultima si può considerare una sequela della malattia delle membrane ialine e del suo trattamento). Nei prematuri il trattamento con alte concentrazioni di O_2 può determinare cecità da fibroplasia retrolenticolare (*sindrome di Terry*): questa insorge per abnorme proliferazione della retina susseguente ad esposizione ad alte concentrazioni di O_2.

L'ossigeno è un farmaco, e come tale la sua somministrazione deve essere dosata sia come durata che come quantità ed è sempre opportuno utilizzarlo solo alla concentrazione e per i tempi minimi sufficienti a raggiungere l'effetto terapeutico desiderato.

Bibliografia

Cara M., *Ann. Anesthesiol. Fr.*, 1967, **8** (n. special 1), 231.
Leigh S. M., *Anaesthesia*, 1973, **28**, 164.
Maestracci P., Etienne N., Grimaud D., *Oxygénothérapie normo et hyperbare*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 36940 A 10, 1976, Ed. Techniques, Paris, p. 47.
Periti G., Maniero G., *Riv. Ital. Ig.*, 1967, **27**, 45.
Petty T. L., Nett L. M., *Ventilatory and Non-Ventilatory Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, in Shoemaker W. C., Thompson W. L. eds., *Critical Care. State of the Art*, vol. 2, p. 11 (C), 1981, S.C.C.M., Anaheim, Ca, USA.
Shapiro B. A., *Airway Pressure Therapy for Acute Restrictive Pulmonary Pathology*, in Shoemaker W. C., Thompson W. L. eds., *Critical Care. State of the Art*, vol. 2, p. 11 (B), 1981, S.C.C.M., Anaheim, Ca, USA, p. 1.
Winter P., Smith G., *Anesthesiology*, 1972, **2**, 210.
Zapol W. M., *Surg. Clin. North Am.*, 1975, **55**, 603.

CORRADO MANNI

OSSIMETRIA

F. *oximétrie*. - I. *oximetry*. - T. *Oxymetrie*. - S. *oximetría*.

Definizione e principio

Si intende per *ossimetria* una metodica, fondata sull'uso di un particolare dispositivo fotometrico a cellule fotoelettriche (*ossimetro*), mediante la quale è possibile eseguire la misura diretta, incruenta e continua delle variazioni di saturazione percentuale in O_2 dell'emoglobina nel sangue arterioso circolante e, con particolari accorgimenti, anche dei valori assoluti della saturazione stessa. È denominato *ossimetro* anche qualche tipo di *analizzatore* di O_2 impiegato per la determinazione quantitativa di questo gas in miscele (v. CALORIMETRIA; RESPIRATORIO APPARATO) o anche nei vasi sanguigni con l'ausilio di illuminatori a fibre ottiche.

Come è noto, l'HbO_2 in soluzione trasmette ca. il 70% della luce rossa di λ 650 nm, mentre la trasmissione dell'Hb è praticamente nulla per le radiazioni di tale lunghezza d'onda, ed è invece uguale a quella dell'HbO_2 per radiazioni di diversa lunghezza d'onda (verde, infrarosso, fig. 1). Perciò la misura fotometrica, ottenibile facilmente *in vivo* transilluminando un tessuto superficiale riccamente vascolarizzato (lobo dell'orecchio, plica interdigitale, etc.), del rapporto:

$$\frac{\text{trasmissione a 650 nm}}{\text{trasmissione a 800 nm}}$$

permette di conoscere quello:

$$\frac{HbO_2}{\text{Hb totale}}$$

e quindi il valore di saturazione.

Tipi di ossimetri e notizie di tecnica

Le ricerche di L. Nicolai (1932) e di K. Kramer (1934) e soprattutto di K. Matthes (1935) permisero il ritrovamento dei dati sperimentali sui quali si fonda il metodo. Kramer (1935) dimostrò infatti che la legge di Beer sull'assorbimento ottico (v. FOTOMETRIA) è valida anche per l'Hb presente nei globuli rossi non laccati del sangue circolante e realizzò il primo apparecchio nel quale la misura fotometrica dell'HbO_2 era fatta mediante una sola cellula fotoelettrica (v. FOTOELETTRICITÀ) e luce rossa visibile. Con un dispositivo del genere, variazioni del contenuto emoglobinico totale provocano sensibili errori nella misura della saturazione in O_2. Tale inconveniente venne superato da Matthes con l'impiego di due fotocellule, delle quali una coperta da un filtro rosso e la seconda da un filtro verde (in un successivo modello, da un filtro infrarosso), collegate a due galvanometri; la corrente emessa dalla prima è funzione della quantità di HbO_2, quella emessa dalla seconda è funzione della quantità di Hb totale, ossigenata e ridotta. Dalla differenza fra le due letture si può calcolare il valore vero di saturazione, che è indipendente dalla quantità totale di emoglobina circolante. Questo A. ottenne la necessaria vasodilatazione mediante ionoforesi istaminica.

I dispositivi impiegati da questi AA. erano piuttosto complessi e di non agevole applicazione pratica. G. A. Millikan (1942) realizzò un ossimetro più compatto e semplice, fornito di un dispositivo destinato a essere applicato al padiglione dell'orecchio (schema in fig. 2) contenente la sorgente luminosa (la quale provvede anche ad arterializzare il sangue capillare mediante vasodilatazione termica) e due fotocellule al ferro-selenio a stratobarriera, collegate a due o a un solo galvanometro. Di queste, una è coperta da un filtro ottico che trasmette le radiazioni di λ da 480 a 600 nm e quelle oltre i 750 nm: poiché la prima banda è assorbita dai tessuti auricolari e la risposta della fotocellula cade a zero per radiazioni di $\lambda > 850$ nm, ne risulta che tale fotocellula è attivata solo da radiazioni di lunghezza d'onda intorno agli 800 nm (prossimo infrarosso), che sono trasmesse dall'HbO_2 e dall'Hb praticamente nella stessa misura.

Digitized by Google

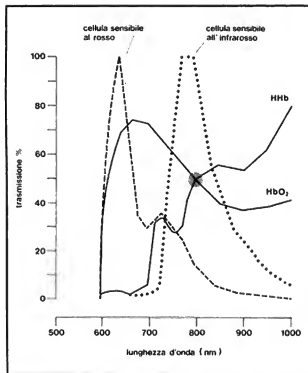



Fig. 1. Trasmissione percentuale della radiazione da 500 a 1000 nm dell'HbO_2 e dell'HHb. Il cerchietto indica la lunghezza d'onda alla quale la trasmissione è uguale. In tratteggiato e puntinato sono indicate le curve di emissione di fotocellule munite di adeguati filtri.

Di conseguenza, l'emissione di questa fotocellula è funzione della quantità di tessuto auricolare e di sangue presente nella regione transilluminata, ma è indipendente dal grado di ossigenazione di questo sangue. L'altra fotocellula è coperta da un filtro ottico che trasmette la luce rossa (fra 600 e 750 nm), per la quale l'assorbimento è molto più elevato da parte dell'Hb ridotta rispetto all'HbO_2. La misura comporta una taratura che si esegue con un filtro rosso standard e una regolazione mediante la quale si corregge l'influenza del diverso spessore e della diversa irrorazione dei tessuti auricolari. Tale regolazione si esegue mediante confronto con i valori di saturazione ottenuti con un preciso metodo gasanalitico, ma può essere effettuata, in clinica, facendo respirare al soggetto O_2 puro e portando l'indicazione del galvanometro sul valore 100 di saturazione percentuale.

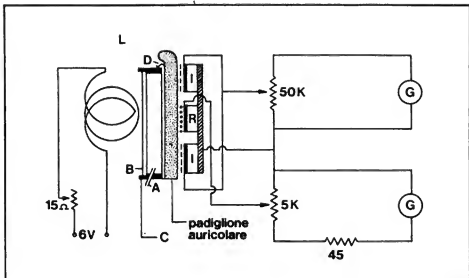
L'*ossiemografo* di F. W. Hartman e R. D. McClure (1940; 1948), sostanzialmente analogo al precedente, è munito di un dispositivo di registrazione diretta ad inchiostro delle correnti fotoelettriche, amplificate opportunamente.

La regolazione degli apparecchi realizzati da J. R. Squire (1940) e da E. A. G. Goldie (1942) differisce da quella degli ossimetri precedentemente descritti, in quanto l'azzeramento iniziale dello strumento in rapporto alla densità ottica dei tessuti interposti nell'auricolare è eseguito ischemizzandoli mediante compressione.

Nonostante gli accorgimenti ricordati, le misure ossimetriche con gli apparecchi citati presentano un margine di errore e sono praticamente limitate alla conoscenza dei valori relativi di saturazione rispetto a un valore iniziale convenzionale o, più esattamente, controllato mediante gasanalisi. Numerose e accurate ricerche hanno dimostrato che tali errori possono essere di due tipi: 1) dovuti alle diverse caratteristiche individuali dei tessuti transilluminati (pigmentazione, spessore, vascolarizzazione), oppure a uno stato ipossiemico del soggetto respirante aria normale; 2) dovuti alla differente risposta dei singoli auricolari (errori sistematici), per cui la curva di taratura di ciascuno può discostarsi dalla norma a causa delle diverse caratteristiche della risposta spettrale o di emissione delle varie fotocellule. L'entità dei primi è indicata dalla grandezza della *deviazione standard*, calcolata sulle differenze fra i valori di saturazione ottenuti per via chimica e quelli ossimetrici, deviazione che è nei soggetti di razza bianca, fra il 4 e il 5% di saturazione e, nei soggetti di razza negra o in malati di policitemia, notevolmente superiore. Gli errori sistematici possono essere ancora più rilevanti, ma è possibile evitarli mediante accurata scelta delle fotocellule e taratura di ciascun auricolare.

Particolari cause di errore sono rappresentate da una bilirubinemia elevata (i valori di saturazione letti in presenza di concentrazioni da 10 a 25 mg% di bilirubina sono inferiori del $2 \div 4\%$) e dall'introduzione in circolo di coloranti nel corso di misure della gettata cardiaca (ad es. il Cardiogreen provoca un aumento transitorio dei valori di saturazione).

E. H. Wood, J. E. Geraci e D. L. Groom (1948) hanno apportato vari perfezionamenti di tecnica, i principali dei quali sono a carico dell'auricolare: questo è infatti costruito in modo da consentire, mediante una capsula a pressione, l'ischemizzazione della regione sulla quale viene fissato senza interporre ostacoli al fascio di luce transilluminante; al posto del filtro ottico a doppia banda, usato dal Millikan, gli AA. usano un filtro

Fig. 2. Schema del circuito dell'ossimetro modificato. A) Tubicino della capsula a pressione. B) Disco di vetro. C) Capsula a pressione. D) Diaframma di gomma. G) Galvanometri (scala di 50 cm, resistenza a spirale di 3800 ohm, resistenza di smorzamento ottimo 50.000 ohm, sensibilità 0,6 nA/mm di spostamento del dardo, periodo 4 sec). I) Fotocellule al ferro-selenio coperte da un filtro Wratten 88-A a doppio spessore (*linea tratteggiata*). R) Fotocellula al ferro-selenio coperta da un filtro Wratten 29 F (*linea punteggiata*). 50K) Potenziometro da 50.000 ohm per la regolazione della fotocellula «infrarossa». 5K) Potenziometro da 5000 ohm per la regolazione della fotocellula «rossa». L) Lampada (6V; 0,25 A). (*Da Wood e Geraci, modificata e ridisegnata*).

che trasmette solo l'infrarosso di ca. 800 om (Wratten 88-A). L'emissione delle due cellule fotoelettriche è registrata separatamente mediante galvanometri ad alta sensibilità nei quali una corrente di 0,0006 μA provoca uno spostamento di 1 mm del dardo sulla scala (schema in fig. 2). La taratura dell'apparecchio è eseguita in due tempi: mediante un filtro ottico (E-100), e previa applicazione dell'auricolare al padiglione e iperemia da calore, mediante ischemizzazione del tessuto per compressione. I valori di trasmissione vengono determinati nella banda del rosso e in quella dell'infrarosso, e il rapporto fra essi è funzione della saturazione in O_2 del sangue esaminato.

Con questi accorgimenti, gli AA. hanno ottenuto, in soggetti normali, bianchi e negri, e in soggetti ipossici per malattia, valori assoluti di saturazione molto vicini a quelli forniti dai metodi chimici.

In ossimetri più perfezionati, quale quello della Hewlett-Packard, la trasmissione ottica attraverso la pinna del padiglione auricolare è misurata su 8 lunghezze d'onda nella banda fra 650 e 1050 nm, due delle quali corrispondono all'assorbimento di HbO_2 e di Hb: è così possibile «neutralizzare» il variabile assorbimento dovuto alle caratteristiche individuali dei tessuti transilluminati. I coefficienti mediante i quali si giunge al valore di saturazione sono ottenuti empiricamente facendo un gran numero di misure su molti soggetti sani. Anche le singole determinazioni avvengono con una cadenza di 20 al secondo, grazie ad un sistema di rotazione dei filtri interposti. Il fascio di luce, che è portato sull'orecchio a mezzo di fibre ottiche, giunge anche ad un sistema di riferimento che serve a correggere le variazioni nel tempo della sensibilità dello strumento. Un elaboratore elettronico esegue la media delle successive letture, attenuandone così il «rumore di fondo». Si ottiene, con l'apparecchio descritto, una precisione massima per le saturazioni dal 100% al 90% (± 1,7%) e una di poco inferiore (± 2,6%) per le saturazioni dal 70% al 60%.

Wood e coll. (1947-1948) hanno elaborato un diverso tipo di ossimetro con il quale è possibile misurare la saturazione in O_2 del sangue fuori dell'organismo; in questo apparecchio la cella fotometrica è costituita da un sottile tubo di politene, compresso fra la sorgente luminosa (multipla) e 3 cellule fotoelettriche; il sangue scorre entro il tubo formando uno strato omogeneo di 0,58 mm di spessore. Il principio e la realizzazione dell'apparecchio corrispondono a quelli dell'ossimetro auricolare modificato dagli stessi AA.; le misure possono essere fatte sul sangue che scorre, oppure, mediante diversa taratura, sul sangue fermo. Questo apparecchio è utile nell'esame di campioni di sangue prelevato durante l'anestesia generale, poiché gli anestetici gassosi rendono più difficile l'esecuzione di misure gasanalitiche.

Accenniamo, infine, ad un metodo totalmente diverso, sviluppato dalla Radiometer di Copenhagen, consistente nella misura transcutanea della P_{O_2} entro una piccola camera realizzata applicando a perfetta tenuta sopra una superficie piana della cute (ad esempio, sulla faccia volare dell'avambraccio) una coppetta contenente l'elettrodo polarografico di Clark a basso assorbimento di O_2 al catodo, dal quale si deriva una corrente proporzionale alla pressione parziale di ossigeno. Quest'ultimo raggiunge l'equilibrio con la P_{O_2} del sangue capillare che scorre nel derma, arterializzato mediante vasodilatazione termica. Il metodo è particolarmente utile in campo pediatrico a causa della maggiore velocità di diffusione dei gas

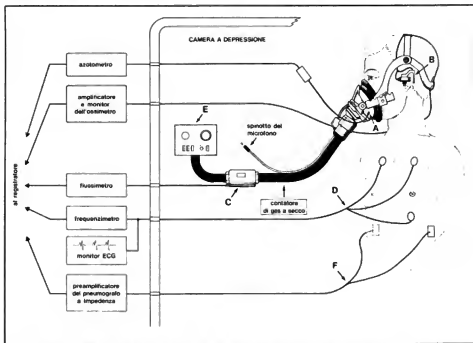



Fig. 3. Esempio di impiego dell'ossimetro per il controllo dell'efficienza di una maschera per inalazione di O_2. A) Ago ipodermico e microcatetere di campionamento della maschera. B) Ossimetro auricolare. C) Flussimetro. D) Elettrodi per l'ECG. E) Regolatore di O_2 a richiesta e pressione. F) Elettrodi per il pneumografo.

Digitized by Google

attraverso una cute con sottile strato corneo e bene irrorata. L'impiego di elettrodi di tipo diverso consente anche la misura transcutanea di P_{CO_2}.

Applicazioni dell'ossimetria in biologia e in clinica

L'utilità dei dati forniti dall'ossimetro ha fatto passare in seconda linea la modica precisione del metodo e ne ha suggerito l'impiego in molti campi dell'indagine sperimentale e clinica. Tra questi l'o. ha finora trovato applicazione soprattutto nei seguenti.

a) Fisiologia della respirazione e della circolazione: effetti dell'ipossia, correlazione tra saturazione in O_2 e grado di cianosi; circolazione periferica e tempo di circolazione; misura della gettata cardiaca; esplorazione funzionale dell'apparato respiratorio a riposo e durante esercizio fisico; regolazione e controllo dei respiratori meccanici e degli apparecchi per la somministrazione di O_2 (fig. 3), ete.

b) Malattie dell'apparato circolatorio: valutazione funzionale dei vizi congeniti di cuore; controllo della saturazione in O_2 del sangue arterioso in soggetti con insufficienza coronarica, sottoposti alla prova dell'ipossia; controllo della saturazione del sangue venoso misto prelevato, mediante cateterismo, dal cuore destro per lo studio di alcune cardiopatie, etc.

c) Chirurgia: controllo continuo e obiettivo della saturazione in O_2 durante la narcosi; valutazione dei risultati immediati e a distanza degli interventi per difetti valvolari, per malformazioni cardiache congenite e di pneumonectomia.

d) Medicina aeronautica: effetti dell'alta quota; effetti delle accelerazioni (con ossimetri modificati che permettono una parziale pletismografia fotoelettrica); controllo e segnalazione dell'iniziale ipossia nel personale aviatore, ete.

Bibliografia

Gross F., *Arch. Exp. Pathol. Pharmakol.*, 1939, **191**, 369; 381; 523.
Hafford J. M. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1973, **224**, 1297.
Hartman F. W., McClure R. D., *Ann. Surg.*, 1940, **112**, 791.
Horecker B. L., *J. Biol. Chem.*, 1943, **148**, 173.
Ishikawa K. *et al.*, *Tohoku J. Exp. Med.*, 1973, **110**, 105.
Kramer K., *Z. Biol.*, 1934, **95**, 126.
Kramer K., *Z. Biol.*, 1935, **96**, 61.
Martin R. J., Okken A., *N. Engl. J. Med.*, 1980, **302**, 156.
Matthes K., *Arch. Exp. Pathol. Pharmakol.*, 1935, **179**, 698.
McFadden E. B., *Fed. Aviat. Agency*, Rep. AM67-3, 1967, Washington.
Millikan G. A., *Rev. Sci. Instrum.*, 1942, 13, 434.
Severinghaus J. W. *et al.*, *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1978, Suppl. **68**.
Squire J. R., *Clin. Sci.*, 1940, **4**, 331.
Wood E. H., Geraci J. E., Groom D. L., *Fed. Proc.*, 1948, **7**, 137.
Wood E. H., *Oximetry*, in Glasser O., *Medical Physics*, II, 1950, Year Books, Chicago.

ARISTIDE SCANO

OSSIPRENOLOLO (oxprenololo): v. IPOTENSIVE SOSTANZE (VIII, 504); SIMPATICOLITICI FARMACI.

OSSITETRACICLINA: v. TETRACICLINE.

OSSITOCICI FARMACI

F. *ocytociques*; *oxytociques*. - I. *oxytocics*. - T. *Wehenmitteln*. - S. *oxitócicos*.

I farmaci ossitocici sono quei medicamenti che hanno la proprietà di provocare o di rafforzare la contrazione dell'utero; essi possono venire usati per accelerare e facilitare il parto. (Donde il nome, comp. modern. del gr. *oxy-*, cfr. *oxýs* nel sign. di 'rapido', e *tòkos* 'parto').

Stando alla lettera e alla tradizione, in questo gruppo si può far entrare un numero assai grande di sostanze, quali: adrenalina, tiramina, pilocarpina, fisostigmina, certe saponine, nicotina, estratti ovarici, di prostata e di placenta, chinino, cotarnina, istamina, sparteina, soluzioni ipotoniche, purganti antrachinonici e glicoresinosi, idraste canadese, segale cornuta, ossitocina e altre ancora.

In pratica, però, trovano prevalente convalidato impiego in ostetricia l'ossitocina (ormone della postipofisi), alcuni derivati della segale cornuta (tra cui specialmente la metilergometrina maleato) e, più raramente, per l'incostanza della loro azione, i sali di chinino.

Ciò, praticamente, corrisponde alla classificazione degli ossitocici fatta da Velasquez: 1) quelli che producono contrazioni molto intense, intermittenti, di tipo fisiologico, proprie del periodo di dilatazione (tipo l'ormone pituitarico ossitocina); 2) quelli ad azione molto intensa, non fisiologica e utili dopo il periodo espulsivo, oppure in contingenze ostetrico-ginecologiche indipendenti dal parto (tipo derivati di segale cornuta); 3) quelli che hanno un'azione poco intensa, persistente, nel periodo dilatante del parto (tipo chinino).

Circa il meccanismo d'azione di questi farmaci, va detto che, malgrado le ampie conoscenze di oggi sulla fisiologia dell'utero, non sono ancora del tutto noti i fattori che ne controllano la motilità. L'organo si contrae spontaneamente anche nel periodo prepubere e la motilità si fa più intensa a completo sviluppo, con variazioni durante i periodi del ciclo mestruale. L'utero gravido, al termine della gestazione, è molto mobile e le contrazioni della sua parete sono fondamentali per l'espulsione del feto. Ma non è ancora acclarata la natura degli stimoli che provocano l'inizio e regolano la continuazione dell'attività uterina che condiziona il fenomeno del parto (v.). L'utero (v.) è innervato da fibre autonome sia colinergiche che adrenergiche; la risposta dell'utero alla stimolazione di ambedue questi tipi di fibre nervose consiste in un aumento della contrattilità che, sebbene sia maggiore durante lo stato di gravidanza, non è però significativo. Infatti, la denervazione completa dell'organo ne cambia di poco o per nulla la motilità. Per la pratica, quindi, l'azione dei farmaci autonomi sull'utero non può considerarsi importante, mentre un effetto spesso intenso hanno molte delle sostanze sopra citate, per la stimolazione diretta che esse provocano sul muscolo uterino.

Così l'ormone ossitocico della postipofisi, cioè l'*ossitocina*, provoca, appunto, un'intensa stimolazione dell'utero per azione diretta e mirata sul miometrio.

Originariamente, l'estratto totale di postipofisi fu definito pituitrina; esso conteneva, oltre all'ormone ossitocico specifico, ossitocina (che fu anche chiamata pitocina od orastina), un altro ormone, la vasopressina, che esplica una specifica azione antidiuretica (promuove il riassorbimento dell'acqua nel nefrone distale) e in varie condizioni esplica azione ipertensiva. L'impiego degli estratti postipofisari si rivelò quindi pericoloso in donne già ipertese e soprattutto in presenza di tossiemie gravidiche, dove possono provocare un drammatico aggravamento. Col tempo, quindi, la ricerca fu orientata all'ottenimento di preparati di ossitocina pura, del tutto privi di vasopressina.

La realizzazione, in tali circostanze, di un preparato di ossitocina interamente sintetica si prospettava come la soluzione ideale. Dopo che, nel 1953, du Vigneaud e Tuppy definirono la struttura chimica dell'ossitocina, riuscì in seguito, a du Vigneaud e coll., la sintesi totale dell'ossitocina in laboratorio; 2 anni dopo, nel 1955, Boissonnas e coll. elaborarono una nuova sintesi che permise la fabbricazione di ossitocina su scala industriale.

Digitized by Google

Si rese così disponibile, per la terapia ossitocica, un preparato di ossitocina totalmente sintetica, con un contenuto costante di sostanza attiva, e del tutto privo di vasopressina. Da allora questo preparato (Syntocinon®), ottapeptide costituito da un pentapeptide ciclico e da un tripeptide lineare, si è imposto in terapia ossitocica, specie per l'induzione del travaglio di parto e per il rinforzo delle contrazioni uterine *intra partum* in casi di inerzia.

Il confronto farmacologico di questa ossitocina sintetica, *in vitro* e *in vivo*, con un preparato di ossitocina naturale, purificato, non ha messo in evidenza alcuna differenza di attività. Anche il controllo clinico comparativo ha fatto rilevare la completa coincidenza, qualitativa e quantitativa, fra l'azione dell'ossitocina sintetica e quella dei più puri preparati di ossitocina naturale.

Come si è visto, l'ossitocina agisce selettivamente sul miometrio, specie al termine della gravidanza, durante il parto e nel *post partum*. Essa determina contrazioni ritmiche, o aumenta la frequenza e l'ampiezza di contrazioni già presenti, e innalza il tono dell'utero. Con l'ossitocina sintetica non ci si deve attendere un'influenza sulla pressione arteriosa; essa è quindi impiegabile anche in pazienti ipertese e in presenza di tossicosi gravidica.

Stabilito il fatto che l'utero diventa più reattivo all'ossitocina col progredire della gravidanza, e che l'ossitocina ha una funzione ben stabilita in ostetricia, specie nell'induzione del travaglio, nella stimolazione dell'utero e nell'inerzia primaria e secondaria, nell'impiego di tale farmaco va tenuta presente la grande importanza di una sua precisa e adeguata posologia: basse concentrazioni, infatti, aumentano il tono e l'ampiezza delle contrazioni uterine in misura finalisticamente utile, mentre concentrazioni elevate possono portare, entro 5-10 min, alla contrattura uterina.

In questo senso, Page, come pure Theobald, hanno proposto la somministrazione dell'ormone mediante fleboclisi lenta: questa permette di graduare e regolare la penetrazione dell'ossitocina in circolo e consente di sospenderne l'introduzione non appena si osservino effetti eccessivi o dannosi. Una volta sospesa la sua somministrazione, l'ossitocina viene rapidamente inattivata dall'ossitocinasi circolante.

La metodica della fleboclisi goccia a goccia si è universalmente diffusa da quando fu introdotta, in terapia ossitocica, l'ossitocina sintetica.

L'ossitocina è disponibile in fiale da 2 o da 5 U.I. Sue preminenti indicazioni cliniche sono: l'induzione del travaglio di parto, specie in casi di gravidanza oltre il termine, di rottura prematura delle membrane, di preeclampsia; la stimolazione dell'attività uterina *intra partum*, di fronte a un'inerzia primaria o secondaria.

In tutti questi casi s'impiega l'infusione endovenosa goccia a goccia di una soluzione glicosata (ad es. destroso al 5%) contenente, per ogni 100 ml, 1 U.I. di ossitocina sintetica. La velocità iniziale di infusione della soluzione, di 2-8 gtt al min (= 1-4 mU. al min) può essere gradualmente aumentata, fino all'ottenimento del risultato voluto, comunque sotto scrupoloso controllo della frequenza cardiaca fetale e del ritmo e durata delle contrazioni uterine. In ogni caso, la velocità massima di infusione abitualmente suggerita è di 40 gtt al min (= 20 mU. al min). L'infusione andrebbe subito sospesa qualora compaiano contrazioni uterine eccessive o netti segni di sofferenza fetale. Qualora non si siano prodotte contrazioni uterine regolari dopo l'infusione di 500 ml di soluzione (ossia 5 U.I. dell'ossitocico), il tentativo di induzione del travaglio andrebbe interrotto; in questi casi vari AA. ripetono utilmente il tentativo il giorno seguente.

L'ossitocina sintetica è teoricamente indicata anche contro le emorragie del *post partum*, 5-10 U.I. intramuscolo oppure 5 U.I. endovena. Ma in questa indicazione è ritenuta preferibile la metilergometrina maleato, che ha una durata d'azione maggiore.

Per quanto concerne l'induzione del travaglio di parto con ossitocici (e quindi anche con ossitocina sintetica), si è recentemente sottolineato che essa va attuata solo se è strettamente indicata per ragioni mediche; comunque essa va eseguita sotto costante osservazione di personale medico specializzato.

Per l'induzione e per il rinforzo del travaglio l'ossitocina va impiegata solo per fleboclisi goccia a goccia e non per via intramuscolare. Per adeguare il dosaggio alle esigenze individuali, mezzi abituali sono il controllo pressorio, il riscontro della frequenza cardiaca fetale e possibilmente la tocometria. In pazienti con disturbi cardiovascolari va ridotta al minimo la quantità di soluzione glicosata da infondere in vena, al fine di non sovraccaricare il circolo. Siccome le prostaglandine possono potenziare l'effetto dell'ossitocina, è richiesto un attento controllo in caso di somministrazione simultanea.

Benché la fleboclisi ossitocica lenta sia entrata da tempo nella prassi ostetrica abituale, si è reso recentemente disponibile in alternativa, per determinati casi, un derivato dell'ossitocina, la *desamino-ossitocina* (Sandopart®), che si impiega per via perorale. Il farmaco è approntato in compresse da 50 U.I. La compressa va collocata in bocca, in corrispondenza del solco iugogengivale; la donna deve ivi trattenerla per mezz'ora, senza succhiarla né masticarla; le compresse successive vanno collocate, a intervalli di mezz'ora l'una dall'altra, alternativamente a destra e a sinistra, per un numero totale massimo di 10 compresse nel caso dell'induzione del travaglio, e di 4-6 compresse nel caso di inerzia uterina nel corso del travaglio.

Per la maneggevolezza del suo impiego, sia per il medico che per la paziente stessa, la compressa buccale di desamino-ossitocina ha dato buona prova in svariate circostanze: ad es. in casi di intolleranza, da parte della paziente, dell'apparecchiatura di fleboclisi trattenuta a lungo; più generalmente, nei tanti casi in cui il medico si orienta per l'induzione del travaglio, ma la partoriente presenta un favorevole punteggio (da 7 a 13) del *Pelvic Score* di Bishop; inoltre, elettivo è ritenuto l'impiego della compressa buccale di desamino-ossitocina nelle numerose distocie ipocinetiche di grado modesto, dove il ricorso all'infusione endovenosa di ossitocina appare una misura eccessiva.

Altro gruppo di f. o. da lungo tempo noti sono i derivati della segale cornuta. Più comunemente, però, questi farmaci sono chiamati uterotonici, piuttosto che ossitocici, essendosi da tempo esclusa la loro utilizzazione per indurre il travaglio di parto o per stimolare l'attività contrattile uterina durante il parto, funzioni, queste, che sono appunto specifiche di un ossitocico.

In pratica, le più selettive indicazioni di alcuni derivati segalici sono rappresentate dal *post partum*, dal puerperio e dalle emorragie uterine, occorrenti anche lontano dalla gravidanza e dal parto (metrorragie, menorragie).

L'ergotamina, che fu il primo degli alcaloidi segalici isolato in forma pura da Stoll nel 1918, era preclusa nel periodo dilatante e in quello espulsivo, e indicata solo nel secondamento. Vantaggiosa sotto alcuni aspetti rispetto all'ergotamina si rivelò, in seguito, l'ergometrina (ergobasina). Ma la limitata presenza di ergometrina nella segale cornuta ha dato avvio, sul piano chimicobiologico, a una serie di ricerche per una sintesi parziale. Esse hanno esitato nell'introduzione in terapia, da oltre un trentennio, della metilergometrina maleato (Methergin®), che, fra tutti i derivati della segale cornuta, è quello che possiede la più energica azione contrattile (diretta) sul muscolo uterino. Clinicamente, questa azione è assai rapidamente manifesta (30 sec dopo iniezione endovenosa, 2-5 min dopo iniezione intramuscolare, 10 min dopo as-

Digitized by Google

sunzione orale). La durata d'azione del farmaco è adeguata (6-8 h). Esso non determina incremento pressorio, non ha effetti sistemici sul circolo, non è simpaticolitico e non è controindicato in presenza di squilibri vegetativi.

La rapida ed energica contrazione uterina prodotta dalla metilergometrina indica il farmaco: nelle emorragie da distacco della placenta e da atonia *post partum*, nelle emorragie *post abortum*, in caso di taglio cesareo e di raschiamento, nel puerperio (subinvoluzione uterina, emorragie tardive del puerperio), nelle metrorragie e menorragie. Mentre molti AA. hanno utilmente impiegato il farmaco iniettandolo già al momento del disimpegno della testa fetale o della spalla anteriore (cosiddetto «secondamento attivo», volto a ridurre la durata del periodo placentare e la perdita ematica), altri lo iniettano sistematicamente dopo l'espulsione della placenta, a titolo preventivo, per rafforzare e prolungare il «blocco di sicurezza».

In quest'ultimo decennio sono state svolte numerose ricerche, sperimentali e cliniche, sulle *prostaglandine* (v.) impiegate come ossitocici. La prostaglandina E_2 appare la preferita per la provocazione del travaglio di parto. Secondo Zocchi (1979), l'efficacia ossitocica delle prostaglandine è incontestabile, col rischio, però, di un'ipertonia uterina che è più facile a riscontrarsi rispetto all'ossitocina, e di altri effetti secondari tipici delle prostaglandine (cardiovascolari o digestivi), che però, secondo l'A., è possibile evitare con le dosi impiegate abitualmente. Impiegando la prostaglandina $F_{2\alpha}$ per indurre il parto in 83 casi di gravidanza protratta, Gozzi (1979) ha rilevato la sua specifica validità nei casi di inducibilità sfavorevole. Peraltro, in uno studio comparativo fra ossitocina e prostaglandina E_2 endovena, impiegate allo scopo di accelerare il travaglio, Weeks e coll. hanno concluso che, sebbene la prostaglandina E_2 sia ben comparabile all'ossitocina, essa non offre alcun speciale vantaggio sull'ossitocina quando è usata per accelerare il travaglio. L'ossitocina «è ben convalidata, e ha dimostrato di essere esente da effetti secondari».

Meritano ora rilievo le controindicazioni degli ossitocici. Quelle più ovvie sono costituite dalla presenza di ostacoli meccanici al parto: sproporzione cefalopelvica, presentazioni anomale. Inoltre l'iperdistensione dell'utero: in casi di pregresse gravidanze multiple, di polidramnios, di pluriparità in anziane, di pregressi tagli cesarei o di precedenti interventi chirurgici sull'utero. Così pure, ogni situazione in cui vi sia pericolo di rottura dell'utero. Gli ossitocici sono poi controindicati in presenza di tossiemia grave, di predisposizione all'embolismo del liquido amniotico (morte fetale intrauterina, *abruptio placentae*), di placenta previa e di contrazioni ipertoniche. Controindicazione primaria, ovviamente, sono i casi di inerzia uterina ipertonica.

Per la metilergometrina, oltre che durante la gravidanza, va sottolineata la sua controindicazione nella fase dilatante del parto e, nel periodo espulsivo, prima che sia avvenuto il disimpegno della spalla anteriore fetale. L'inerzia uterina primaria e secondaria, la tossiemia gravidica e un'ipersensibilità individuale alla sostanza, sono per la metilergometrina ulteriori controindicazioni.

Bibliografia

Botella L. J., *Trattato di ginecologia. Patologia ostetrica*, 1969, Leonardo, Roma, p. 370.
Goodman Gilman A., Goodman L. S., Gilman A., *Oxytocics*, in *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1980, 6 ed., Macmillan, New York.
Gozzi G., *Patol. Clin. Ostet. Ginecol.*, 1979, **7**, 385.
Weeks A. R. L. *et al.*, *Br. Med. J.*, 1976, **1**, 987.
Zocchi G., *Riv. Ostet. Ginecol. Prat.*, 1979, **59**, 82.

VALENTINO TAVEGGIA

OSSITOCINA (oxitocina): v. IPOFISI (VIII, 360); OSSITOCICI FARMACI.

OSSIURIASI

F. *oxyurose*. - I. *oxyuriasis; enterobiasis; pinworm infection*. - T. *Oxyuriasis*. - S. *oxyuriasis*.

SOMMARIO

Definizione

L'ossiuriasi, o enterobiasi, è una parassitosi intestinale (elmintiasi) cosmopolita; colpisce prevalentemente i bambini, specie nelle collettività, ed è causata da piccoli nematodi (v.) della specie *Enterobius vermicularis*.

Etiologia

Agente etiologico dell'o. è *Enterobius vermicularis* (*Oxyuroidea, Ascarida, Secernentea, Nematoda*), detto comunemente anche *ossiuro*: parassita obbligato dell'uomo, è monoxeno e vive di preferenza nel cieco, nell'appendice cecale e nei tratti a questa limitrofi.

Morfologia, biologia e ciclo di vita di E. vermicularis. – L'ossiuro è un verme cilindrico filiforme di piccole dimensioni (alcuni mm) con estremità affusolate, rivestito all'esterno da una cuticola striata trasversalmente che, sui lati, si inspessisce formando due creste longitudinali. Anteriormente la cuticola, dilatandosi, forma la *vescicola cefalica*, costituita da un'espansione dorsale e una ventrale in cui possono ritrarsi le 3 labbra che delimitano la bocca; questa, priva di vestibolo, si continua nell'esofago formato da una porzione anteriore di forma clavata, circondata dall'anello nervoso esofageo, e da un bulbo posteriore provvisto di apparato valvolare. L'intestino, rettilineo, termina, nel maschio, in una cloaca posta all'estremità e, nella femmina, in un ano subterminale. L'apparato escretore sbocca posteriormente al bulbo esofageo. Notevole il dimorfismo sessuale: il maschio, lungo 3-5 mm e largo 0,1-0,2 mm è molto più piccolo della femmina (8-13 mm di lunghezza e 0,3-0,5 mm di larghezza); la sua estremità posteriore è tronca e di norma ricurva ventralmente: espansioni della cuticola formano le ali caudali simulando una borsa rudimentale sostenuta da papille sessili; nella cloaca è presente un unico spicolo ricurvo lungo ca. 70 μm, mentre manca il *gubernaculum*. Nella femmina l'estremità distale, leggermente ondulata, si assottiglia notevolmente e termina a punta. L'apparato riproduttore (utero, ovidutto, ovaio) è doppio: si estende nel terzo medio del corpo e si apre all'esterno attraverso la vulva, posta ventralmente in corrispondenza dell'unione del terzo anteriore con il terzo medio (fig. 1).

Le uova, lunghe 50-60 μm e larghe 20-30 μm, sono ovali e asimmetriche, con un lato più appiattito e uno più rotondeggiante; il loro guscio, trasparente e spesso, è formato, essenzialmente, da 2 strati: uno esterno, liscio e albuminoso, che facilita l'adesione dell'uovo alla cute, e uno interno, chitinoso, a stretto contatto con una sottile membrana embrionale profonda di natura lipoidea (fig. 1, *C*).

I vermi adulti, che vivono (sia i maschi che le femmine) per 30-60 giorni, in prevalenza attaccati alla mucosa intestinale, in genere si accoppiano a livello del cieco; la femmina gravida ha un corpo di color laneo notevolmente disteso e turgido in quanto le uova (il cui numero viene stimato in 5000-15.000, in media ca. 10.000 per esemplare) si trovano fittamente stipate nei due uteri che occupano interamente la cavità del corpo. Questa, dopo 2-5 settimane dall'infestazione, secondo alcuni per la ricerca di ossigeno, si stacca dalla parete intestinale e, di preferenza nelle prime ore notturne, seguendo un tipico ritmo circadiano, migra nel lume intestinale sino a raggiungere l'esterno; al contatto con l'aria, strisciando tra le pliche cutanee perianali e

Digitized by Google

A B C

intestino

ovario

vagina

utero

ovario

ano

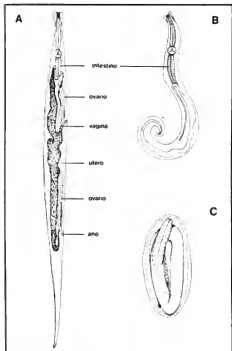



Fig. 1. *Enterobius vermicularis*: *A*) femmina; *B*) maschio; sono evidenziati l'apparato digerente e l'apparato riproduttore; *C*) uovo embrionato. (*A* e *B*: 16 ×; *C*: 600 ×).

perineali, depone le uova contenenti una larva (L_1 = larva di 1° stadio grande 150-160 μm × 10-12 μm) che, nel giro di 4-6 h, alla temperatura del corpo, diviene infestante. Talora, nelle bambine e sembra anche nelle donne, forme erratiche possono raggiungere la vulva e risalire anche lungo le vie genitali. Eventuali uova deposte nel lume intestinale non sono in grado di causare autoinfestazione interna in quanto ancora insegmentate; infatti il processo di segmentazione avviene nell'utero della femmina durante il suo tragitto verso l'esterno e inizia nella parte inferiore del crasso, in modo che la larva sia quasi formata al momento della deposizione dell'uovo nelle pliche anali. In condizioni ottimali di temperatura e di umidità, come possono essere quelle di un'abitazione, le uova rimangono vitali per diverse settimane, mentre non resistono né al secco né all'acqua.

L'infestazione avviene per ingestione dell'uovo contenente la L_1; questa, raggiunto il duodeno, si libera dal guscio e, senza migrare in circolo attraverso i polmoni come nel caso dell'ascaride, discende lungo il tenue e, alloggiando a tratti nelle pliche e nelle cripte del digiuno e dell'ileo, compie due mute. La L_4 raggiunge successivamente l'ultimo tratto del tenue ove muta divenendo verme adulto. L'intero ciclo, o meglio il tempo tra l'infestazione e la deposizione delle uova si compie in genere in 2-4 settimane.

Epidemiologia

L'o. è una parassitosi cosmopolita, frequente nelle collettività (famiglie, asili, scuole, ospedali, etc.) che si stima interessi oggi quasi 1 miliardo di individui; riscontrabile a tutte le età, è prevalentemente diffusa tra la popolazione infantile, con tassi assai variabili, a volte vicini al 100%. Questa elevata diffusione dipende dalla relativa facilità con cui lo stesso ospite e gli individui che con esso vivono a contatto possono continuamente infestarsi ingerendo uova embrionate, già infestanti poco dopo la loro deposizione. Queste, infatti, sia in seguito al grattamento delle zone perianali, sia per l'attrito con gli indumenti o biancheria in genere, sono disseminate un po' ovunque negli ambienti frequentati da soggetti parassitati, favorendo così l'infestazione di intere famiglie e comunità.

Il contagio può avvenire, sia direttamente per trasporto delle uova dalla regione anale alla bocca mediante mani infette dopo grattamento, meccanismo tipico nei casi di reinfestazione, sia dopo contatto con oggetti già contaminati, sia per inalazione di uova presenti nell'aria e nella polvere, o per ingestione di cibi e bevande inquinate.

Esiste inoltre la possibilità che larve fuoriuscite dal guscio nella zona perianale rientrino nell'intestino e inizino un nuovo ciclo parassitario, causando così un peculiare tipo di autoinfestazione a cui è stato dato il nome di *retroinfection*, che ha una qualche importanza nei casi di o. cronica frequentemente riscontrabili.

Patogenesi

Considerando la vasta diffusione degli ossiuri in soggetti che non lamentano nessun disturbo, si deve in genere escludere che questi esercitino sempre una netta azione patogena nei confronti dell'ospite; questa si riscontra solo in rari casi, per lo più nelle infestazioni massive, ed è ricollegabile al ciclo di vita del parassita o a eventuali sue localizzazioni anomale (ossiuri erratici). Gli adulti nell'intestino, specie se numerosi, possono causare modeste infiammazioni catarrali della mucosa, che talora possono degenerare in lievi ulcerazioni accompagnate anche da microemorragie; nei casi più gravi, in seguito a infiltrazione batterica secondaria, si possono formare ascessi di varia entità; peraltro, più frequentemente si riscontra l'instaurarsi di una linfadenite mesenteriale.

Alcuni insistono sull'importanza degli ossiuri nella patogenesi dell'appendicite, anche se la frequenza con cui i parassiti vengono reperiti nelle appendici asportate chirurgicamente non è molto elevata.

La patologia più frequentemente accertata è tuttavia legata al migrare delle femmine gravide tra le pliche anali e perineali: i loro movimenti e i morsi alla cute causano prurito, a volte lieve, a volte intenso e insopportabile, o addirittura doloroso, a cui segue il grattamento: ciò può determinare arrossamento, irritazione ed escoriazioni cutanee più o meno estese e profonde, talora sedi di infezioni piogene secondarie e di eczemi anali.

Vermi adulti erratici nelle vie genitali femminili talvolta possono essere causa di vulvovaginiti accompagnate anche da leucorrea e prurito vulvare; quest'ultimo, a volte intenso, a causa del grattamento può provocare irritazioni alle grandi labbra e alla clitoride. Eccezionalmente gli ossiuri possono risalire anche lungo l'utero e le tube di Falloppio sino all'ovaio provocando metriti e salpingiti accompagnate talora da mestruazioni particolarmente dolorose.

Sempre in relazione ai fenomeni di erratismo, piccoli noduli granulomatosi o cisti, contenenti al loro interno ossiuri adulti o uova incapsulate del parassita, sono stati descritti nelle tube, nell'ovaio, nella regione perianale, in peritoneo, etc., come pure in sedi anomale, polmoni e mammelle, in relazione alle quali è difficile immaginare il percorso effettuato dal parassita per giungervi.

Digitized by Google

A differenza di quanto avviene nel caso dell'ascaride, è del tutto eccezionale, anche se descritta, la risalita dei vermi adulti attraverso l'apparato digerente sino all'esofago e da questo all'esterno attraverso la bocca e le narici.

Nulla o trascurabile è l'azione spogliatrice.

Sintomatologia

La presenza di ossiuri nell'intestino è in genere asintomatica: eventuali disturbi dipendono dall'equilibrio che si stabilisce tra ospite e parassita, per lo più legato al tipo del soggetto parassitato e al numero dei parassiti presenti, per cui, talora, si possono avere quadri clinici diversi, a volte seri, a carico soprattutto dell'apparato digerente, del sistema nervoso e di quello sessuale. In relazione alle condizioni generali, nei soggetti iperparassitati è talora possibile osservare diminuzione o scomparsa dell'appetito con conseguenti dimagrimento, pallore diffuso, occhiaie profonde e, legati a eventuali processi infiammatori in atto, stati febbrili, accompagnati a volte da sudorazioni notturne. Secondo alcuni possono instaurarsi disturbi del comportamento con diminuzione dell'attenzione e scarso senso di applicazione e cooperazione.

L'azione traumatico-infettante degli adulti nell'intestino può provocare coliche passeggere con dolori mal localizzati, seguite in genere da evacuazioni mucose, di tipo catarrale, a volte diarroiche, in cui è possibile reperire i vermi adulti, anche in gran numero; non rari sono i casi di nausea accompagnata da vomito.

La linfadenite mesenteriale che eventualmente si instaura, può produrre, sia dolori improvvisi, anche forti, simulando un quadro di appendicite acuta, sia attacchi dolorosi ricorrenti, di durata variabile da qualche ora ad alcuni giorni, per periodi anche lunghi (alcuni anni), simulando così il quadro dell'appendicite cronica: in entrambi i casi, tuttavia, il paziente non avverte dolori, né nelle zone dell'addome normalmente palpate per la diagnosi di appendicite, né dopo profonda esplorazione rettale.

La produzione da parte dei parassiti di sostanze sensibilizzanti immesse in circolo, può scatenare, indipendentemente dal numero dei parassiti, fenomeni di tipo allergico, come orticaria e casi di corizza con eosinofilia sia locale che generale; quest'ultima è stata riscontrata nel 4-12% dei casi studiati. Possono anche essere presenti disturbi nervosi di carattere sensoriale e psichico, come, ad es., senso di vertigine, tremori, a volte anche convulsioni, e, durante la notte, enuresi, digrignamento dei denti e *pavor nocturnus.* Questi sintomi, peraltro, possono spesse volte già preesistere nel paziente ed essere soltanto più palesemente esacerbati dalla presenza del parassita, la cui importanza etiologica, in questi casi, diviene difficile da valutare.

Il sintomo più frequente nell'o. è comunque il prurito anale che peraltro non sempre si manifesta; in genere è più fastidioso di notte in relazione alla migrazione delle femmine gravide; può essere saltuario, persistente, a volte continuo, e per questo determinare irrequietezza, nervosismo e irritabilità, accompagnati a volte da insonnia, favorendo, nei casi più gravi, stati di «nevrastenia».

Le stesse cause che provocano prurito, secondo alcuni, potrebbero favorire l'instaurarsi di turbe alla sfera sessuale come erezioni persistenti, polluzioni notturne, etc.

Diagnosi

La diagnosi specifica dell'o. si basa sul reperimento delle uova nelle pliche anali, ove, appunto, vengono deposte, e sulla ricerca dei vermi adulti sia nei pressi dell'ano nei momenti in cui il prurito è più intenso (a causa dei morsi dei parassiti) sia nelle feci appena emesse, ove, se presenti, gli ossiuri spiccano per il colore biancastro e per i loro attivi movimenti. In quanto per lo più deposte nelle pliche anali, le uova si ritrovano nelle feci all'incirca nel 5% dei soggetti parassitati, mentre sono facilmente reperibili *in loco*, donde possono essere prelevate mediante il semplice uso di tamponi o di nastro adesivo. L'utilizzazione di questi sistemi di prelievo prese consistenza verso la fine degli anni '30 (Hall, 1937) e ha permesso di mettere in evidenza l'insospettata elevata diffusione dell'ossiuro, contribuendo così anche a sdrammatizzare le idee che si potevano avere sulla sua azione patogena. Oggi il metodo di diagnosi più comunemente adottato è quello descritto da Graham nel 1941, che consiste nell'applicare nella regione anale per qualche istante con delicata pressione un tratto lungo alcuni centimetri di nastro di cellofan adesivo trasparente (comune «scotch») su cui rimangono attaccate le uova eventualmente presenti, facilmente identificabili per la loro tipica asimmetria e per la presenza della larva al loro interno (fig. 1, *C*). Il cellofan, steso poi su un vetrino portaoggetti, diafanizzato eventualmente con qualche goccia di xilolo o toluolo, viene esaminato senza altri accorgimenti al microscopio (fig. 2).

Fig. 2. Aspetto delle uova di *E. vermicularis*, a piccolo ingrandimento (ca. 100 ×), in una porzione di nastro di cellofan adesivo.

È preferibile effettuare il prelievo al mattino subito dopo il risveglio, prima dell'evacuazione fecale e l'espletamento dell'igiene intima. È importante inoltre ricordare che un solo prelievo può risultare negativo, specie nelle infestazioni con pochi ossiuri; tre prelievi in giorni consecutivi danno risultati attendibili in circa il 90% dei casi, mentre talora è possibile diagnosticare la presenza del parassita solo dopo il 5° o 6° prelievo.

Sovente sono le madri che individuano i piccoli vermi nelle feci; in questi casi è bene che qualche esemplare, posto in alcol o anche in aceto, venga esaminato per un'esatta diagnosi prima di un'eventuale terapia: è facile, infatti, che occhi non esperti possano considerare ossiuri larve di mosca, talvolta presenti nel materiale fecale, o altri nematodi eventualmente ingeriti accidentalmente.

Prognosi e terapia

La prognosi è benigna: in prevalenza, infatti, gli ossiuri non causano danni rilevanti e la loro presenza è, per lo più, inavvertita. Si pone pertanto il problema se sia il caso di sottoporre a trattamento soggetti privi di sintomatologia; sembra ragionevole il non farlo, data, tra l'altro, la facilità con cui ci si può reinfestare. Al contrario, quando si manifestano i vari tipi di disturbi sopra descritti, la terapia deve essere radicale, ponendo particolare attenzione al rispetto delle norme igieniche dell'ambiente con il controllo assiduo di tutte le persone che, convivendo con il paziente, potrebbero, se parassitate, fungere da nuova sorgente d'infestazione.

La maggior parte dei farmaci usati in passato e che non sempre davano risultati del tutto soddisfacenti sono praticamente caduti in disuso e, sebbene nella pratica degli ultimi decenni si siano avuti ottimi risultati terapeutici con l'uso di piperazina e di alcuni suoi sali (citrato, adipato), in tempi più recenti sono stati sperimentati con notevole successo il pirvinio pamoato, il pirantel pamoato, il mebendazolo ed il flubendazolo, che hanno il grande vantaggio di svolgere un'efficace azione antielmintica dopo un'unica o poche somministrazioni, senza dar luogo, in genere, a effetti collaterali.

La *piperazina* (Antelmina®, Uvilon®) in sciroppo e in tavolette è facilmente somministrabile in quanto di gusto gradevole e generalmente alle dosi terapeutiche non è responsabile di fenomeni di tossicità: 50-100 mg/kg/*die* nel caso della forma esaidrata e del citrato di piperazina e 3-4 g/*die* nell'adulto e 0,5 g/*die*/anno di età nei bambini nel caso dell'adipato, per 2 o 3 cicli di 7 giorni, intervallati ciascuno da 1 settimana di pausa, sono le posologie che permettono la guarigione di quasi tutti i soggetti parassitati. La ripetizione del trattamento a distanza di tempo si rende necessaria in quanto la piperazina è attiva soltanto sul verme adulto, per cui, per la completa eliminazione dei parassiti, è necessario attendere che tutte le larve presenti nei tratti più prossimali dell'intestino, raggiungano dopo le mute la maturità sessuale. Il farmaco non uccide i parassiti ma li paralizza inibendo l'azione eccitatrice dell'acetilcolina a livello delle sinapsi neuromuscolari, facilitando così la loro eliminazione all'esterno insieme al materiale fecale.

Il *pirvinio pamoato* (Vanquin®), un derivato del gruppo delle cianine, disponibile sia in sciroppo che in tavolette, si è dimostrato, come la piperazina, farmaco d'elezione nel trattamento dell'o., con il grande vantaggio di essere efficace in ca. il 90% dei casi dopo un'unica somministrazione nella dose di 5 mg/kg e assicurando una completa eliminazione dei parassiti dopo la ripetizione del trattamento a distanza di 10-15 giorni. Praticamente nulla la tossicità, solo in rari casi può provocare fenomeni di nausea e vomito. Il farmaco, interferendo sull'attività dell'acetilcolinesterasi, impedisce i movimenti al parassita che può così essere eliminato con le feci; queste, dopo la somministrazione del farmaco, assumono un intenso colore rosso-ocra.

Il *pirantel pamoato* (Combantrin®), come il pirvinio pamoato, agisce dopo la somministrazione di un'unica dose di 10 mg/kg e dà risultati eccellenti se il trattamento viene ripetuto a distanza di 10-15 giorni. Presenta, inoltre, il notevole vantaggio di non venire assorbito a livello intestinale.

Anche il *mebendazolo* (Vermox®), antielmintico ad ampio spettro di recente produzione, si è dimostrato di notevole efficacia nelle infestazioni da ossiuri, con trattamento di un'unica dose di 100-200 mg, ripetuta, anche in questo caso, a distanza di 1-2 settimane; il suo assorbimento a livello intestinale è molto basso (ca. 5%) e solo raramente è responsabile di fenomeni collaterali.

Da ricordare, infine, il *flubendazolo* (Fluvermal®) solitamente efficace dopo un'unica somministrazione di 200 mg ed il *tiabendazolo* (Mintezol®) altamente efficace in dosi giornaliere di 25 mg/kg suddivise in 2 somministrazioni per 7 giorni.

Le lesioni cutanee nella zona anale vanno trattate localmente con prodotti antisettici, mentre l'intenso prurito può essere lenito con l'uso di pomate come la gelatina di petrolio borato e l'ossido giallo di mercurio al 2%.

Profilassi

L'alto grado di diffusione dell'o. nelle comunità, in genere asintomatico, e la facilità di contagio rendono quasi impossibile un'efficace profilassi. È bene tuttavia che si osservino accuratamente le norme di igiene individuale, collettiva e dell'ambiente in modo da evitare, entro certi limiti, l'estendersi di infestazioni massive. Il lavaggio accurato della zona anale al mattino, dopo il risveglio, la cura dell'igiene delle mani tenendo le unghie corte, sono semplici norme individuali da rispettare.

Bibliografia

Belding D. L., *Textbook of Parasitology*, 1976, 3 ed., Appleton Century Crofts, New York.
Chandler A. C., Read C. P., *Introduction to Parasitology*, 1967, 10 ed., Wiley, New York.
Croll N. A., Matthews B. E., *Biology of Nematodes*, 1977, Blackie, Glasgow, London.
Faust E. C., Russell P. F., Jung R. C., *Craig and Faust's Clinical Parasitology*, 1970, 8 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Graham C. F., *Am. J. Trop. Med.*, 1941, **21**, 159.
Hall M. C., *Am. J. Trop. Med.*, 1937, **17**, 445.
Introzzi P., *Trattato italiano di Medicina Interna, Malattie infettive e parassitarie*, 1972, 2 ed., USES, Firenze.

GIANFRANCO BORTOLETTI

FINE DEL DECIMO VOLUME

BIBLIOTECA NAZIONALE CENTRALE ROMA
2238211
DIRITTO STAMPA
COPIA PREFETTURA

Digitized by Google